

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA LABORATORIO CLÍNICO



**FRECUENCIA DE CASOS POSITIVOS A VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)
DIAGNOSTICADOS POR EL MÉTODO DE BIOLOGÍA MOLECULAR, EN
PACIENTES DE SEXO FEMENINO EN UNIDAD DE SALUD SAN ANTONIO ABAD
REALIZADO EN EL MES DE JULIO DE 2023.**

Presentado por:

Br. Diana Hanrriethe López Tobar.

Para optar al grado de:

Licenciatura en Laboratorio Clínico.

Asesor:

Licda. Karla Stephanie Díaz de López.

Cuidad universitaria “Dr. Fabio Castillo Figueroa”, El Salvador, agosto, 2023

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

Rector

Msc. Roger Armando Arias

Vicerrector Académico

PhD. Raúl Ernesto Azcúnaga López

Vicerrector Administrativo

Ing. Juan Rosa Quintanilla

Secretario/a General

Ing. Francisco Antonio Alarcón

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Decana

MsC. Josefina Sibrián de Rogríguez

Vicedecano

Dr. Saúl Díaz Peña

Secretaria

MsC. Aura Marina Miranda de Arce

Director de Escuela

MsC. José Eduardo Zepeda Avelino

Directora de Carrera

Licda. Msp. Miriam Cecilia Recinos de Barrera.

CONTENIDO

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR.....	ii
AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE MEDICINA	iii
AGRADECIMIENTOS.....	v
RESUMEN.....	vi
SUMMARY	vii
PALABRAS CLAVES:	viii
KEYWORDS:	ix
INTRODUCCIÓN	x
DESARROLLO.....	1
Resultados de pruebas realizadas en la Unidad de Salud San Antonio Abad.....	9
CONCLUSIONES.....	11
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	12

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, gracias a Dios por darme la inteligencia, sabiduría y entendimiento; a mis padres por darme una de las mejores herencias que es ayudarme a formar mi carrera Licenciatura en laboratorio clínico, que a pesar de cada caída ellos estuvieron ahí para motivarme, aconsejarme y apoyarme en cada decisión tomada; a mi hermano, familia y novio. A cada uno de ellos muchas gracias, por ser mi motivación, mis ganas de querer superarme cada día, pero sobre todo gracias a mí, Diana Hanrriethe López Tobar por nunca darte por rendida.

RESUMEN

El virus de papiloma humano (VPH) perteneciente a la familia Papilomaviridae, es un virus de transmisión sexual. Los tipos de infecciones producidas por este pueden ser de dos tipos: las productivas y latentes. En las infecciones productivas, la replicación viral se lleva a cabo principalmente en células escamosas ya diferenciadas, en donde ocurre una intensa actividad de replicación del ADN viral, los cuales producen cambios celulares característicos sobre las células infectadas. En la infección de tipo latente, la infección ocurre predominantemente en células inmaduras del epitelio escamoso, en donde el ADN viral permanece sin replicarse, por lo tanto, no hay cambios morfológicos identificables en la citología.

Actualmente se han descrito más de 100 tipos de VPH cuyas manifestaciones clínicas incluyen lesiones proliferativas en la piel y las mucosas oral, laríngea y del tracto anogenital.

Estos virus se pueden clasificar como de alto o bajo riesgo según su asociación conocida o no con el cáncer y su lesión precursora (neoplasia intraepitelial cervical de alto grado). El desarrollo de la infección depende principalmente del tipo de VPH, así como de la edad de adquisición y del estado inmune de la paciente.

La prueba careHPV es un ensayo de hibridación de ácidos nucleicos in vitro con amplificación de señal que utiliza quimioluminiscencia en microplaca para la detección cualitativa de 14 tipos de ADN de VPH de alto riesgo en muestra cervicales o vaginales. Los tipos de VPH detectados por la prueba son los tipos de VPH de alto riesgo 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Esta prueba está indicada como prueba de detección primaria en mujeres de 30 años o más para detectar la infección por VPH de alto riesgo, que es un factor de riesgo para desarrollar neoplasia intraepitelial cervical de alto grado.

SUMMARY

The human papillomavirus (HPV) belonging to the Papillomaviridae family, is a sexually transmitted virus. The types of infections produced by this can be of two types: productive and latent. In productive infections, viral replication takes place mainly in already differentiated squamous cells, where intense viral DNA replication activity occurs, producing characteristic cellular changes on infected cells. In latent-type infection, infection occurs predominantly in immature cells of the squamous epithelium, where viral DNA remains unreplicated, therefore there are no identifiable morphological changes on cytology.

