



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMEDICAS Y TECNOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO**



**INFLUENCIA DE LA P16INK4a EN PACIENTES FEMENINOS CON CANCER
DE CUELLO UTERINO DE LA SOCIEDAD ANTICANCEROSA DEL EDO.
ARAGUA.**

AUTORES:

MENDOZA JAVIER

SÁNCHEZ PAOLA

TORRES ISAAC

VENTURA ISBEL

TUTOR:

PROF. RUBEN TORO

VALENCIA, JUEVES 24 DE OCTUBRE DE 2013



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMEDICAS Y TECNOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO**



CONSTANCIA DE ENTREGA

La presente es con la finalidad de hacer constar que el Trabajo Monográfico titulado:

**INFLUENCIA DE LA P16INK4a EN PACIENTES FEMENINOS CON CANCER
DE CUELLO UTERINO DE LA SOCIEDAD ANTICANCEROSA DEL EDO.
ARAGUA.**

Presentado por los bachilleres:

MENDOZA JAVIER C.I. 22.696.553
SANCHEZ PAOLA C.I. 19.321.895
TORRES ISAAC C.I. 20.895.851
VENTURA ISBEL C.I. 21.477.215

Fue leído el trabajo monográfico y se considera que cumple con los parámetros metodológicos exigidos para su aprobación. Sin más que hacer referencia, se firma a los 21 días del mes de Octubre del año 2013.

Prof.

C.I. N°

Firma del tutor

(O Representante de la Comisión y Revisora)



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMEDICAS Y TECNOLOGICAS
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO**



CONSTANCIA DE APROBACION

Quienes suscribimos, Prof. Lisbeth Loaiza, Directora de Escuela; y Prof. Maira Carrizales, Coordinadora del Comité de Investigación y Producción Intelectual de la Escuela. Hacemos constar que una vez obtenidas las evaluaciones del tutor, jurado evaluador del trabajo en la presentación escrita y jurado del trabajo final de grado titulado: **INFLUENCIA DE LA P16INK4a EN PACIENTES FEMENINOS CON CANCER DE CUELLO UTERINO DE LA SOCIEDAD ANTICANCEROSA DEL EDO. ARAGUA**, presentado como requisito para obtener el título de Técnico Superior Universitario en Histotecnología, el mismo se considera Aprobado.

En valencia, a los Veintiún días del Mes de Octubre del año Dos Mil Trece.

Prof. Lisbeth Loaiza
Directora

Prof. Maira Carrizales
Coordinadora



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMEDICAS Y TECNOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO**



**INFLUENCIA DE LA P16INK4a EN PACIENTES FEMENINOS CON CANCER
DE CUELLO UTERINO DE LA SOCIEDAD ANTICANCEROSA DEL EDO.
ARAGUA**

AUTORES: Mendoza Javier,
Sánchez Paola,
Torres Isaac,
Ventura Isbel

TUTOR: Prof. Rubén Toro

Año: 2013

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino se ha convertido en un temor para las mujeres en los últimos años, debido a que las muertes a causa de este mal han aumentado con el transcurrir del tiempo. Una de las causas de que esta patología provoque tantos desenlaces nefastos es la dificultosa especificación en el diagnóstico, para aumentar la eficacia en el diagnóstico y así incrementar las posibilidades de vida a los pacientes afectados por esta neoplasia. El presente estudio tiene como objetivo determinar y evaluar la influencia de la P16INK4a en pacientes femeninas con cáncer de cuello uterino en la Sociedad Anticancerosa del Edo. Aragua, sustentado por antecedentes de Salazar (2008) y Garcia, Falcoff, y otros (2005) y postulados de Virchow (1858), Evans (1973) y Milstein (1975). Este estudio está enmarcado en un diseño y de tipo documental. A través del análisis de los resultados se pudo evidenciar que los métodos utilizados para el diagnóstico de cáncer no son los más positivos, lo que permite sugerir técnicas con la P16INK4a, como las que se encuentran plasmadas en esta investigación que ayuden a dar diagnósticos puntuales.

Descriptores: Cáncer de Cuello Uterino, Proteína P16INK4a, Inmunohistoquímica.



