



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**T E S I S**

**SEROTIPOS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO PRESENTES EN  
LESIONES ANOGENITALES Y ORALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 6  
MESES A 17 AÑOS**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:

**PEDIATRIA**

PRESENTA:

**DRA. BRENDA BLASCO PONCE**

TUTORA:

**DRA. MARIA TERESA CHAVARRIA JIMENEZ  
PEDIATRA CON DIPLOMADO EN DERMATOLOGIA  
COORDINADORA DE EDUCACION  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "EDUARDO LICEAGA"**

CIUDAD DE MEXICO 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**

---

DR. MARIA TERESA CHAVARRIA JIMENEZ

**COORDINADORA DE EDUCACION EN PEDIATRIA MÉDICA.**

---

DRA. MARIA TERESA CHAVARRIA JIMENEZ

**PEDIATRA DERMATOLOGA**

Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga"

TUTORA DE TESIS

## AGRADECIMIENTOS

**A Dios** por guiarme diario en mi caminar por esta vida, que me ha permitido cumplir mis objetivos personales, profesionales y continuar con salud, fuerza e integridad física y emocional en mi desarrollo profesional y como ser humano.

**A mi madre** quien siempre ha estado a mi lado, que me ha dado las herramientas para formarme y guiarme como persona, amiga, profesionista y un gran ser humano. Por confortarme, aconsejarme y guiarme en cada momento de debilidad y desánimo, por enseñarme a esforzarme por lograr mis sueños pese a los obstáculos que se presenten.

**A mi familia;** en especial a mis tías y primos quienes han estado conmigo en este largo camino de desvelos, me han comprendido y apoyado.

**A mis compañeras** quienes se volvieron mi segunda familia, me permitieron entrar en su vida y aportarles ese pequeño granito de arena para su vida profesional y personal, se convirtieron en mis compañeras de aventura.

**A mi gran amigo** que a pesar de no conocer la dinámica médica, continuó a mi lado a pesar de las guardias y el poco tiempo que pudiera brindarle.

**A la Dra. María Teresa Chavarría Jiménez** por apoyarme en este último paso, tenerme la paciencia y dedicación y ser un ejemplo de persona y médico, por demostrar esa entrega al servicio, a los niños y a nosotras, por creer en que podíamos. Dios la bendiga siempre donde este.

# ÍNDICE

<b>Parte</b>	<b>Página</b>
Título	1
Firmas de autorización	2
Agradecimientos	3
Índice	4
Resumen	5
Marco Teórico	7
Antecedentes contextuales	20
Planteamiento del problema	22
Justificación	23
Objetivos	24
Material y métodos	25
Análisis estadístico	28
Consideraciones éticas	29
Resultados	30
Discusión	34
Conclusiones	36
Referencias	37
Anexos	42

## **RESUMEN**

### **“SEROTIPOS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO PRESENTES EN LESIONES ANOGENITALES Y ORALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 6 MESES A 17 AÑOS”**

**Antecedentes:** Las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) no son exclusivas del adulto y pueden afectar severamente la calidad de vida del menor. Sin embargo, existen pocos estudios en México sobre la prevalencia de subtipos de VPH en pacientes pediátricos.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de subtipos del virus del papiloma humano presentes en lesiones anogenitales y orales de pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años, que acuden a solicitar atención médica al Hospital General De México “Dr. Eduardo Liceaga”.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años, de ambos géneros, que asistieron a consulta pediátrica por verrugas anogenitales y orales del Hospital General De México “Dr. Eduardo Liceaga” durante el periodo de estudio del 26 de diciembre del 2012 al 25 de marzo del 2015. La información obtenida fue: edad, género, localización y tipo de verrugas, así como subtipo de VPH encontrado. Se realizó un análisis estadístico en SPSS v. 22 consistente en estadística descriptiva e inferencial. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** De 132 pacientes pediátricos con diagnóstico de verrugas 20 pacientes presentaron verrugas anogenitales y 10 pacientes verrugas orales. En los 20 pacientes con verrugas anogenitales, la edad promedio fue  $7.1 \pm 5.2$  años. De estos, el 40% eran masculinos y el 60% femeninos. Los serotipos de VPH mas frecuentes entre los pacientes fueron el 11, 16 y 18 (30% cada uno). En los lactantes menores y mayores se presentaron 5 casos (25% del total) de infección por VPH 11. En preescolares se presentaron 6 casos (30% del total) de infección

por VPH 16 y 18. En escolares dos casos (10%) de VPH 6, 1un caso (5%) por VPH 11, un caso (5%) por VPH 16 y ningún caso de VPH 18. En preadolescentes un caso de VPH 18 (5%) y en adolescentes dos casos (10%) de infección por VPH 16 y dos casos (10%) de infección por VPH 18.

**Conclusiones:** Las infecciones por subtipos de VPH de alto grado se presentaron en preescolares, escolares, preadolescentes y adolescentes; mientras que los lactantes solo tuvieron de bajo grado. Los serotipos de alto grado fueron más frecuentes en hombres que en mujeres.

**Palabras clave:** Virus del Papiloma Humano, verrugas, anogenitales, orales, paciente pediátrico.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) representan un serio problema de salud en México y el mundo debido a su frecuencia y a la fuerte asociación de algunos subtipos de VPH con el desarrollo de cáncer.

Si bien, la infección por VPH se encuentra con frecuencia en adolescentes y adultos, también se pueden encontrar lesiones tipo verrugas en zonas anogenitales u orales en pacientes preadolescentes, escolares, preescolares, lactantes mayores y lactantes menores.

La incidencia de lesiones subclínicas por VPH transmitidas por vía perinatal (durante el parto) o por vía transplacentaria (durante el embarazo) es alta en los 2 primeros años de vida, y en niños más grande puede ser resultado de abusos sexuales, o bien en una vida sexual activa en los adolescentes principalmente en especial por la exposición a nuevas parejas sexuales sin el uso de preservativos.

Si bien, la mayoría de las verrugas tienden a desaparecer de forma espontánea, aquellas debidas a subtipos de VPH de alto riesgo, tienden a persistir y a ser agresivas, y por lo tanto requieren de un diagnóstico y tratamiento adecuado y oportuno.

Dado que pocos reportes existen en México sobre verrugas e infecciones por VPH en México, y a que no se han realizado estudios en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” para conocer el perfil epidemiológico de las verrugas anogenitales y orales, ni de los subtipos de VPH en pacientes pediátricos el presente estudio tiene como finalidad determinar la prevalencia de subtipos del virus del papiloma humano presentes en lesiones anogenitales y orales de pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años, que acuden a atención médica al Servicio de Pediatría del Hospital General De México “Dr. Eduardo Liceaga”.