Currently, more than 100 types of HPV have been described whose clinical manifestations include proliferative lesions on the skin and oral, laryngeal, and anogenital tract mucosa.

These viruses can be classified as high or low risk based on their known or unknown association with cancer and its precursor lesion (high-grade cervical intraepithelial neoplasia). The development of the infection depends mainly on the type of HPV, as well as the age of acquisition and the immune status of the patient.

The careHPV test is a signal amplified in vitro nucleic acid hybridization assay that uses microplate chemiluminescence for the qualitative detection of 14 high-risk HPV DNA types in cervical or vaginal specimens. The HPV types detected by the test are high-risk HPV types 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68. This test is indicated as a primary screening test in women 30 years of age and older to detect high-risk HPV infection, which is a risk factor for developing cervical intraepithelial neoplasia. high grade.

PALABRAS CLAVES:

VPH: Virus de Papiloma Humano

Viriones: virus

Prueba CareHPV QIAGEN: es una prueba para la detección del ADN del VPH.

Hibridación: proceso en el que dos moléculas complementarias de una sola hebra de ADN o ARN se unen y forman una molécula de doble cadena.

Sealer: película adhesiva transparente.

Shaker: es un instrumento que permite realizar de forma automatizada y secuencial los ciclos de temperaturas necesarios para llevar a cabo la reacción en cadena de la polimerasa.

Holder magnético: soporte magnético para placas de 96 pocillos.

KEYWORDS:

HPV: Human Papilloma Virus

virions: viruses

CareHPV QIAGEN Test: is a test for the detection of HPV DNA.

Hybridization: The process in which two complementary single-stranded DNA or RNA molecules come together to form a double-stranded molecule.

Sealer: transparent adhesive film.

Shaker: it is an instrument that allows to carry out in an automated and sequential way the necessary temperature cycles to carry out the polymerase chain reaction.

Magnetic holder: magnetic holder for 96-well plates.

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece al grupo de virus con tropismo por los epitelios; infectan predominantemente la piel y las membranas mucosas y producen proliferaciones benignas o papilomas, que bajo ciertas circunstancias pueden experimentar transformación maligna. El VPH es considerado el agente causal más importante del carcinoma del cérvix uterino.

La infección por el virus del papiloma humano es un importante problema de salud pública en nuestro país, para lo cual se ha identificado a la población con claros factores de riesgo, tales como: inicio temprano de vida sexual activa y múltiples parejas sexuales, hacia quienes se dirigen todos los esfuerzos de prevención y diagnóstico temprano, donde ya se incluyen estudios avanzados y cada vez más sensibles y específicos, con el fin de detectar más oportunamente esta mortal enfermedad.

La citología cervical (prueba de Papanicolau) es utilizada para su detección precoz, el cual ha contribuido en la reducción del número de muertes resultantes de esta enfermedad.

El 87.7 de las pacientes con cáncer uterino en El Salvador en 2019, fue detectado en San Salvador, La Libertad, La Paz, Sonsonate, Cuscatlán y Cabañas en personas de entre 30 y 79 años. La tasa de mortalidad es de 4 por cada 100,000 mujeres.

El desarrollo de nuevas tecnologías, más rápidas y precisas, se ha transformado al diagnóstico molecular en una herramienta clave para el equipo clínico en beneficio directo del paciente.

El uso de la prueba de careHPV está indicado como una prueba de detección primaria en mujeres de 30 años o más para detectar la infección por VPH, siendo esta una prueba precalificada por la OMS que permite la detección cualitativa de 14 tipos de ADN de VPH en muestras cervicales y

vaginales. Los tipos de VPH detectados son: VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.

La prueba QIAGEN careHPV fue desarrollada para abordar la necesidad insatisfecha de pruebas de VPH en áreas de bajos recursos, en los países en desarrollo con un pobre sistema de salud carente de infraestructura, financiamiento y acceso a personal calificado.

En el Salvador ha crecido el interés en el diagnóstico de enfermedades mediante biología molecular, actualmente la Unidad de Salud San Antonio Abad está equipada y capacitada para realizar este examen, ayudando así a muchas pacientes en la detección oportuna del VPH.