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMEDICAS Y TECNOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO**



**INFLUENCIA DE LA P16INK4a EN PACIENTES FEMENINOS CON CANCER
DE CUELLO UTERINO DE LA SOCIEDAD ANTICANCEROSA DEL EDO.
ARAGUA**

AUTORES: Mendoza Javier,
Sánchez Paola,
Torres Isaac,
Ventura Isbel

TUTOR: Prof. Rubén Toro

Año: 2013

ABSTRACT

Cervical cancer has become a fear for the women in the past few years, due to the deaths from this disease have increased with the passage of time. One of the causes of this pathology that causes so many adverse outcomes is the difficult specification in the diagnosis, to increase the effectiveness in the diagnosis and thus increase the possibilities of life in patients affected by this neoplasm. The aim of this study is to identify and evaluate the influence of the inactivation of the P16INK4a in female patients with cancer of the cervix in the anticancerous society of Aragua state, supported by a history of Salazar (2008) and Garcia, Falcoff, and others (2005) and tenets of Virchow (1858), Evans (1973) and Milstein (1975). This study framed in a design and a documentary. Through the analysis of the results demonstrate that the methods used for the diagnosis of cancer are not the most positive, allowing suggest techniques with the P16INK4a, such as those that are embodied in this research to help give timely diagnostics.

Descriptors: Cancer of the cervix, protein P16INK4a, Immunohistochemistry.

INDICE GENERAL

	pp.
INTRODUCCION.....	7-8
DESARROLLO.....	9-16
INMUNOHISTOQUIMICA	14
P16INKa.....	15
CANCER DE CUELLO UTERINO.....	15-16
CONCLUSIONES.....	17
RECOMENDACIONES.....	18
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	19-20

INTRODUCCION

El cáncer es una de las enfermedades que causa mayor cantidad de muertes a nivel mundial cada año, este se presenta en diferentes regiones del cuerpo afectando a mujeres y hombres; en el caso de la población femenina, una de las zonas lesionadas con mayor regularidad es el cérvix o cuello uterino, el cáncer de cuello uterino es la causa principal de muerte en países en vía de desarrollo de mujeres que tienen una edad entre 35 y 55 años.

El nombre cáncer engloba un amplio espectro a nivel del cuerpo humano, entre los cuales podemos encontrar el cáncer de cuello uterino, también conocido como cáncer cervicouterino o cáncer cervical. Es el tercer tipo de cáncer más común en las mujeres, y la mayoría de estas patologías cervicales son tipo carcinomas de células escamosas (planas).

El desarrollo del cáncer de cuello uterino es gradual y toma años. Las primeras anormalidades detectables en las células superficiales del cérvix se denominan displasias, que es un estado anterior a la malignidad y puede evolucionar a cáncer pre-invasivo, que sólo se propaga a las capas más superficiales del cérvix, y posteriormente se extiende a las capas más profundas y a otros órganos ubicados en la región pélvica.(1)

En la actualidad se han investigado métodos que permitan el diagnóstico del cáncer de cuello uterino, de forma preventivo, para disminuir los efectos trágicos de esta patología, uno de los métodos más significativos es el estudio de la influencia de la proteína P16INK4a, debido a que cuando este tipo de cáncer afecta al organismo, dicha proteína sirve de marcador independiente para las células oncogénicas que se encuentran en el tejido del cuello uterino.

Fundamentalmente el objetivo de esta investigación es determinar y evaluar la influencia de la P16INK4a en biopsias de pacientes femeninas con cáncer de cuello uterino en la Sociedad Anticancerosa del Edo. Aragua, a través del análisis de investigaciones que engloban y mantienen una estrecha relación con las variables de estudio de la investigación, así como el método de observación para comprobar que tan eficaz es la P16INK4a como biomarcador.

Se busca también, evaluar las técnicas aplicadas para el diagnóstico del cáncer y de esta manera promover el uso de técnicas de inmunohistoquímica para la evaluación progresiva de cáncer de cuello uterino, y de esta manera contribuir al diagnóstico oportuno de dicha enfermedad.

A pesar de que el tema del cáncer ha sido estudiado a fondo por innumerables investigadores y especialistas podemos decir que aún, a nivel de diagnóstico se encuentra estancado, a pesar de los avances tecnológicos en equipos y técnicas, pues todavía al momento de diagnosticar no hay un nivel de especificidad que le brinde al paciente la seguridad necesaria de saber si presentan este tipo de cáncer o no y que tan avanzado se encuentra, o saber el pronóstico de vida del paciente.

De tal manera, los especialistas necesitan atacar a tiempo la patología, esto se logra con un diagnóstico oportuno, por ello la importancia de la presente investigación debido a que propone técnicas como lo es la inmunohistoquímica específicamente en la utilización de la P16INK4A, la cual es poco usada en instituciones públicas.