## MARCO TEORICO

### **Definición y epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano**

La infección por el Virus del Papiloma Humano es aquella que puede inducir lesiones hiperplásicas, papilomatosas y verrugosas dependientes de células escamosas en la piel y en varios sitios de mucosas<sup>1</sup>.

Las infecciones cutáneas por VPH son frecuentes y la mayoría de las personas sufre una infección a lo largo de su vida; no hay reservorios animales para el VPH y todas las transmisiones se producen probablemente de persona a persona. Hay poca evidencia que sugiere su transmisión por fómites<sup>2</sup>. Las verrugas vulgares (tanto palmares como plantares) se ven con frecuencia en niños y adolescentes, e infectan las manos y los pies<sup>3</sup>.

Las infecciones por el VPH se localizan a lo largo de todo el mundo y no tienen predilección por alguna raza, edad o género. La mayoría de las lesiones experimentan una regresión espontánea en los primeros dos años, una vez que el sistema inmune del hospedero ha alcanzado una respuesta inmune celular competente. Sólo un tercio de los aproximadamente 130 serotipos identificados hasta el momento pueden provocar lesiones anogenitales, orales o laríngeas con un predominio de los serotipos 6, 11 y 16<sup>4</sup>.

Las formas de transmisión del virus en los niños son variadas: la infección perinatal puede ocurrir de forma transplacentaria por vía hematológica, vía líquido amniótico durante la gestación y el parto y a través de la exposición directa a lesiones cervicales y genitales<sup>5</sup>. La edad comúnmente aceptada para la transmisión perinatal son 12-24 meses. El descubrimiento de lesiones en niños mayores de 24-36 meses de edad obliga a pensar en contacto sexual. Esta manera de contagio es más frecuente en niños preadolescentes. El mayor riesgo

entre los adolescentes con actividad sexual se relaciona con la exposición a nuevas parejas sexuales que no usan preservativos<sup>6</sup>.

En poblaciones vírgenes, incluidos los niños que no han sufrido abuso sexual, las tasas de enfermedad clínica y detección de VPH son muy bajas o casi nulas. Se han descrito pocos casos de neoplasias malignas genitales relacionadas con VPH en niños preadolescentes y adolescentes. Por otra parte, la Lesión Intraepitelial Escamosa Alto Grado aparece en adolescentes sexualmente activos<sup>7</sup>. Preocupa también que el comienzo de las relaciones sexuales a edad más temprana contribuya al aumento del cáncer cervical invasivo entre las mujeres menores de 50 años en EUA.

Alrededor del 20% de los adolescentes sexualmente activos presentan VPH detectable en algún momento con una citología normal y sin lesiones apreciables. Las verrugas genitales externas son menos comunes, ocurriendo en menos del 1% de los adolescentes. La lesión más frecuentemente detectada en la clínica es la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG), con una prevalencia del 25-30% de las adolescentes infectadas por VPH<sup>8</sup>. Es mucho menos frecuente la ocurrencia de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (LIEAG), considerada una verdadera lesión precancerosa y que pocas veces evoluciona a un cáncer invasor; aparece en un porcentaje de 0.4-3% de las mujeres sexualmente activas.

### **Patogenia y serotipos involucrados en infecciones pediátricas**

Más de 130 serotipos han sido identificados a la fecha y han ganado interés debido a su rol potencial en la patogénesis de algunos tumores malignos. Existen virus de alto riesgo y de bajo riesgo, los primeros constituyen un riesgo potencial para el desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino. Las lesiones genitales causadas por VPH comprenden aquellos de riesgo bajo, como el 6 y 11 son los que se encuentran más a menudo en las verrugas genitales y se detectan pocas veces o nunca en las lesiones malignas. Los de alto riesgo, sobre todo el 16

y 18 son los causales del 70% el cáncer cervical, suelen encontrarse en las lesiones intraepiteliales y en los cánceres anogenitales invasivos. Otros tipos encontrados en cánceres, aunque menos frecuente, son los 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82<sup>9</sup>.

El serotipo 16 se encuentra con frecuencia en mujeres sin lesiones, lo que hace que su conexión con el cáncer sea confusa. Es posible, también, que las lesiones se infecten por varios serotipos de virus. Casi todas las infecciones latentes por tipos de bajo riesgo se solucionan de modo espontáneo con el paso del tiempo. Las verrugas genitales y vulgares se resuelven en general sin tratamiento, pero pueden tardar años, aunque el 85%-90% de las infecciones latentes de alto riesgo también se resuelven, tienen más probabilidad de persistir que las de bajo riesgo<sup>10</sup>.

La mayoría de los lactantes con verrugas genitales reconocida están infectados por tipos de bajo riesgo. En cambio, los niños con un historial de abuso sexual tienen un cuadro más similar al de las verrugas genitales de los adultos, con mezcla de tipos e alto y bajo riesgo<sup>11</sup>.

El período de incubación del VPH varía de varias semanas a varios años. La determinación de este período es complicada por la ocurrencia de infecciones latentes que pueden perdurar de por vida, con lesiones que se pueden reactivar. Se desconoce el período máximo de incubación para la aparición de lesiones clínicas apreciables después de la infección perinatal, pero parece alcanzar los 6 meses de edad<sup>12</sup>.

En la infección inicial del cérvix, se inicia la invasión vírica de las células basales del epitelio, potenciada por la alteración el mismo a causa de traumatismos o inflamación. Las proteínas de la región precoz (E6 y E7 actúan como factores transactivadores que regulan la transformación celular. Las proteínas del hospedero alteran los procesos normales que regulan la síntesis de ADN celular.

Hay perturbación en las anti-oncoproteína p53 y Rb, lo que produce una proliferación celular continuada con anomalías cromosómicas y aneuploidia<sup>13</sup>. La aparición del colócito asociado con el VPH se debe a la expresión de la E4 que provoca colapso del citoesqueleto<sup>14</sup>.

Las lesiones cutáneas (verruga vulgar y genital) no se asocian con serotipos oncogénicos ni tienen ningún potencial de ese tipo, excepto la epidermodisplasia verruciforme<sup>15</sup>.

