



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO  
DE ESPECIALISTA EN  
PATOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO**

**“COINFECCIÓN DE VIRUS PAPILOMA  
HUMANO(VPH) Y CHLAMYDIA TRACHOMATIS  
(CT) COMO FACTOR DE RIESGO PARA  
DESARROLLAR CÁNCER CERVICAL EN BIOPSIA  
DE MUJERES ATENDIDAS EN UN HOSPITAL  
NACIONAL DE TERCER NIVEL EN LIMA-PERÚ  
EN LOS AÑOS 2016 A 2018”**

**Nombre del Autor:** JURADO CRISPIN, LUIS GUILLERMO ANGELO

**Nombre del Asesor:** SAMALVIDES CUBA, FRINE

LIMA – PERÚ

2019

## 1.- RESUMEN

El cáncer cérvix representa el más frecuente de los cánceres notificado en el Perú. Se origina en la unión escamocolumnar, su lesión precursora es la displasia, seguida de neoplasia intraepitelial cervical escamosa o adenocarcinoma in situ y neoplasia maligna. El diagnóstico histológico es Gold estándar, existiendo clasificaciones como Neoplasia Intraepitelial Escamosa (NIC 1,2 y 3), siendo agrupadas como Lesiones Escamosas Intraepitelial (SIL) de bajo y de algo grado. El factor más importante es la infección persistente por Virus Papiloma Humano (VPH), sin embargo para la progresión a neoplasia se añaden otros cofactores como son anticoncepción hormonal, tabaquismo, paridad, coinfecciones con otros agentes de transmisión sexual (Chlamydia Trachomatis, virus herpes simple del tipo 2, VIH), inmunodepresión, otros tipos de VPH, hormonas endógenas, factores genéticos. Nuestro estudio tiene como **objetivo:** determinar el riesgo en la Coinfección del Virus Papiloma Humano y Chlamydia Trachomatis para desarrollar cáncer cervical frente a los que tienen únicamente la infección por Virus Papiloma Humano. **Tipo de estudio:** Observacional analítico de casos y controles. **Población:** Muestras de biopsias cervicales en bloque de parafina de mujeres que se atendieron en el Hospital Cayetano Heredia durante los años 2016 a 2018. Se designaron como **casos** a las muestra cervical en bloque de parafina de paciente con diagnóstico histológico de NIC 3/ Cáncer cervical in situ/ Cáncer cervical Infiltrativo. **Tipo de muestreo:** No probabilístico/Muestreo de casos consecutivos, con un tamaño muestral de 128 casos y 256 controles con una potencia del 91%

Palabras claves: COINFECCIÓN, VIRUS PAPILOMA HUMANO, CHLAMYDIA TRACHOMATIS, CÁNCER CERVICAL

## 2.- INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvix representa el más frecuente de los cánceres notificado en el Perú, para el período 2000-2016, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) ha notificado un total de 25 521 (15.14%) casos nuevos<sup>1</sup> y el 2018 el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (DGE) reporta 31.6% de las neoplasias del sexo femenino basado en registro hospitalario<sup>2</sup>. El cáncer cervical es un tumor maligno del cuello uterino que se origina en la unión escamocolumnar, su lesión precursora es la displasia, seguida de neoplasia intraepitelial cervical escamosa o adenocarcinoma in situ y, eventualmente, de un tumor maligno<sup>3</sup>. El diagnóstico histológico a partir de la biopsia cervical se considera el Gold estándar<sup>4</sup>, para lo cual existe una serie de graduaciones (I, II, III) bajo la denominación de Neoplasia Intraepitelial Escamosa (NIC) que evalúan la progresión y posterior invasión. Otras clasificaciones las agrupadas como Lesiones Escamosas Intraepitelial (SIL) de bajo y de alto grado, cuyas alteraciones morfológicas en la de bajo grado (NIC I) se muestran con atipia nuclear significativa, variación del tamaño nuclear, hiper cromasia e irregularidades en la membrana nuclear, hiperplasia y desorganización de las células<sup>4</sup>, mitosis anómalas ocurriendo estos hallazgos en el primer tercio de la capa epitelial. En SIL de alto grado las células inmaduras ocupan hasta dos tercios del espesor para el caso de NIC-2, en cambio para lesiones NIC-3 las células inmaduras de tipo basaloide ocupan el tercio superior del epitelio y las mitosis pueden estar presentes en cualquier nivel, sin embargo, se tiene que tener en cuenta que los estudios de reproducibilidad del diagnóstico histopatológico de diferentes grados de precursores han demostrado que el diagnóstico de NIC-2 no es reproducible<sup>5</sup>.