Motivado todo lo anteriormente expuesto nos preguntamos:

¿Mediante cual técnica específica se puede detectar la influencia de P16INK4A en pacientes femeninos con cáncer de cuello uterino?

DESARROLLO

El cáncer como una enfermedad que se manifiesta en el ser humano, es una de las primeras neoplasias con mayor índice de mortalidad si no es tratada a tiempo, específicamente uno de sus tipos que es el Cáncer de Cuello Uterino, presenciándose como una enfermedad silenciosa que en su fase más avanza, e incluso en algunos casos detectado en esta etapa resulta mortal.

El cáncer de cuello uterino ha sido una patología que afecta a las mujeres a nivel mundial, pero desde hace algunas décadas se ha convertido en una peligrosa amenaza a la salud de la población femenina, esto pudiera ser por la dificultosa especificación en el diagnóstico y el tiempo que se demore o a los métodos diagnósticos empleados. En el mundo, la primera causa de muerte por cáncer en la mujer es por neoplasia maligna de cuello uterino, el 85% de estas muertes se producen en las naciones subdesarrolladas, en mujeres que se aproximan o apenas tienen 40 años según lo estipulado en el Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana en el año 1992(2).

Se tienen más conocimientos estadísticos del cáncer del cuello uterino que de cualquier otra neoplasia; en USA en 1992 se diagnosticaron 72,000 nuevos casos de cáncer genital femenino; fallecieron 24,000 (33.34 %) y a nivel mundial se diagnostican cerca de 500,000 carcinoma del cuello uterino, por ende es el más frecuente problema de salud pública según Mateu- Aragonés JM. en 1982, hasta tal punto que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha identificado al cáncer del cuello uterino como prioritario en América Latina y el Caribe desde la década del 60(3).

Específicamente en Venezuela, el cáncer de cuello uterino es la primera causa de muerte, reportándose casos donde su edad de inicio son los 20 años de edad. Las estadísticas oficiales reportan que para el año 2007, murieron 1571 mujeres por esta patología, estratificándose a nivel estatal: Apure (31.03), Delta Amacuro (22.66), Cojedes (22.19) y Amazonas (21.18); mientras los estados que presentaron una

mayor tasa en % de padecimiento de la enfermedad (Morbilidad) para ese año son: Apure (66.63), Delta Amacuro (50.54), Amazonas (46.18) y Cojedes (45.09), según el Registro Central De Cáncersiendo estos estados aéreas rurales donde la información y la educación sanitaria son escasas (4).

Según el II Encuentro de Coordinadores de Oncología, actividad organizada por Ministerio del Poder Popular para la Salud en Aragua, la coordinadora de oncología Nora López, señalo que en el 2008 por cada 100mil mujeres aragüeñas morían 14 mil y para el 2010 la cifra se redujo a 9 mil (5).

En ese mismo orden, afirma que en la Sociedad Anticancerosa del Estado Araguaa partir del 2011 se ha incrementado el número de casos de lesiones precancerosasa 74,las cuales se han detectado por métodos o pruebas de rutina como el papanicolau, citologías exfoliativas, frotis, entre otras; pero sin embargo aún no se llega una tasa mínima de mortalidad por esta enfermedad, por lo que el director médico del Anticanceroso de Maracay, Dr. Rafael Alejos, califico a esta patología como un “ Enemigo Silencioso” gracias a que su desarrollo en la mujer es sin presentar síntomas, provocando al pasar de los años una invasión con complicaciones a nivel de vasos sanguíneos y de tejidos (6)

En consecuencia, la P16INK4a es una proteína perteneciendo al grupo de proteínas que regulan la reproducción celular y se manifiesta de forma aumentada en la proliferación de las células neoplásicas, y es un indicador específico de esta neoplasia; sin embargo su puesta en práctica no ha sido empleada en los laboratorios de salud.

Las técnicas que se utilizan comúnmente, en algunos casos, no garantizan exactitud de diagnóstico, por ello se propone el mayor uso de la técnica auxiliar más avanzada como lo es la inmunohistoquímica, con la cual pudiera incidir en que el paciente logre recibir un tratamiento eficaz y/o precisar que lo avanzado que se encuentra esta neoplasia.