Siendo el objetivo de este proyecto el conocer la frecuencia de casos positivos a el virus de papiloma humano diagnosticado por este método, observando así la importancia de nuevas técnicas para la detección de esta enfermedad.

DESARROLLO.

El papiloma humano es un virus, también conocido por sus siglas en español VPH. Es la enfermedad de transmisión sexual más común que existe.

Pertenecen a la familia Papillomaviridae; los papilomavirus se caracterizan por ser pequeños virus no envueltos que miden entre 45 nm a 55 nm de diámetro, con una cápside icosaédrica de proteína. Su genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular de doble cadena de aproximadamente 8,000 pares de bases de longitud.

Infecciones por VPH

El primer paso en una infección con el VPH es la adhesión de viriones (virus) intactos a células de un epitelio escamoso a partir de lo cual pueden ocurrir dos tipos de infecciones: productivas o latentes.

En las infecciones productivas o activas, la replicación viral se lleva a cabo principalmente en células escamosas ya diferenciadas, esto es, en las capas intermedia y superficial del epitelio escamoso, en donde ocurre una intensa actividad de replicación del ADN viral, con producción de proteínas de la cápside y ensamblaje de nuevos viriones, los cuales producen cambios celulares característicos sobre las células infectadas. En un estudio citológico el efecto citopático observado incluye acantosis, vacuolización citoplásmica prominente, atipia nuclear y binucleación.

En la infección de tipo latente, la infección ocurre predominantemente en células inmaduras del epitelio escamoso. El ADN viral permanece dentro de la célula en forma circular libre (forma episomal) sin replicarse. No hay cambios morfológicos identificables en la citología, por lo que la detección viral en este tipo de infecciones solo puede hacerse por métodos moleculares.

Clasificación clínico-patológica del VPH

En la actualidad, se han descrito más de 100 tipos de VPH cuyas manifestaciones clínicas incluyen un amplio espectro de lesiones proliferativas en la piel y las mucosas oral, laríngea y del tracto anogenital. Al menos veinte de los anteriores muestran tropismo por el tracto anogenital.

La presencia de ciertos tipos de VPH en el tracto genital femenino se asocia con una serie de enfermedades, que incluyen condiloma (también conocidos como verrugas genitales) papulosis bowenoide (pápulas rojizas-violáceas), neoplasia intraepitelial (células anormales) cervical, vaginal y vulvar, y cáncer.

Generalmente se clasifican como de alto o bajo riesgo según su asociación conocida o no con el cáncer y su lesión precursora, la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. En general, se acepta que estos virus se transmiten predominantemente por vía sexual y que los tipos de VPH de alto riesgo son un importante factor de riesgo reconocido para el desarrollo de cáncer de cuello uterino. La infección de cuello uterino con tipos de VPH de alto riesgo puede estar asociada con cambios citológicos e histológicos que se detectan mediante la prueba de papanicolaou (busca anomalías en las células cervicales antes de que se conviertan en cáncer), colposcopia (procedimiento que permite examinar detenidamente el cuello uterino, la vagina y la vulva de una mujer, utiliza un dispositivo de aumento iluminado llamado colposcopio) o biopsia (muestra de tejido para analizarlo).

Mencionado lo anterior, lamentablemente, la mayoría de las personas que tienen un tipo de VPH de alto riesgo no muestran signos de la infección hasta que se haya causado graves problemas de salud, es por eso que los chequeos regulares son tan importantes.

El curso de la infección depende principalmente del tipo de VPH, así como de la edad de adquisición y del estado inmune de la paciente. Las mujeres menores de 30 años son más susceptibles de adquirir infecciones genitales con virus oncogénicos que en la mayoría de los casos desaparecen; en cambio, en las mujeres mayores de 30 años es más común la persistencia de la lesión con cambios clínicos y morfológicos y con mayor riesgo de progresión neoplásica.

Históricamente los tipos de VPH 16 y 18 se han considerado como tipos asociados con el cáncer de alto riesgo y se ha demostrado que los tipos de VPH 31, 33 y 35 tienen una asociación intermedia con el cáncer. Esta asociación intermedia se debe a que esos tipos se detectan con más frecuencia en neoplasia intraepitelial cervical de alto grado que en cáncer. Por lo tanto, los cánceres asociados con la presencia de estos tipos son menos comunes que los cánceres asociados con los tipos de VPH de alto riesgo 16 y 18. Estos cinco tipos de VPH combinados juntos representan alrededor del 80% de los cánceres de cuello uterino. Se han identificado tipos adicionales de VPH de riesgo alto e intermedio, incluidos los tipos 39,45,51,52,56,58,59 y 68, como los principales tipos de VPH detectables en los cánceres restantes, el VPH tipo 66 ha sido clasificado como un tipo probable de alto riesgo. (ELSEVIER, 2010).