### **Tipos de lesiones provocadas por el VPH en niño**

Las lesiones subclínicas por VPH también han sido documentadas en niños abusados y no abusados. La manifestación más común de los VPH es la infección latente, definida por la detección de ADN de VPH en ausencia de cualquier lesión relacionada con el virus. Es bien reconocido que las infecciones subclínicas genitales (las verrugas planas pueden ser muy difíciles de distinguir visualmente del tejido no infectado circundante) y las lesiones latentes son las manifestaciones más comunes de la infección por VPH entre niños y adultos<sup>16</sup>.

Las lesiones cutáneas típicas inducidas por VPH son proliferativas, papulares e hiperqueratósicas. Las verrugas vulgares son lesiones elevadas circinadas, con una superficie queratinizada, mientras que las plantares y palmares son prácticamente planas. Las verrugas múltiples resultan frecuentes y pueden crear un patrón de mosaico. Las planas aparecen como pápulas pequeñas (1-5mm) y del color de la piel normal<sup>16</sup>. Figuras 1 y 2.



**Figura 1.** Lesiones compatibles con infección por VPH en miembro superior que presentan fenómeno de Koebner. . Extraído de “HPV infections in children”.(16)



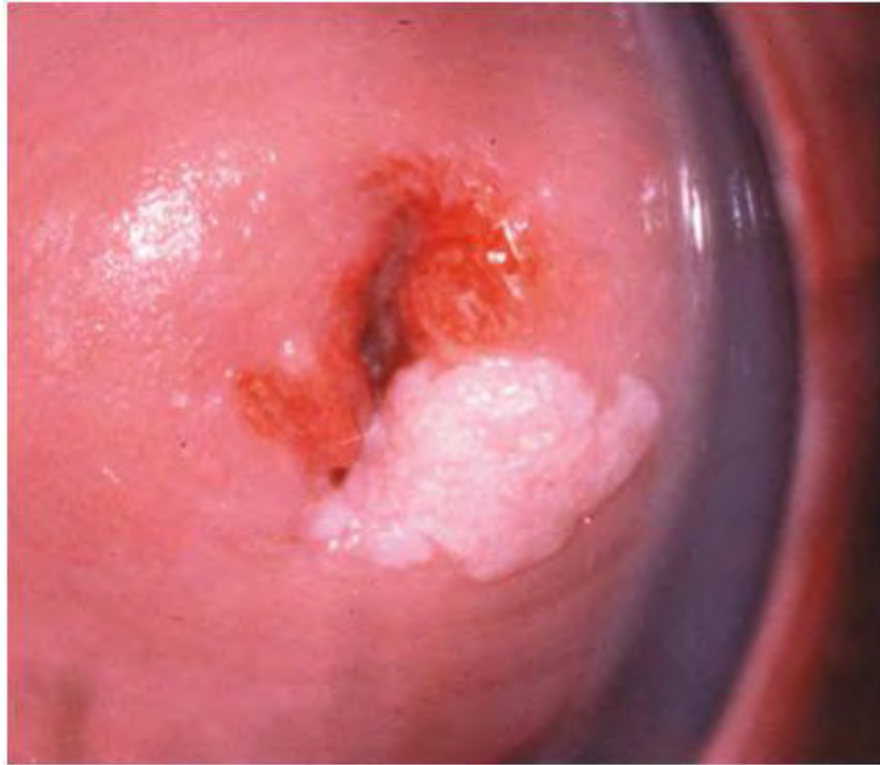
**Figura 2.** Lesiones oro-labiales en un paciente infectado con VPH. . Extraído de “HPV infections in children”<sup>16</sup>

Las verrugas genitales se pueden encontrar en todo el periné, alrededor del ano, la vagina y la uretra, así como en las áreas cervicales, intravaginales e intraanales. Las verrugas intraanales ocurren en mayor medida en pacientes que han realizado coito anal receptivo, en contraste con aquellas perianales que pueden aparecer sin antecedentes de sexo anal. Las lesiones causadas por los genotipos genitales también se pueden encontrar en conjuntivas, encías y nariz. Pueden ser únicas o múltiples y hallarse con frecuencia en múltiples sitios anatómicos (Figura3).

Pueden ser planas, cupuliformes, queratósicas, pediculadas y en forma de coliflor, mostrarse aisladas, en grupo o como placa. Según su tamaño y localización anatómica, pueden ser pruriginosas y dolorosas, ser fiales y sangrar o sobreinfectarse. Se pueden mencionar trastornos menos frecuentes, como son la enfermedad de Bowen, la papulosas bowenoide, los carcinomas epidermoides, los tumores de Buschke-Löwenstein y las neoplasias intraepiteliales vulvares.<sup>16</sup>



**Figura 3.** Lesiones perianales compatibles con infección por el VPH. . Extraído de “HPV infections in children”.<sup>16</sup>



**Figura 4.** Cérvix que muestra lesiones acetoblancas sugestivas de infección por el VPH. Extraído de “HPV infections in children”<sup>16</sup>

La edad media de comienzo de la papilomatosis laríngea recurrente es de 3 años. Los niños se presentan con disnea o estridor en el caso de los lactantes<sup>16</sup>.

De forma reciente, la infección por el VPH se ha implicado en lesiones cancerígenas orales, laríngeas y esofágicas. La evidencia que sugiere esto, es menos convincente que aquella que apoya el rol oncogénico en el cáncer cervicouterino. (Figura4). El crecimiento de los papilomas puede ser veloz y ocluir por completo la vía respiratoria superior con un compromiso ulterior. Las lesiones suelen recidivar en semanas después de su eliminación y ser subsidiarias de tratamiento quirúrgico<sup>17</sup>.

Mientras que las inyecciones por VPH en adultos parecen afectar predominantemente a aquellos grupos sexualmente activos, en los pacientes pediátricos, las verrugas afectan varios sitios anatómicos. Además de estas



lesiones cutáneas, aquellas que se desarrollan en la faringe parecen ser un padecimiento pediátrico típico. De forma más reciente, la infección por VPH se ha descrito en la mucosa nasal y en el tracto genital de los niños<sup>18</sup>.

Dichas lesiones en el área genital pueden causar vergüenza en el paciente o los padres. Diversos estudios en adultos (aunque no en niños) han demostrado que se requiere de la existencia de lesiones precancerosas para que se desarrolle la enfermedad neoplásica. Los papilomas espiratorios pocas veces se malignizan, a menos que sean tratados con radiación<sup>14</sup>.

### **Métodos diagnósticos de infección anogenital por VPH**

Para el diagnóstico de las verrugas genitales externas no suelen ser requeridas pruebas complementarias, debido a que este se puede establecer de forma fiable por un observador experto. La biopsia estará indicada en caso de que el diagnóstico sea dudoso o si las lesiones no responden al tratamiento tradicional<sup>15</sup>.