Es por esto que al estudiar este tema tan relevante como es el cáncer de cuello uterino y a su vez haciendo énfasis en la influencia de la p16INK4a como biomarcador específico a través de técnicas inmunohistoquímica, se busca aportar como una nueva técnica para el diagnóstico oportuno, debido a la eficacia en la detección de la enfermedad y así disminuir de forma indirecta la mortalidad femenina a causa de la patología.

Esta investigación se sustenta en Conceptos, Teorías y Antecedentes que servirán como guía de análisis para la construcción de otras investigaciones.

En el presente estudio se establecen una serie de antecedentes de acuerdo a diversos autores y sus investigaciones realizadas que llevan una correlación con las dos variables, como lo son el Cáncer de Cuello uterino y la P16INK4A; esto con la finalidad de reforzar la investigación

Álvarez A, y colaboradores (2010), en su investigación titulada “Búsqueda del marcador de progresión p16INK4a en lesiones intraepiteliales escamosas” en Cartagena de Indias, se enfocaron en el estudio de 37 biopsias de pacientes con lesiones intraepitelial escamosa de bajo y alto grado. Se obtuvieron varios cortes para anticuerpos monoclonales anti-p16. La expresión de p16 INK4a fue positiva en 45,5% de las LIE de bajo grado y 93,3% de LEI alto grado. P16 INK4a se encontró presente en el epitelio con displasia cervical, corroborando así que esta proteína puede ser utilizada para el diagnóstico de esta displasia, obteniendo resultados confiables de acuerdo a su presencia en los epitelios (7)

Así mismo, García y cols(2005) en su investigación titulada “Inmunohistoquímica de la proteína p16INK4A en biopsias y extendidos Cervicovaginales y su relación con VPH por PCR”, tuvieron como objetivo principal correlacionar los hallazgos Cito/Histológicos con la expresión de p16 y el subtipo de VPH por PCR. Enfocando este estudio en un diseño de tipo experimental, seleccionando como población mujeres entre 19 a 75 años, de las cuales se obtuvo 95 biopsias de Cuello Uterino.

Al analizar los resultados, se observó marcación positiva para p16 en 1/35 biopsias (2,9%) y 1/11 fueron negativas o positivas focales para p16; en tanto aquellas con VPH-18 u otros subtipos fueron mayoritariamente positivas de tipo difuso (8).

Aunado a estos resultados se concluyó que la expresión de la p16 presenta alta correlación con el diagnóstico Cito/Histológico y alta asociación entre la marcación difusa y la presencia de VPH de alto riesgo, aportando mayor objetividad en casos dudosos y ayudando a seleccionar grupos de individuos con riesgo de progresión de enfermedad, con un costo aceptable para estudiar grandes grupos.

Esta investigación se relaciona de forma precisa con la investigación presente debido a que, las dos tienen como objetivo el estudio de la p16INK4A en cuanto a la reacción que esta genere al expresarse en biopsias y extendidos,.

En 1975 Cesar Milstein, Georges JF Kohler y Niels K Jerne; introdujeron el uso de anticuerpos monoclonales, como parte de la rutina de los laboratorios de patología, debido a que son de gran utilidad en el diagnóstico de tumores metastásicos de primario desconocido, tumores de partes blandas, linfomas y leucemias que pueden ayudar a la identificación de algunos agentes infecciosos, además, los anticuerpos monoclonales pueden ser de utilidad como factores pronósticos y predictivos en diversos tumores.

Tal como lo expresa la teoría celular propuesta por E. Virchow en 1858: todas las células se forman a partir de células preexistentes. El crecimiento y desarrollo de los organismos vivos depende del crecimiento y multiplicación de sus células, todas las células vivas deben replicar su ADN una vez y sólo una vez antes de dividirse, y deberán hacerlo con una precisión implacable para garantizar que su herencia genética se mantenga intacta (9).

Para que esto suceda existen proteínas que están presentes en el ciclo celular. En 1983, Evans, T. estudió la síntesis de proteínas en el erizo de mar, y descubrió que estaban presentes varias proteínas acumuladas a un alto nivel durante la interfase, para declinar poco antes de que los huevos se dividieran. Se acuñó el nombre de ciclinas para estas proteínas que mostraron comportamiento en el ciclo celular. Posteriormente, las ciclinas se identificaron en una variedad de organismos, lo que demuestra la universalidad de este fenómeno (10)

En 1991, un mecanismo diferente fue descubierto en los vertebrados, lo que lleva a la identificación de una nueva clase de proteínas. Se estableció posteriormente que la ciclina es la subunidad reguladora de la quinasa CDK2 en la fase S. También se determinó que la ciclina D funciona como regulador de la CDK4 y CDK6 en G1 (12) En resumen encontraron que las ciclinas son proteínas cuya concentración y actividad varía en cada etapa del ciclo celular. Las CDK y sus inhibidores, que pueden ser de la familia de los KIP o INK4 – INK4a (inhibidor CDK4 y conocido también como P16), se encuentran en un nivel constante a lo largo del ciclo celular.