El factor más importante para el desarrollo del cáncer cervical es la infección persistente por Virus Papiloma Humano (VPH)<sup>6</sup>, el cual inicia y promueve el desarrollo de dicha condición<sup>7</sup>, sin embargo para la progresión a neoplasia se tiene establecido una serie de cofactores como son dieta deficiente, anticoncepción hormonal, fumar tabaco, paridad, coinfecciones con otros agentes de transmisión sexual (Chlamydia Trachomatis, virus herpes simple del tipo 2, VIH), inmunodepresión, otros tipos de VPH, hormonas endógenas, factores genéticos<sup>8,9</sup>. Muchas mujeres se infectan con el VPH alguna vez en su vida, el cual resolverán espontáneamente a los 12 y hasta los 24 meses después del diagnóstico inicial (10 a 70%)<sup>10</sup>, por lo cual solo una proporción de las mujeres infectadas desarrollarán cáncer de cérvix<sup>11</sup>, siendo carcinoma epidermoide (80-90%) o adenocarcinoma (10-20%). Estos dos tipos histológicos son ambos obligatoriamente inducidos por virus, pero existen otras formas histológicas muy raras: sarcomas, melanomas, linfomas y tumores secundarios<sup>12</sup>.

Los VPH son virus de ADN circular de doble cadena que contienen siete iniciales (E1 a E7) y dos tardías (L1 a L2). Genes necesarios para la replicación viral, entre ellos, dos genes (E6 y E7) desempeñan un papel fundamental en el inicio de la carcinogénesis cervical y mantienen el fenotipo transformado<sup>7</sup>. Se clasifican de acuerdo a su riesgo oncogénico, los tipos 6 y 11 son los tipos más comunes de bajo riesgo (90% de las verrugas genitales), en cambio los tipos 16 y 18 son los de alto riesgo más importantes, siendo estos asociados con anomalías cervicales de bajo grado, lesiones intraepiteliales escamosas y glandulares de alto grado y en otras localizaciones como ano, pene, vulva, vagina y orofaringe<sup>13,14</sup>.

Chlamydia Trachomatis, es un microorganismo Gram Negativo, no móvil, cocoide, aeróbico, intracelular obligado, con un ciclo de vida dimórfico, es considerado como el

patógeno bacteriano de transmisión sexual más común y da cuenta de una morbilidad significativa en todo el mundo (lesiones cervicales, linfogranuloma venéreo, tracoma, conjuntivitis y neumonía del recién nacido)<sup>8,15</sup>. En diversas publicaciones están demostrando, aún con controversias<sup>16,17</sup>, que la infección por esta bacteria como un factor independiente o como cofactor importante junto al VHP, para el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC -3)<sup>14</sup> y carcinoma escamoso cervical invasivo<sup>8,9,13,18-20</sup>.

En el Perú no se ha estudiado aún esta relación, por lo cual esté presente proyecto pretende dar alcance.

### 3.- HIPOTESIS /OBJETIVOS

#### Hipótesis:

##### Hipótesis de investigación (HI)

- Existe mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical en las pacientes que presentan Coinfección de Virus Papiloma Humanoy Chlamydia Trachomatis, frente a las que presentan únicamente infección por Virus Papiloma Humano.

##### Hipótesis alterna (H0)

- No existe mayor riesgo de cáncer cervical en las pacientes que presentan Coinfección de Virus Papiloma Humanoy Chlamydia Trachomatis, frente a las que presentan únicamente infección por Virus Papiloma Humano.

#### Tipo de variables:

Tipo:	Hipótesis causales multivariada
Variables independientes (Xi):	Infección por Virus Papiloma Humano
Variable Moderador (Xm):	Infección de Clamidia Trachomatis.
Variable Interviniente (Zi):	Tabaquismo; Inmunodepresión (VIH), tratamiento inmunodepresores, edad de primera relación sexual, número de parejas sexuales, antecedente de ITS, nivel socio económico, uso de anticonceptivos orales, multiparidad, entre otros.
Variables dependientes (Yi):	Cáncer cervical

#### Objetivos:

##### Objetivo General

- Determinar el riesgo en la Coinfección del Virus Papiloma Humanoy Chlamydia Trachomatis para desarrollar cáncer cervical en biopsia de mujeres atendidas en un Hospital Nacional de Tercer Nivel en Lima, en los años 2016 a 2018.

## **Objetivo Específico**

- Identificar las muestras de paciente que presente infección Virus Papiloma Humanode alto grado (16,18) mediante estudio PCR en tiempo real.
- Identificar las muestras de paciente que presente coinfección del Virus Papiloma Humanoy Chlamydia Trachomatis mediante estudio PCR en tiempo real.
- Establecer si hay diferencia estadística entre los grupos que presentan coinfección Virus Papiloma Humanoy Chlamydia Trachomatis frente a los que únicamente presente infección por VPH respecto al desarrollo de cáncer cervical.
- Describir los otros Cofactores que pueden actuar como variables intervinientes y valorar su influencia en el desarrollo de cáncer cervical.