La detección selectiva de LIE o cáncer cervical comienza con la citología mediante la extensión de Papanicolau, siendo esta una prueba de cribado, pero no de confirmación. Se recomienda realizar colposcopia con toma e biopsia en aquellas pacientes con un Papanicolau positivo realizado 4-6 meses después<sup>16</sup>.

El diagnóstico de infección por VPH en escolares puede reflejar un reconocimiento tardío de las lesiones o una reciente reactivación de una infección latente y no una adquisición reciente (que pudiera ser, o no, sexual). Sin embargo, la implicación de la infección ano genital por VPH entre niños permanece sujeta a debate<sup>6</sup>.

El enfoque en el potencial abuso a niños con lesiones anogenitales por VPH permanece en fuerte contraste con las guías de tratamiento con aquellos pacientes portadores de papilomatosis laríngea. Se establece que en general, la

aparición de lesiones laríngeas en escolares es el resultado de una reactivación previamente adquirida por VPH, lo que implica la consideración de que el abuso sexual no es necesario en estos casos<sup>18</sup>.

La presencia de lesiones compatibles con infección por VPH requiere de una evaluación completa para detectar posibles abusos y descartar la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual. La tipificación de los serotipos genitales de VPH en los niños carece de utilidad diagnóstica o para confirmar la situación de abuso sexual, pues puede ser el reflejo de una transmisión perinatal<sup>19</sup>.

### **Tratamiento de la infección por el VPH en pediátricos**

La mayoría de las verrugas vulgares (plantares, palmares y cutáneas) terminan por resolverse de manera espontánea. Las lesiones sintomáticas se deben eliminar, lo que puede conseguirse con terapias a base de ácido salicílico auto aplicado, u otras modalidades aplicadas por el médico, como es la crioterapia, el láser y la electrocirugía. Las terapias aplicadas en la consulta son la crioterapia con nitrógeno líquido o crio sonda; resina de podofilina al 10-25%, y ácido bicloroacético y tricoloracético. Las verrugas genitales de los niños y los adolescentes son benignas y suelen remitir, pero sólo después de un largo período. Se recomienda su tratamiento si el paciente o los padres lo solicitan<sup>20</sup>.

No existe un tratamiento que haya demostrado más eficacia que los demás. Las resinas de podofilina han perdido popularidad a favor de otros métodos por la variabilidad de los preparados. El interferón intralesional aporta una eficacia similar al de otras terapias y se asocia con efectos adversos significativos. Es una forma de tratamiento reservada para los casos recalcitrantes<sup>21</sup>.

Algunas de las terapias son dolorosas, por lo que no se deberá instituir un tratamiento doloroso y menos cuando las lesiones genitales se localizan en la región genital o perianal, a menos que se controle el dolor de forma efectiva<sup>21</sup>.

En adolescentes y adultos, las pautas terapéuticas aplicadas por el paciente y recomendadas para las verrugas genitales externas incluyen la aplicación tópica de podofilina e imiquimod. La solución de podofilina al 0.5% se aplica con un algodón y el gel utilizando el dedo sobre las verrugas visibles en un ciclo de dos veces al día durante tres días, seguido por cuatro días de descanso. El tratamiento se repite hasta un total de cuatro ciclos. La crema de imiquimod al 5% se aplica al acostarse tres veces por semana a día alteños, con una duración de hasta 16 semanas; el área tratada se debe lavar con jabón neutro y agua entre 6 y 10 horas después de la aplicación. El tratamiento combinado de las verrugas genitales (imiquimod+podofilina) no mejora la respuesta, pero sí aumenta las complicaciones. Ambos medicamentos están proscritos en el embarazo y cuando hay antecedente de hipersensibilidad a alguno de sus componentes<sup>22</sup>.

Como se mencionó anteriormente, con todas las formas de tratamiento es frecuente la recidiva de las verrugas genitales y más o menos la mitad de los niños y adolescentes necesita un segundo o tercer tratamiento. La recurrencia es también evidente en la papilomatosis respiratoria, los padres y los pacientes deben estar informados de dicha posibilidad. Las complicaciones del tratamiento son poco comunes; a veces se produce dolor crónico (vulvodinia) o hipoestesia en el sitio del tratamiento. Las lesiones pueden curar con hipo o hiperpigmentación, el tratamiento quirúrgico pudiera provocar infección y mala cicatrización<sup>23</sup>. Las intervenciones en el cérvix pueden provocar problemas de fertilidad

El pronóstico de la enfermedad cervical es el mejor con tasas de curación el 85-90% después de un solo tratamiento. La enfermedad recalcitrante debe llevar a una evaluación, y es frecuente en personas inmunodeprimidas, sobre todo en varones y mujeres infectado por VIH.

La única manera de prevenir la infección es evitar el contacto directo con las lesiones. El preservativo sólo reduce el riesgo de transmisión de VPH y de otras infecciones de transmisión sexual que representan factores de riesgos para el desarrollo de lesiones intraepiteliales<sup>24</sup>. El preservativo parece acelerar la regresión e las LIEBG. No fumar es una medida esencial en la prevención el cáncer cervical<sup>25</sup>.

Las vacunas contra el VPH son eficaces contra la persistencia específica y el desarrollo de enfermedad específica, se basan en partículas semejantes a virus que se producen en *Saccharomyces cervisiae*. Se recomienda la vacunación sistémica de todas las mujeres a los 11-12 años y se administra por vía IM en la región deltoidea en una serie de 3 dosis a los 0, 2 y 6 meses, siendo vital que se realice antes del inicio de la actividad sexual, aunque la mujeres que sostienen relaciones sexuales deberían vacunarse también<sup>26</sup>. La vacuna puede administrarse en niñas de tan solo 9 años de edad y en mujeres y niñas de 13-26 años.

## ANTECEDENTES CONTEXTUALES

En 1980, Krzyek y su equipo<sup>27</sup> examinaron las verrugas ano genitales de 26 pacientes en búsqueda de la presencia del virus del papiloma humano. El ADN viral se detectó en 18 especímenes por medio de hibridación en Southern blot. De los mismos, 6 especímenes contuvieron VPH tipo 1 o tipo 2. En 12 muestras de tejido hubo falta de homología para VPH 1 y 2, por lo que se sugirió que se trataba de subtipos distintos a los hasta entonces caracterizados.