Es por esto, que se le da una notable importancia a estas variables, ya que, el objetivo final es manifestar que, a través de esta técnica se logra obtener un diagnóstico más concreto de acuerdo a la enfermedad; y a su vez la importancia que se comparte en el equipo de trabajo al desarrollar esta investigación viene dada por la finalidad de brindarle una técnica de segunda mano al personal que manipula las muestras, a través de la comparación de esta técnica con las técnicas de rutina que se utilizan

actualmente, y por consiguiente, obtener mejores resultados en cuanto al diagnóstico de esta neoplasia que es sumamente importante en la población femenina.

Inmunohistoquímica

La Inmunohistoquímica es un método que utiliza anticuerpos seleccionados para identificar antígenos específicos. Las pruebas son extremadamente sensibles y pueden detectar cantidades muy pequeñas (ejemplo: nanogramas o moléculas individuales) de una sustancia.

Metodos

Método Directo: Un marcador visual, ya sea fluorescente o enzimático, se adhiere químicamente al anticuerpo primario. El anticuerpo primario es el anticuerpo dirigido contra el antígeno que se quiere demostrar.

Método Indirecto: El marcador visual está unido al anticuerpo secundario. El tejido es expuesto previamente al anticuerpo primario que no es marcado y luego el anticuerpo secundario, el cual es dirigido contra el anticuerpo primario y se unirá con él.

Método de Peroxidasa-Antiperoxidasa: Este método usa un anticuerpo primario, un anticuerpo secundario y un anticuerpo producido en contra, conjugado con la enzima peroxidasa (complejo PAP).

Método del complejo Avidina-Biotina (ABC): Esta técnica también usa tres reactivos: un anticuerpo primario, un anticuerpo secundario que está químicamente ligado a la vitamina Biotina, y un complejo de la glicoproteína Avidina que está ligado a la Biotina y Peroxidasa.

P16INK4a

P16 es una proteína supresora de tumores codificada en humanos por el gen CDKN2A. Esta tiene un papel importante en la regulación del ciclo celular. Las mutaciones en p16 aumentan el riesgo de desarrollar diversos cánceres. La expresión de esta proteína está estrictamente regulada en células normales en las que se expresa a niveles muy bajos, no detectándose mediante Inmunohistoquímica. Por el contrario, p16 (INK4a) se encuentra sobreexpresada en la lesión escamosa intraepitelial de cérvix uterino (SIL).

Es especialmente frecuente en lesiones de alto grado (H-SIL), en carcinoma escamoso y en lesiones con cepas de HPV asociadas a alto riesgo de progresión. En SIL de bajo grado la expresión es más heterogénea y el epitelio cervical normal es negativo. La positividad Inmunohistoquímica se observa en núcleo y citoplasma y es de utilidad en el diagnóstico diferencial de SIL en biopsias o frotis citológicos.

Cáncer de Cuello Uterino

El cáncer de cuello uterino también conocido como cáncer cervicouterino o cáncer cervical, es un tipo frecuente de cáncer en mujeres, y consiste en una enfermedad en la cual se encuentran células cancerosas (malignas) en los tejidos del cuello uterino. En un principio, el cáncer de cuello uterino quizá no causará síntomas, pero más adelante puede haber dolor en la pelvis o sangrado vaginal. Suele tomar varios años para que las células normales del cuello uterino se conviertan en células cancerosas.

El cérvix uterino presenta lesiones asintomáticas mucho antes de la aparición del cáncer. Con los años, evolucionan hasta transformarse en carcinoma, aunque también pueden regresar espontáneamente. Estas alteraciones precursoras, como decíamos, son totalmente asintomáticas y sólo se detectan mediante la citología, la colposcopia y la biopsia y observación al microscopio.