## **4.- MATERIAL Y MÉTODO**

### **a. Diseño del estudio:**

- Estudio observacional analítico de casos y controles.

### **b. Población:**

- Muestras cervicales en bloque de parafina procedente de mujeres que acudan al Hospital Cayetano Heredia (HCH) con resultado anatomopatológico durante los años 2016 a 2018

### **Definición de casos y controles:**

**Caso:** Muestra cervical en bloque de parafina de paciente con diagnóstico histológico de Neoplasia Intraepitelial Cervical de 3er grado (NIC 3) / Cáncer cervical in situ/ Cáncer cervical Infiltrativo.

**Control:** Muestra cervical uterino en bloque de parafina de paciente con diagnóstico histológico cervical distinto a cáncer cérvico uterino/NIC/ lesiones sugestivas de VHP.

### **Criterio de selección:**

#### **Criterio de inclusión**

- Paciente con estudio histológico cérvico uterino e informe respectivo.
- Muestra con biopsia cervical conservada en bloque de parafina.
- Bloque de parafina presente y en buen estado de conservación.

#### **Criterio de exclusión**

- Historia clínica incompleta o no encontrada.
- No contar con biopsia cervical
- Resultados anatomopatológicos incompleto.
- Bloques de parafinas no encontrados en el banco de archivos del servicio de Patología del HCH
- Bloques de parafina en mal estado de conservación
- Resultados histológicos distinto a los dos subtipos de cáncer de cérvix: Carcinoma de células escamosa y Adenocarcinoma

### c. Muestra:

#### Unidad de Análisis

- Muestra cervical conservado en bloque de parafina de paciente mujer con resultado histológico.

#### Tipo de Muestreo

- Muestreo NO probabilístico/Muestreo de casos consecutivos correspondiente a los casos durante el periodo 2016 a 2018

#### Tamaño de la muestra

- Número de casos presentado 2016,2017 y 2018 son: 30, 50 y 48.
- Total, de casos:128
- Total, de controles: 256
- Tasa de infección de CT en VPH positivo<sup>9</sup> :**10,3%**, 14%, 47% ,77,42
- Tasa de infección de CT en VPH negativo<sup>9</sup>: **1.7%**, 6%, 14%, 22.58
- Potencia: 91%
- Intervalo de confianza: 95%

### d. Definición operacional de variables

VARIABLES	Tipo	Escala de Medición	Definición
<b>Infección por VPH de alto grado (16,18)</b>	Cualitativa dicotómica, Independiente	Positivo, Negativo	Se considera como definitivo el diagnóstico etiológico por PCR en tiempo real
<b>Infección de Chlamydia trachomatis</b>	Cualitativa dicotómica, Independiente	Positivo, Negativo	Se considera como definitivo el diagnóstico etiológico por PCR en tiempo real
<b>Cáncer cervical</b>	Cualitativa dicotómica dependiente	Positivo, Negativo	Se considerará cáncer cervical desde la Neoplasia intraepitelial cervical de 3er grado (NIC 3), Cáncer cervical in situ y Cáncer cervical infiltrativo
<b>Sub Tipo de cáncer cérvico uterino:</b>	Cualitativa nominal dependiente	Carcinoma de células escamosa y Adenocarcinoma	Se registrará de acuerdo a los indicado en el estudio histológico: Carcinoma de células escamosa y Adenocarcinoma

<b>Edad</b>	Cuantitativa discreta, Independiente	Años cumplidos	Tiempo trascurrido desde el nacimiento hasta la fecha de procedimiento. Se considerará al registrado en la Hoja de solicitud de examen histológico
<b>Tabaquismo</b>	Cualitativa dicotómica, Independiente	Si/No	Tiene hábito de fumar.
<b>VIH SIDA</b>	Cualitativa dicotómica, Independiente	Si/No	Se considerará que una persona es un caso de SIDA VIH se cuenta con resultado serológico en su Historia Clínica
<b>Tratamiento inmunodepresores</b>	Cualitativa dicotómica, Independiente	Si/No	Se verificará de acuerdo a Historia clínica
<b>Edad de primera relación sexual</b>	Cuantitativa discreta, Independiente	Edad	Edad que se registra en la historia clínica en la cual se tuvo primera relación sexual.
<b>Número de parejas sexuales</b>	Cuantitativa discreta, Independiente	Número	Número de parejas sexuales que se registra en la historia clínica
<b>Antecedente de ITS</b>	Cualitativa nominal dependiente	Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum, Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalum, HSV1 y HSV2	Antecedente de acuerdo a lo consignado en Historia Clínica
<b>Uso de anticonceptivos orales</b>	Cualitativa dicotómica, Independiente	Si/No	Registro en la historia Clínica de Anticonceptivos orales (píldora)
<b>Multiparidad</b>	Cualitativa dicotómica, Independiente	Si/No	2 partos a mas