Prevención

Para prevenir el cáncer de cérvix o cuello de la matriz en las mujeres, el Gobierno del presidente Nayib Bukele, a través del Ministerio de Salud, impulsa una campaña de vacunación contra esa enfermedad, la cual consta de dos dosis; la primera desde los 9 años y la segunda; seis meses después. (Presidencia de la República de El Salvador, 2022).

Prueba careHPV QIAGEN

La tecnología de la prueba careHPV es un ensayo de hibridación de ácidos nucleicos in vitro con amplificación de señal que utiliza quimioluminiscencia (basándose en el principio de emisión de energía luminosa a través de una reacción química de enzima – sustrato) en microplaca para la detección cualitativa de 14 tipos de ADN de VPH de alto riesgo en muestra cervicales o vaginales. Los tipos de VPH detectados por la prueba son los tipos de VPH de alto riesgo 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.

Cuando hay presentes muestras que contienen ADN de VPH de alto riesgo, el ADN de VPH se hibrida con el ARN complementario de la mezcla de sondas. El soporte sólido de micropartículas magnéticas muestra anticuerpos híbridos anti- ADN-ARN que capturan los híbridos de ADN-ARN, lo que permite la separación y eliminación del material no específico no unido. A continuación, se añaden anticuerpos antihíbridos ligados a fosfatasa alcalina para unir y detectar los híbridos capturados. El lavado adicional elimina el conjugado de fosfatasa alcalina no unido, dejando fosfatasa alcalina unida en proporción a la cantidad de ADN de VPH hibridado. Finalmente, se agrega un sustrato quimioluminiscente que es hidrolizado por la fosfatasa alcalina unida para producir luz en proporción directa a la cantidad de fosfatasa alcalina presente, que se correlaciona con la cantidad de ADN de VPH hibridado presente. La señal producida por el sustrato hidrolizado se mide para dar un resultado en unidades relativas de luz (RLU) cuantificadas por un luminómetro. Un valor de unidades relativas de luz igual o superior al valor de corte (CO) significa que la muestra contiene una cantidad suficiente de ADN de VPH de alto riesgo para ser considerada clínicamente positiva. Un valor de unidades relativas de luz por debajo del valor de corte significa que la muestra contiene ADN de VPH de alto riesgo o insuficiente y se considera clínicamente negativa.

El uso de esta prueba está indicado como prueba de detección primaria en mujeres de 30 años o más para detectar la infección por VPH de alto riesgo, que es un factor de riesgo para desarrollar neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. Esta prueba es solo para uso profesional realizada por personal de laboratorio capacitado y validado.

La prueba careHPV no está diseñada para usarse en la detección de mujeres menores de 30 años o mujeres embarazadas. (QIAGEN, 2018)

Recepción de muestras

La recepción de muestras se realiza con todo el material completo que incluye:

- ✓ La hoja de traslado de muestra (original y copia).
- ✓ Boletas de la muestra a entregar (cada una con la hoja blanca, rosada y celeste).
- ✓ Tubos con muestras debidamente rotulados.

Dentro de las recomendaciones para la recepción de muestras se resaltan las siguientes:

- ✓ Toma de muestra de VPH en el establecimiento de salud.
- ✓ Identificación de tubos con tirro.
- ✓ Correcto llenado de hoja de transferencia con número correlativo.
- ✓ Incluir todos los requisitos de identificación del tubo: Nombre completo de la paciente, edad, expediente, número correlativo (tubo, boleta, listado), establecimiento y fecha de entrega de la muestra.
- ✓ Colocar en la esquina superior derecha de las boletas el número correlativo según el listado enviado y numeración de tubos (debe concordar el número en los 3 lugares).
- ✓ Resguardo de muestras en refrigeración para garantizar la calidad de muestras y transportar las mismas en cadena de frío con hielera y pingüinos.

Como en toda prueba la etapa preanalítica es muy importante, desde la toma de muestra, adición en el medio de transporte para VPH, correcto etiquetado y transporte en un triple embalaje, debido a que todos estos procedimientos inciden de una manera significativa en la calidad de los resultados emitidos.