En el 2005, Sinclair y su equipo<sup>6</sup> evaluaron la presentación de infecciones por VPH en niños menores de 13 años de edad y su asociación con la sospecha de abuso sexual en 124 niños, de los cuales, 40 tuvieron lesiones laríngeas, y 67 anogenitales, 10 orales y 7 con lesiones tanto anogenitales como orales. La edad promedio al diagnóstico fue de  $4 \pm 2.9$  años en comparación con  $6.4 \pm 3$  con los que dieron negativo para la infección. Entre los pacientes con HPV positivo, el 56% eran mujeres, comparado con el 82% de los niños negativos al VPH. Cincuenta y cinco (73%) de 75 niños con infecciones anogenitales por VPH fueron remitidos a la clínica CSA para su evaluación, en comparación con ninguno de los 49 niños con infecciones laríngeas u orales por VPH atendidas por el servicio de otorrinolaringología. Los casos laríngeos se presentaron antes que las lesiones anogenitales y orales. El abuso fue considerado al menos posible para 17 de 55 niños con cualquier evaluación de CSA. La edad media de los niños con HPV positivo fue de  $6,5 \pm 3,8$  años (mediana: 5,3 años), en comparación con  $3,6 \pm 2,3$  años (mediana: 2,6 años) para los niños con VPH probablemente no abusados. La probabilidad de un posible abuso como fuente de infección por VPH aumentó con la edad. El valor predictivo positivo del VPH para el posible abuso sexual fue de 36% (95% intervalo de confianza: 13-65%) para niños de 4 a 8 años de edad y 70% (95% intervalo de confianza: 35-93%) para niños > 8 años. años de edad.

En el 2015, Sánchez-Torices y su equipo<sup>28</sup> estudiaron la tasa de colonización oro faríngea neonatal de VPH durante el parto. En lo referente a la colonización

neonatal oro faríngea por VPH, en 53 e los 91 neonatos (58.24%) hubo aislamiento viral en los momentos inmediatamente posteriores al parto (uno de ellos correspondió a un parto gemelar). Los serotipos más frecuentemente aislados mantuvieron una distribución de proporcionalidad similar (aunque no idéntica) a la encontrada en el cérvix materno, registrándose diferencias en 9 e los 53 casos.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de subtipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) presentes en lesiones anogenitales y orales en pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años que acudieron a consulta con el especialista al Hospital General De México “Dr. Eduardo Liceaga”?

## JUSTIFICACION

**Magnitud e Impacto:** Los datos sobre la prevalencia de infecciones por VPH en escolares, preescolares y lactantes son escasos. Sin embargo, alrededor del 20% de los adolescentes sexualmente activos presentan infección por VPH; con una prevalencia del 25-30%, la lesión más frecuente es la lesión intraepitelial de bajo grado en adolescentes femeninos. Alrededor de 130 serotipos han sido identificados a la fecha y han ganado interés debido a los altos registros de tumores malignos. Los subtipos 16 y 18 tienen mayor capacidad de favorecer el desarrollo de lesiones malignas, y se encuentran en hasta el 70% los cánceres cervicales. Mientras que otros subtipos (6,11), aunque benignos representan un problema estético que debe atenderse y pueden transmitirse por diversas vías.

**Trascendencia:** La realización del presente estudio permitirá conocer los subtipos del VPH mas frecuentes en lesiones anogenitales y orales en pacientes pediátricos que acuden al Hospital General De México “Dr. Eduardo Liceaga”. También, permitirá conocer la prevalencia por grupos de edad y por género. Lo cual eventualmente podría servir para implementar estrategias de prevención para el contagio de estos, y también permitirá la implementación de tratamientos oportunos, y efectivos. Evitando, las complicaciones de este tipo de infección.

**Factibilidad:** Fue factible llevar a cabo el presente estudio porque, no se requirió de recursos adicionales a los ya destinados a la atención de los pacientes, sólo se requirió de información ya contenida en los expedientes. También, se pudo llevar a cabo porque se tuvo la capacidad técnica para realizarse.



# OBJETIVOS

## General

Determinar la prevalencia de subtipos del virus del papiloma humano presentes en lesiones anogenitales y orales de pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años, que acuden a atención médica al Hospital General De México “Dr. Eduardo Liceaga”.

## Específicos

1. Conocer las características sociodemográficas de los pacientes (edad, género).
2. Clasificar los subtipos de VPH por orden de frecuencia.
3. Analizar la prevalencia de infección por VPH y subtipos más frecuentes por grupos de edad.
4. Analizar la prevalencia de infección por VPH y subtipos mas frecuentes por género.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Diseño de la investigación**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

### **Universo de estudio**

Pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años, con diagnóstico de Virus del Papiloma Humano (VPH) en el área anogenital y oral.

### **Periodo del estudio**

Del 26 de Diciembre del 2012 al 25 de Marzo del 2015.

### **Tamaño de la muestra**

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Por conveniencia se incluyeron todos los casos de pacientes que cumplieron los criterios de selección durante el periodo de estudio.

### **Criterios de selección**

#### *Criterios de inclusión*

- Casos de pacientes pediátricos de ambos géneros.
- De edad entre 6 meses y 17 años.
- Con verrugas anogenitales y/o orales.
- Con infección por VPH positiva y reporte de serotipificación.

#### *Criterios de no inclusión*

- Pacientes con datos requeridos incompletos

## *Crterios de eliminaci3n*

- No aplica

## **Definici3n y operacionalizaci3n de las variables de estudio**

A continuaci3n se definen las variables de estudio.

<b>Variable</b>	<b>Definici3n</b>	<b>Categoría</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>A. Estadístico</b>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la valoraci3n clínica.	Años	Cuantitativa discreta	Media, desviaci3n estandar
Grupo de edad	Clasificaci3n de los pacientes segun la etapa de la vida. Lactante menor (<1 ańo); lactante mayor (1-2 ańos); preescolar (2-5 ańos); escolar (6-10 ańos); pre-adolescente (11-12 ańos); adolescente (13-18 ańos).	Lactante menor Lactante mayor Preescolar Escolar Pre-adolescente Adolescente	Cualitativa ordinal	Frecuencia , porcentajes
Género	Sumatoria de los egresos del Servicio de Pediatría en los periodos de estudio	Masculino Femenino	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Localizaci3n de la lesi3n	Sitio en el que se encuentra VPH	Anogenital Oral	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Subtipo de VPH	Clase de VPH determinada mediante análisis genómico, de acuerdo a la clasificaci3n internacional	Subtipo 6 Subtipo 11 Subtipo 16 Subtipo 18	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes

## **Descripción del estudio**

Se revisaron los registros hospitalarios del Servicio de Pediatría para identificar el total de pacientes pediátricos que fueron atendidos por verrugas orales y anogenitales en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” durante el periodo 26 de Diciembre de 2012 al 25 de Marzo de 2015.