Se identifican diferentes subtipos de cáncer cervical:

-Carcinoma de las células escamosas, que se origina a expensas del epitelio pavimentoso; es el más frecuente (aproximadamente 80% de los casos); el precursor

inmediato de este carcinoma son las HSIL, lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.

-Adenocarcinoma cervical, que constituye el 15% de los casos y se desarrolla a partir de lesiones precursoras denominadas adenocarcinoma in situ;

-Carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos, que constituyen el 5% restante de los casos

CONCLUSIONES

Después de culminar la presente investigación y llevar a cabo los diferentes procesos de recolección de datos y actividades, los resultados fueron satisfactorios cuando hablamos de la inmunohistoquímica como método diagnóstico del cáncer de cuello uterino implementando la P16INK4A como biomarcador, técnica que mostro mejores resultados como marcador en el cáncer de cuello uterino.

Según la información obtenida del material bibliográfico y lo observado en la Sociedad Anticancerosa del Edo. Aragua se puede deducir que las técnicas aplicadas habitualmente para el diagnóstico del cáncer, no son las más adecuadas ni más eficaces por ello se debe cambiar o utilizar otras técnicas que ayuden a los especialistas a diagnosticar puntualmente y así disminuir las muertes a causa del cáncer de cuello uterino.

RECOMENDACIONES

Si se desea solventar el déficit con respecto a técnicas para diagnosticar el cáncer de cuello uterino, se debe comenzar por una mayor inversión en equipos y reactivos que permitan desarrollar técnicas más costosas que a su vez serán más eficaces.

También deben realizarse trabajos investigativos que permitan experimentar con nuevos métodos que aumenten las posibilidades de mejorar las técnicas diagnósticas. Para conseguir una inversión en reactivos y equipos y todo lo necesario para la investigación, se debería solicitar la ayuda de organismos gubernamentales o una gran inversión del sector privado que cubra los gastos generales.

Esto permitiría, a los técnicos especialistas en este ámbito contribuir en dar un diagnóstico confiable que en segunda instancia repercutirá en los pacientes aumentando su esperanza de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Delgado C. Papiloma Virus y el Cáncer Cervical. Acta Cancerológica 1993;33(3):25-32.
2. Oficina Sanitaria Panamericana. La Lucha contra el Cáncer. Boletín Oficina Sanitaria Panamericana. 1992; 113(6):535-538.
3. Mateu- Aragonés JM. Introducción En Cáncer del Útero. Editorial Gima. 1982: XIII-XIV.
4. Estadísticas Nacionales en Cáncer de Cuello Uterino Blog: Prevenir Cancer Uterino [Internet]. Venezuela; 2010. [Acceso el 5 de Septiembre de 2012]. Disponible en: <http://prevenircanceruterino.blogspot.com/2010/07/estadisticas-nacionales-en-cancer-de.html>
5. Elaragueño.com [Internet]. Maracay: ElAragueño; 2011[actualizado el 26 de Mar 2012; 10 de Sep 2012]Disponible en: <http://www.elaragueño.com.ve/region/articulo/7112/aragua-batalla-por-ganarle-a-un-peligroso-enemigo-de-la-mujer>
6. AraguaVirtual.com[homepage en Internet].Aragua:2012[Actualizado el 27 de Mar 2012; 10 de Sep 2012]. Disponible en: <http://www.araguavirtual.com/noticias/ver/Chequearse-anualmente-reduce-posibilidades-de-sufr>
7. Alvarez A, Borre O, Barrios L, Arzuzo O. Búsqueda del marcador de progresión p16 INK4a en las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales en mujeres de Cartagena de Indias [Tesis]. Colombia: Cartagena de Indias; 2010.
8. García A, Falcoff N, y col. Inmunohistoquímica de la proteína p16INK4a en biopsias y extendidos cervicovaginales y su relación con HPV por PCR [Monografía en internet]. Buenos Aires: Fundación Revista Medicina; 2008. [Acceso el 14 de octubre de 2012]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802008000600003

9. [biologia.edu.ar](http://www.biologia.edu.ar) [Homepage en Internet]. Argentina:1998[Actualizado en Abril de 2001; citado el 25 de octubre 2012]. Disponible en:http://www.biologia.edu.ar/cel_euca/ciclo.htmhttp://www.biologia.edu.ar/cel_euca/ciclo.htm
10. Evans, T., Rosenthal, E. T., Youngblom, J., Distel, D. & Hunt, T. Cyclin: a protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is destroyed at each cleavage division.1983;33.389-396.