✓ **Almacenamiento de las muestras**

Las muestras pueden mantenerse viables a temperatura ambiente por una semana, en refrigeración (2-8°C) por un mes, en congelación (-20°C) por seis meses.

Procedimiento careHPV QIAGEN

1. Preparación de los reactivos.
2. Encender el equipo.
3. Rellenar la hoja de trabajo.
4. Agregar 25 ul del reactivo 1 a todos los pocillos de la placa.
5. Agregar 50 ul de controles y muestras a la placa.
6. Colocar un sealer (película adhesiva transparente) y presionar hasta que esté completamente cubierto todos los pozos de la placa.
7. Colocar la placa en el shaker, inicia incubación de 30 min (momento donde sucede la desnaturalización).
8. Retirar la placa del shaker, retirar el sealer.
9. Colocar nuevamente la placa en el shaker y agregar 40 ul del reactivo 2, poner sealer, cerrar shaker; inicia incubación de 15 min (lleva a cabo la hibridación).
10. Abrir shaker y retirar placa, en esta incubación las muestras debieron cambiar de color.
11. Remover el sealer.

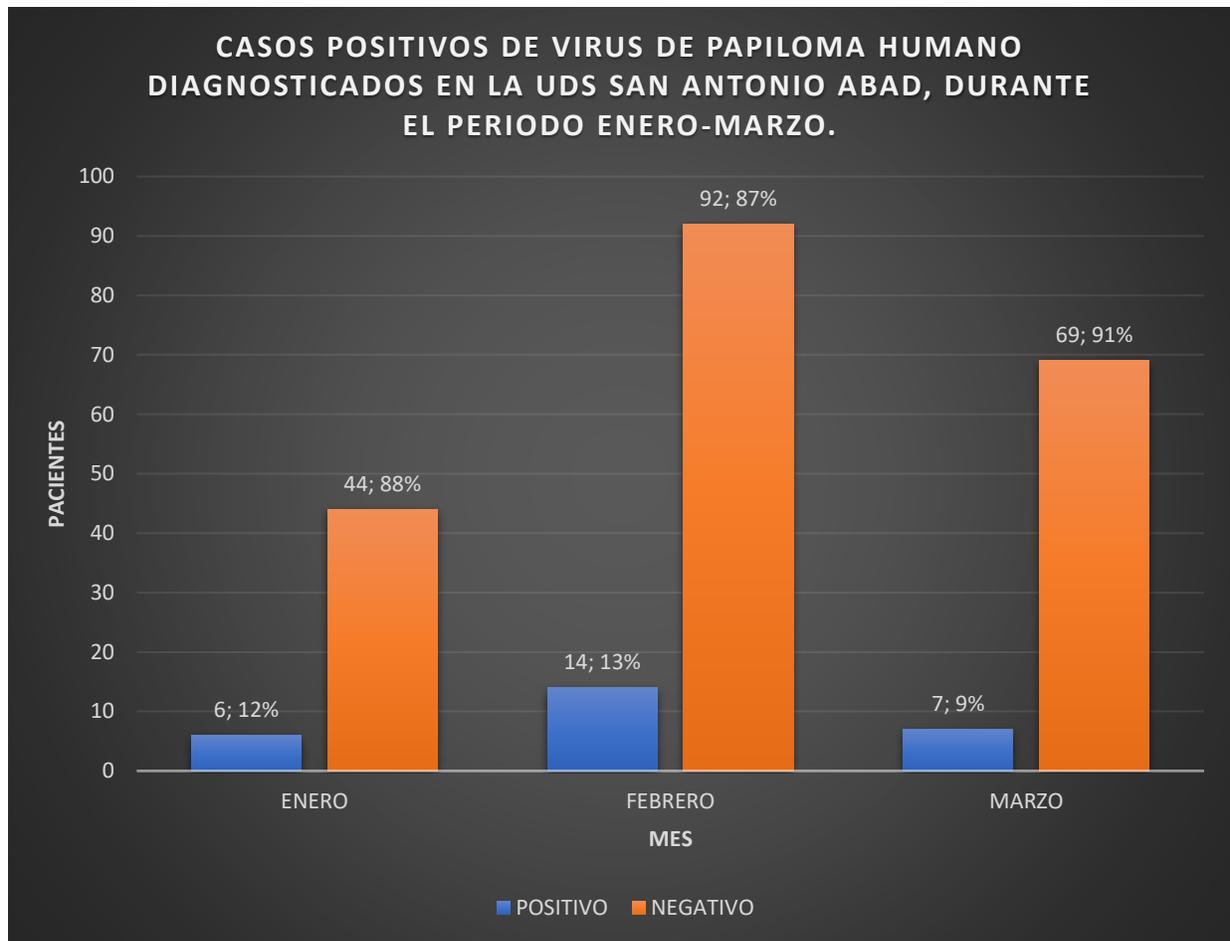
12. Colocar nuevamente la placa en el shaker, agregar 20ul del reactivo 3, colocar sealer, cerrar shaker (se inicia una incubación de 30 min, los híbridos formados se mezclan con las perlas magnéticas).
13. Abrir shaker, sacar placa y colocarla en el holder magnético, mantenerlo en la mesa de trabajo, remover el sealer.
14. Se inicia una incubación en la mesa de trabajo de 3 min, aquí las perlas magnéticas son atraídas al fondo por el holder magnético.
15. Colocar en el fondo de una bandeja de descarte una cama de papel toalla para evitar salpicaduras cuando se realicen los descartes.
16. Tomar firmemente el holder magnético junto con la placa y decantar con fuerza el líquido dentro del descarte, sin regresar la placa cara arriba quitar el exceso de líquido abrazando el holder con una cama de papel toalla y golpeándolo contra la mesa de trabajo (se observa un halo al fondo de cada pocillo).
17. Agregar 40 ul del reactivo 4, colocar sealer, remover la placa del holder magnético, incubación por 30 min (ocurre unión de conjugado al complejo). 7 min en mesa de trabajo y el resto del tiempo en shaker.
18. Abrir el shaker, retirar la placa y colocarla en el holder magnético, remover el sealer, se inicia una incubación de 3 min en la mesa de trabajo para atraer nuevamente las perlas magnéticas al fondo.
19. Repetir el paso número 16.
20. Colocar la boquilla dispensadora al frasco con wash, proceder con el primer lavado.
21. Incubación de 3 min a temperatura ambiente, luego repetir el paso número 16, repetir este paso hasta concluir con 5 lavados.