En una hoja de recolección de datos se realizó la captura de la información requerida: iniciales del paciente, edad, sexo, la localización de las lesiones y el subtipo de VPH detectado mediante serotipificación.

Posteriormente, la información fue capturada y se realizó el análisis de la misma, seguido de la escritura de la tesis.

## ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para el procesamiento de los datos, en el cual se realizó el análisis estadístico descriptivo e inferencial.

El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se utilizó la media, la desviación estándar y el rango.

El análisis inferencial se realizó con  $\chi^2$  para variables cualitativas y t de Student para comparar variables cuantitativas. Se clasificó a los pacientes por grupos de edad en: y posteriormente se comparó la frecuencia de infección y subtipos de VPH por grupos de edad, utilizando como prueba inferencial la  $\chi^2$ .

Se consideró significativa una  $p < 0.05$ . Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo de investigación se llevó a cabo de acuerdo al marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como **sin riesgo**. Se considera sin riesgo porque fue retrospectivo y se obtuvo la información de los expedientes clínicos de los pacientes.

También, el estudio se apegó a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014).

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación al Comité Local de Bioética e Investigación.

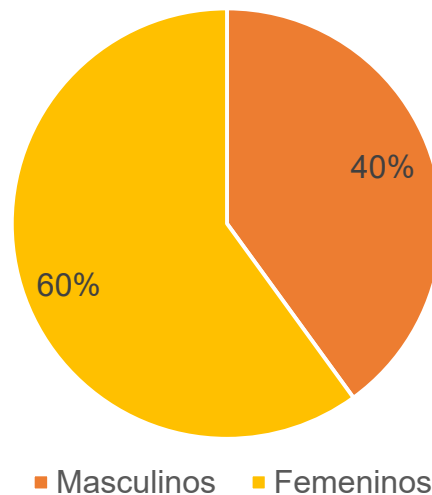
Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de los mismos. No se requirió de firma de carta de consentimiento informado para participar en el estudio.

## RESULTADOS

Se atendieron un total de 132 pacientes pediátricos con diagnóstico de verrugas en el periodo del 26 de Diciembre de 2012 al 25 de Marzo 2015. De estos, 20 pacientes presentaron verrugas anogenitales y 10 pacientes verrugas orales.

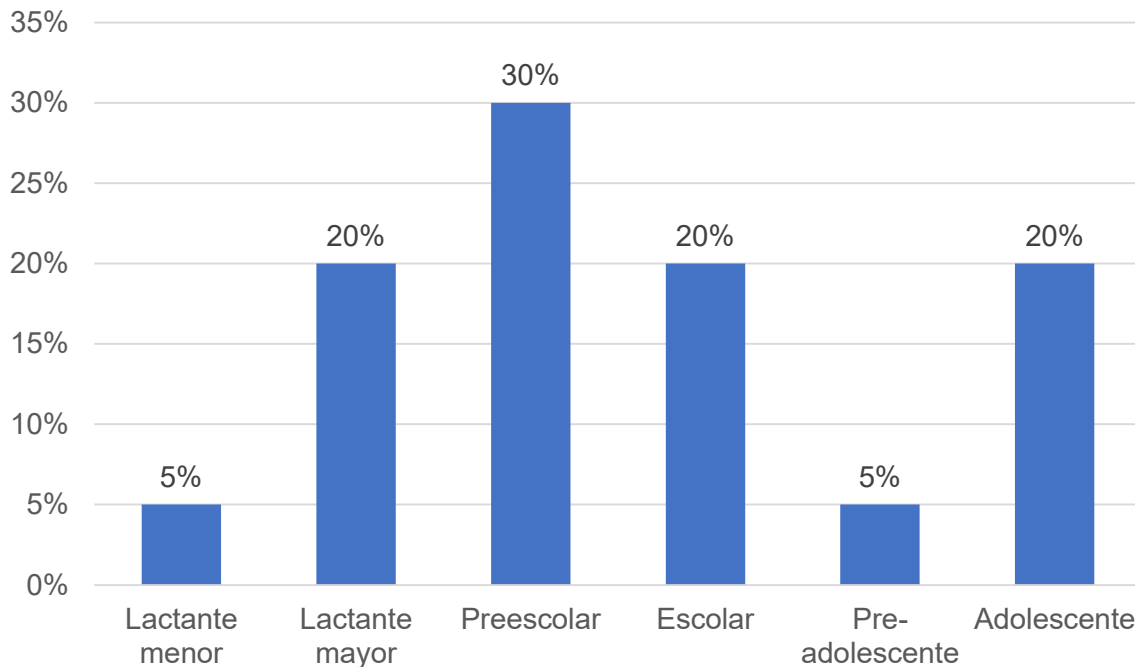
### *Características sociodemográficas de los pacientes con verrugas anogenitales*

De los 20 pacientes con verrugas anogenitales, la edad promedio fue  $7.1 \pm 5.2$  años (rango 7 meses a 17 años). De estos, el 40% (n=8) eran masculinos y el 60% (n=12) femeninos (Figura 1).



**Figura 1.** Género de los pacientes con verrugas anogenitales.

En la distribución por grupos de edad, el 5% eran lactantes menores, el 20% lactantes mayores, el 30% preescolares, el 20% escolares, el 5% preadolescentes y el 20% adolescentes (Figura 2).



**Figura 2.** Distribución de los pacientes con verrugas anogenitales por grupos de edad.

*Frecuencia de serotipos encontrados en los pacientes con verrugas anogenitales*

Los serotipos de VPH más frecuentes entre los pacientes fueron el 11, 16 y 18; mientras que el VPH 6 fue el menos frecuente. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes que tuvieron cada serotipo.

<b>Tabla 1.</b> Frecuencia de serotipos de VPH en pacientes con verrugas anogenitales		
<i>Serotipo</i>	<i>Frecuencia (n)</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
VPH 6	2	10.0
VPH 11	6	20.0
VPH 16	6	20.0
VPH 18	6	20.0



*Frecuencia de serotipos de VPH en pacientes con verrugas anogenitales por grupos de edad*

En los lactantes menores y mayores no hubo casos de infección por serotipos de VPH 6, 16 y 18, pero se presentaron 5 casos de infección por VPH 11. En preescolares se encontraron 6 casos de infección por VPH 16 y 18, pero ninguno de VPH 6 y 11. Mientras que en escolares, se encontraron 2 casos infección por VPH 6, 1 caso de infección por VPH 11 y otro caso de infección por VPH 16. En pre-adolescentes solo hubo un caso de infección por VPH 18, y ningún caso de infección por otros serotipos. Finalmente, en adolescentes los 4 casos que se presentaron fueron por los serotipos 16 y 18 (Tabla 2). En solo un caso se documentó violación.

<b>Tabla 2.</b> Frecuencia de serotipos de VPH por grupos de edad*				
<i>Grupo de edad</i>	<i>VPH 6 n(%)</i>	<i>VPH 11 n(%)</i>	<i>VPH 16 n(%)</i>	<i>VPH 18 n(%)</i>
Lactante menor	0(0)	1(16.7)	0(0)	0(0)
Lactante mayor	0(0)	4(66.7)	0(0)	0(0)
Preescolar	0(0)	0(0)	3(50.0)	3(50.0)
Escolar	2(100)	1(16.7)	1(16.7)	0(0)
Pre-adolescente	0(0)	0(0)	0(0)	1(16.7)
Adolescente	0(0)	0(0)	2(33.3)	2(33.3)
Total	2(100)	6(100)	6(100)	6(100)

\*  $p=0.008$ , exacta de Fisher

*Frecuencia de serotipos de VPH en pacientes con verrugas anogenitales por género*

Los serotipos 16 y 18 de VPH fueron más frecuentes en pacientes masculinos que en femeninos, mientras que el serotipo 11 fue más frecuente en femeninos que en masculinos (Tabla 3,  $p=0.058$ ,  $X^2$ ).

<b>Tabla 3.</b> Frecuencia de serotipos de VPH por género				
<i>Grupo de edad</i>	<i>VPH 6 n(%)</i>	<i>VPH 11(n,%)</i>	<i>VPH 16(n,%)</i>	<i>VPH 18(n,%)</i>
Femenino	1 (12.5)	5 (62.5)	1 (12.5)	1(12.5)
Masculino	1(8.3)	1(8.3)	5(41.7)	5(41.7)

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinó la prevalencia de subtipos del virus del papiloma humano presentes en lesiones anogenitales de pacientes pediátricos de del Hospital General De México “Dr. Eduardo Liceaga”. Encontrando, que los subtipos de VPH más frecuentes en las lesiones anogenitales fueron el 16 y el 18.

No se encontraron casos de infección por VPH 16 y 18 en lactantes menores ni mayores; sin embargo, el VPH 16 solo se encontró en preescolares, escolares y adolescentes, y el VPH 18 se encontró solo en preescolares, preadolescentes y adolescentes. Mientras que el subtipo VPH11 se encontró solo en lactantes y escolares, y el VPH subtipo 6, sólo se encontró en escolares.

De manera que los subtipos VPH 16 y 18, que son considerados de alto riesgo y típicamente se transmiten por vía sexual, son las formas más comunes entre adolescentes y preadolescentes y son transmitidos por vía sexual, posiblemente como resultado de los encuentros sexuales causales en adolescentes y preadolescentes. Mientras, que la presencia de los subtipos 16 y 18 en preescolares y escolares, podrían deberse a violación, aunque esto no fue documentado en el presente estudio, salvo en un caso. De hecho, se considera que la forma de transmisión no es clara porque en muchos casos no es posible determinar la forma de transmisión; y la correlación entre los subtipos detectados en la madre y el infante es de 57-69%, lo que sugiere otras formas de transmisión post-natalmente.<sup>29</sup>

Aunque, se ha sugerido que la forma de transmisión podría ser por vía respiratoria o por la mucosa oral en etapas tempranas de la vida, es difícil explicar de esta forma la presencia de verrugas anogenitales presentes, por ejemplo, en los pacientes del presente estudio.<sup>29</sup>

Marais y col., determinaron la seroprevalencia de anticuerpos IgG contra el VPH subtipos 16, 18 y 11 en madres y sus hijos, encontrando que en las madres el 17% tuvieron anticuerpos anti-VP16, el 21% anti-VP11 y el 16% anti-VP18; mientras que en los niños la seroprevalencia fue de 9, 11.7 y 9.9%, respectivamente.<sup>30</sup>

Mataix y cols., demostraron la presencia de VPH en niños con verrugas anogenitales donde en el 75% la tipificación del VPH reportó la presencia de VPH tipo 6 y en el 12.5 % el VPH tipo 11. Mientras que, Amabili y cols., encontraron que de los tipos virales estudiados, el tipo 6 prevaleció en un 48 %, mientras que Araujo y cols., encontraron una prevalencia del subtipo 11 de 31.6 %.

Por su parte, Mora y cols., encontraron que el serotipo más frecuente en un grupo de madres fue los subtipos 6, 11 y 16, mientras que, en las hijas sin contacto sexual previo se encontraron subtipos de bajo riesgo (6,11 y 40). Lo que sugiere que, los subtipos de bajo riesgo tienen diversas vías de transmisión, mientras que los de alto riesgo podrían transmitirse más bien por contacto sexual, manipulación de genitales o posiblemente a través de contacto con fómites o manos contaminadas de quienes asean a los menores.

Por otro lado, en el presente estudio los subtipos de alto riesgo fueron encontrados principalmente en adolescentes y pre-adolescentes, lo que podría asociarse a contacto sexual, aunque no pudo determinarse con exactitud la forma de transmisión.

Por lo anterior, se recomienda implementar estrategias apropiadas de cuidado e higiene de los menores, para evitar la contaminación o transmisión sobre todo de subtipos de alto riesgo, y el uso rutinario de las vacunas disponibles a través del Sistema de Salud en escolares. De la misma manera, en adolescentes, es recomendable promover al cuidado de la salud sexual y reproductiva.

## CONCLUSIONES

EL único serotipo de VPH presente en lactantes fue el 11; el 6, 16 y 18 no se encontraron en lactantes.

En preescolares, solo se encontraron los subtipos 16 y 18, mientras que en escolares se encontraron VPH 6, VPH 11 y VPH 16.

En preadolescentes se encontró el serotipo 18, y en adolescentes los serotipos 16 y 18. Por lo que, los serotipos de alto riesgo se presentaron a partir de la etapa preescolar y hasta la adolescencia.

Fueron más frecuentes los serotipos de VHP 16 y 18 en pacientes masculinos que en femeninos.

Se recomienda implementar medias de higiene, protección de los niños y salud sexual en adolescentes.