22. Añadir 40 ul del reactivo 6, colocar un sealer, remover la placa del holder magnético.
23. Colocar la placa en el shaker y cerrar la tapa, llevar a cabo incubación de 15 min.
24. Después de 2 min sacar la placa del shaker y remover el sealer, colocar la placa en el luminómetro para el resto de la incubación.
25. Lectura de muestras.

Dentro de las indicaciones impartidas en el curso de especialización en biología molecular para evitar la contaminación o falsos positivos es tener diseñado nuestras instalaciones de trabajo desde las áreas más limpias a las más sucias; siempre al iniciar y al finalizar nuestra marcha de trabajo limpiar de una manera rigurosa cabinas de bioseguridad, mesas de trabajo, materiales; utilizar un equipo de bioseguridad, dentro de este un punto muy importantes es utilizar siempre guantes de nitrilo y para finalizar utilizar puntas de pipetas con filtro, esto con el fin de evitar aerosoles.

Resultados de pruebas realizadas en la Unidad de Salud San Antonio Abad.

De un total de 232 muestras procesadas, el 12% salieron positivas a el virus de papiloma humano, mientras el 88% de estas fueron negativas.



En la siguiente grafica podemos observar que el mayor número de casos positivos al virus de papiloma humano fue en el mes de febrero, de 106 muestras tomadas, 14 positivas y 92 fueron negativas; luego le sigue marzo con 7 positivas y 69 negativas de 75 muestras procesadas, y por último tenemos a enero con el menor números de casos positivos, obteniendo 6 positivos y 44 negativos, en un total de 50 muestras.