Otra medida preventiva que actualmente tenemos es la aplicación de vacuna contra virus del papiloma humano, que ya es un programa nacional de salud y que se aplica a todas las pre adolescentes, sin embargo solo se administra la bivalente que contiene serotipos 16, 18, sin embargo ya existe la vacuna tetravalente que contiene 6,11, 16, 18, que protege contra todos los serotipos altamente oncogénicos y con bajo riesgo.

Es necesario que todas las mujeres embarazadas, lleven un control adecuado, para que antes de hacerlo, se tomen los estudios necesarios para evitar contagios subsecuentes a sus hijos y evitar se continúe propagando el virus del papiloma.

Se pretende realizar un algoritmo de abordaje de infección de verrugas anogenitales en pacientes pediátricos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohen BA, Honig P, Androphy E. Anogenital warts in children. Clinical and virologic evaluation for sexual abuse. *Arch Dermatol.* 1990;126(12):1575–80.
2. Bergeron C, Ferenczy A, Richart R. Underwear: contamination by human papillomaviruses. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(1):25–9.
3. Armstrong DK, Handley JM. Anogenital warts in prepubertal children: pathogenesis, HPV typing and management. *Int J STD AIDS.* 1997;8(2):78–81.
4. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine.* 2006 7;24(27–28):5571–83.
5. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leão E, Zugaib M. Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. *Gynecol Oncol.* 1994;54(2):152–8.
6. 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.
7. Gutman LT, Herman-Giddens ME, Phelps WC. Transmission of human genital papillomavirus disease: comparison of data from adults and children. *Pediatrics.* 1993;91(1):31–8.
8. Fairley CK, Gay NJ, Forbes A, Abramson M, Garland SM. Hand-genital transmission of genital warts? An analysis of prevalence data. *Epidemiol Infect.* 1995;115(1):169–76.

9. Goerzen JL, Robertson DI, Inoue M, Trevenen CL. Detection of HPV DNA in genital condylomata acuminata in female prepubertal children. *Adolesc Pediatr Gynecol*. 1989 1;2(4):224–9.
10. Handley J, Hanks E, Armstrong K, Bingham A, Dinsmore W, Swann A, et al. Common Association of HPV 2 with Anogenital Warts in Prepubertal Children. *Pediatr Dermatol*. 1997 1;14(5):339–43.
11. Siegfried E, Rasnick-Conley J, Cook S, Leonardi C, Monteleone J. Human papillomavirus screening in pediatric victims of sexual abuse. *Pediatrics*. 1998;101(1 Pt 1):43–7.
12. Rintala MAM, Grénman SE, Puranen MH, Isolauri E, Ekblad U, Kero PO, et al. Transmission of High-Risk Human Papillomavirus (HPV) between Parents and Infant: a Prospective Study of HPV in Families in Finland. *J Clin Microbiol*. 2005 1;43(1):376–81.
13. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med*. 1998 12;338(7):423–8.
14. Bjørge T, Engeland A, Luostarinen T, Mork J, Gislefoss RE, Jellum E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer in a prospective study. *Br J Cancer*. 2002 1;87(1):61–4.
15. Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, Wiley DJ. External genital warts: report of the American Medical Association Consensus Conference. AMA Expert Panel on External Genital Warts. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1998;27(4):796–806.
16. Syrjänen S. HPV Infections in Children. *Papillomavirus Rep*. 2003 1;14(3):93–110.

17. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*. 1998;132(2):277–84.
18. Moscicki A-B, Ellenberg JH, Crowley-Nowick P, Darragh TM, Xu J, Fahrat S. Risk of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in HIV-Infected Adolescents. *J Infect Dis*. 2004 15;190(8):1413–21.
19. Gibbs NF. Anogenital papillomavirus infections in children. *Curr Opin Pediatr*. 1998;10(4):393–7.
20. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2003;12(6):485–90.
21. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2011 15;53(suppl 3):S59–63.
22. American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect: Guidelines for the evaluation of sexual abuse of children. *Pediatrics*. 1991;87(2):254–60.
23. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003 6;348(6):518–27.
24. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ, ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. 2002 24;287(16):2120–9.



25. Moscicki A-B, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet Lond Engl.* 2004 6;364(9446):1678–83.
26. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2004 Nov 13;364(9447):1757–65.
27. Krzyzek RA, Watts SL, Anderson DL, Faras AJ, Pass F. Anogenital warts contain several distinct species of human papillomavirus. *J Virol.* 1980;36(1):236–44.
28. Sánchez-Torices MS, Corrales-Millan R, Hijona-Elosegui JJ. Colonización orofaríngea perinatal por el virus del papiloma humano. *Acta Otorrinolaringológica Esp.* 2016;67(3):135–141.
29. Syrjänen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(2):259-74.
30. Marais DJ, Sampson CC, Urban MI, Sitas F, Williamson AL. The seroprevalence of IgG antibodies to human papillomavirus (HPV) types HPV-16, HPV-18, and HPV-11 capsid-antigens in mothers and their children. *J Med Virol.* 2007; 79(9):1370-4.
31. Mora Perdomo E, Perdomo Soret L, Muñoz M, Guevara Rivas H, Cardozo Castellano R, Ortunio Calabres M. Infección por VPH en niñas sin contacto sexual. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2013; 73( 2 ): 108-115.
32. Mataix J, Betlloch I, Pastor N, Bañuls J, Martínez M. Verrugas anogenitales: estudio clínico-patológico y virológico. *Anales de pediatría.* 2008;68:572-576.
33. Amabili M, Michelli P, Castellanos A, Arteaga A, De Suárez, L. Estudio molecular de la infección por el virus papiloma humano (VPH) en niños.

Tipificación y correlación clínico-patológica. XII Congreso de la Asociación Panamericana de Infectología. VI Congreso Venezolano de Infectología. II Simposio Latinoamericano y del Caribe de Infecciones de Transmisión Sexual. 15 al 18 Mayo de 2005. Caracas, Venezuela.

34. Araujo E, Barroso S, Cendón A, Muñoz M, Ortunio M, Cardozo R, Guevara H. Infección por Virus por Papiloma Humano en mujeres: Hallazgos paraclínicos. Rev Obstet Ginecol Venez. 2010; 70(2):82-89.

## ANEXOS

### ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación se presenta el cronograma de actividades.

<b>Cronograma de actividades</b>															
	Agosto 2016			Spetiemb 2016			Octubre 2016			Noviemb 2016			Diciembre 2016 / Enero 2017		
1.- Búsqueda bibliográfica	R	R	R												
2.- Diseño del protocolo				R	R	R									
3.- Aprobación del protocolo							R	R	R						
4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos										R	R	R	R		
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis														R	R
															R