CONCLUSIONES

- Algunos tipos del virus de papiloma humano son potencialmente carcinogénicos. La infección por este virus, es un importante problema de salud pública en nuestro país, para el cual se ha identificado a la población con claros factores de riesgo hacia quienes se dirigen todos los esfuerzos de prevención y diagnóstico temprano. Sin embargo, existe una gran cantidad de mujeres asintomáticas, que al no reconocerse el riesgo quedan desprotegidas de los programas preventivos. Es necesario intensificar las campañas de educación y los estudios de tamizaje en estos grupos de pacientes de aparente bajo riesgo, con el fin de hacer diagnósticos tempranos, tratamientos menos agresivos y más efectivos.
- Actualmente existen dos metodologías para el diagnóstico del virus de papiloma humano, las cuales son: el Papanicolau y biología molecular, pero la más preferida es la biología molecular por ser más sensible, específica y como mayor ventaja es que nos da resultados rápidos de esta manera ayudando a muchas mujeres a poder detectar esta enfermedad en etapa temprana y así evitar su forma crónica como lo es el cáncer cervicouterino.
- De un total de 232 muestras procesadas en el periodo de 3 meses, el 12% salieron positivas al virus de papiloma humano, siendo febrero el mes con mayor número de casos 14.13%; debido a la mayor cantidad de muestras tomadas, podemos concluir que al promover más campañas de toma de muestras da como resultado mayor detección de casos positivos a este virus.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. (s.f.). Condilomas Acuminados.
<https://www.aepcc.org/condilomas/>
2. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2023, 25 de julio). Infección genital por el VPH: Hoja informativa básica.
<https://www.cdc.gov/std/spanish/vph/stdfact-hpv-s.htm>
3. Clínica Universidad de Navarra. (2023). Virión.
<https://www.cun.es/diccionariomedico/terminos/virion#:~:text=%C2%BFQu%C3%A9%20es%20un%20viri%C3%B3n%3F,a%20otra%20y%20entre%20organismos.>
4. ELSEVIER. (2010, octubre). Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico.
<https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-biologia-del-virus-del-papiloma-X1665579610901659>
5. Ignacio Umbert. (2021, 06 de Julio). Papulosis Bowenoide.
<https://idermumbert.com/dermatologia/papulosis-bowenoide/>

6. Instituto Nacional del Cáncer. (2023, 22 de septiembre). ¿Qué es el cáncer de cuello uterino?

[https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuellouterino#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20de%20cuello%20uterino%20es%20c%C3%A1ncer%20que%20se%20origina,vagina%20\(canal%20del%20parto\).](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuellouterino#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20de%20cuello%20uterino%20es%20c%C3%A1ncer%20que%20se%20origina,vagina%20(canal%20del%20parto).)

7. MedlinePlus. (2021, 16 de septiembre). Colposcopia.

<https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/colposcopia/>

8. MedlinePlus. (2022, 8 de abril). Prueba de Papanicolaou.

<https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-papanicolaou/#:~:text=La%20prueba%20de%20Papanicolaou%20es,y%20la%20mandad%20al%20laboratorio.>

9. MedlinePlus. (2022, 12 enero). Virus del papiloma humano.

<https://medlineplus.gov/spanish/hpv.html>

10. National Human Genome Research Institute (2023, 31 de agosto). HIBRIDACIÓN.

<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Hibridacion>

11. Organización Panamericana de la Salud. (s.f.). Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH).

<https://www.paho.org/es/vacuna-contra-virus-papiloma-humano-vph>

12. Presidencia de la República de El Salvador. (2022, 19 de septiembre). Las acciones sanitarias como la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano no son descuidadas por el Gobierno.

<https://www.presidencia.gob.sv/las-acciones-sanitarias-como-la-vacunacion-contr-el-virus-del-papiloma-humano-no-son-descuidadas-por-el-gobierno/>

13. Planned Parenthood. (2023). Papiloma humano.

<https://www.plannedparenthood.org/es/temas-de-salud/enfermedades-de-transmision-sexual-ets/vph>

14. QIAGEN. (s.f.). Kit de prueba de VPH.

<https://www.qiagen.com/es-de/products/diagnostics-and-clinical-research/sexual-reproductive-health/cervical-cancer-screening/carehpv-test-kit>

15. QIAGEN. (2018, Agosto). CareHPV Kit de Test Manual. Unidad de Salud San Antonio Abad.

16. QIAGEN. (2018, septiembre). Reaching Every Woman – the careHPV® Test.

[Archivo PDF].

https://herqiagen.com/carehpv/wp-content/uploads/sites/3/2018/10/PROM-3911-008-1114892-FLY_Highly_portable_HP_V_testing_0918.pdf

17. QIAGEN. (2012, agosto). Manual del Usuario del Sistema de Prueba careHPV™.

[Archivo PDF].

<https://www.isdmguatemala.org/wp-content/uploads/2019/08/Manual-del-usuario-del-Sistema-Care-HPV-laboratorios.pdf>

18. Stanley Alvarado. (2019). VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH).

<https://galenoselsalvador.com/blog/virus-papiloma.html>