### **e. Procedimientos y técnicas**

Posterior a la presentación y autorización por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Se coordinará con el servicio de Patología del Hospital Cayetano Heredia, para recolectar los casos y controles acorde a la ficha del Anexo N°2, una vez identificado los bloques de parafina, se procederá a realizar los cortes de parafina en el ambiente de histotecnología del mismo hospital, obteniéndose 200 mg de tejido cervical (cortes de 5 micrómetros) parafinados y se procederá a colocar dichos cortes en microtubos de Eppendorf.

En las instalaciones del Laboratorios de Investigación y Desarrollo (LID) de la Facultad de Ciencias y Filosofía de la UPCH, se agregará Xylol y etanol para la desparafinación. La amplificación del ADN se realizará el protocolo Salting-out modificado<sup>21</sup> por el agregado de NaCl 0,5 M; CTAB 2 % como detergente y Proteinasa K

### **f. Aspectos éticos del estudio:**

- El investigador no presenta conflicto de interés.
- Para preservar la identidad del paciente, los nombres, la información de las Historia Clínicas, los resultados de la histología y las muestras a partir las biopsias en bloques de parafina se codificará garantizando el anonimato del mismo
- Se garantizará el retorno del 100% de los tacos de parafina seleccionado (Casos y controles) a los archivos del servicio de Patología
- Los cortes de muestras sobrante o restos biológico serán eliminadas, conforme normatividad de bioseguridad vigente
- Se va a intervenir sobre resultado de biopsia previamente informado y preservado en tacos de parafina, cuya realización eran parte de un estudio diagnóstico clínico anterior.
- El riesgo sobre la paciente es nulo.

### **g. Plan de análisis:**

- La data obtenida será procesada con el programa IBM SPSS Statistics para Windows versión 24.0.
- Las muestras se agrupan en dos categorías casos y controles.
- La relación Casos: controles será de 1:2
- La elección de controles se efectuará mediante NO apareamiento
- Se obtendrá la razón de odds (OR) tanto cruda y estratificada
- Posteriormente se procederá al análisis multivariante de los resultados obtenidos, valorando los otros factores intervinientes
- La información obtenida se presenta en texto y tablas, según las variables



## 5.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. n.d. Datos epidemiológicos [Citado: 24 marzo 2019]. Disponible en <a href="https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/">https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/</a>
2	Dirección General de Epidemiología [Internet]. n.d. Boletín epidemiológico del Perú 2018 Volumen 27-SE 31 [Citado: 24 marzo 2019]. Disponible en <a href="http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2018/31.pdf">http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2018/31.pdf</a>
3	Cervical cáncer. ClinicalKey-Elsevier Point of Care. Clinical Overview [en línea]. España: Elsevier; 2019: [Citado: 24 marzo 2019]. Disponible en <a href="https://bibvirtual.upch.edu.pe:2051/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-91e8d37c-752e-4fd4-9e0b-43be3bd57a48">https://bibvirtual.upch.edu.pe:2051/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-91e8d37c-752e-4fd4-9e0b-43be3bd57a48</a>
4	Sociedad Argentina de Radiología. Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de Cuello Uterino Agosto 2015 [en línea]. 2017. abril-junio [citada: 2019 mayo 13]. Disponible en <a href="https://bibvirtual.upch.edu.pe:2051/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0048761916301892.pdf?locale=es_ES&amp;searchIndex=">https://bibvirtual.upch.edu.pe:2051/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0048761916301892.pdf?locale=es_ES&amp;searchIndex=</a>
5	Robert J. Kurman, Lora Hedrick Ellenson, Brigitte M. Ronnett. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6a ed. USA. Springer; 2011.
6	Ministerio de Salud. Guía técnica: Guía de práctica clínica para la prevención y manejo del cáncer de cuello uterino (Resolución Ministerial N° 1013-2016/MINSA) [en línea]. Perú; 2017: [Citado: 24 marzo 2019]. Disponible en <a href="ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/Prevencion_salud/guia_tecnica_cancer_cuello_uterio.pdf">ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/Prevencion_salud/guia_tecnica_cancer_cuello_uterio.pdf</a>
7	McPherson Richard A. Pincus Matthew R. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods [en línea]. 23 ed. Elsevier; 2017. [Citado : 2019 mayo 15]. Disponible en <a href="https://bibvirtual.upch.edu.pe:2051/#!/content/book/3-s2.0-B9780323295680000772?scrollTo=%23h10001906">https://bibvirtual.upch.edu.pe:2051/#!/content/book/3-s2.0-B9780323295680000772?scrollTo=%23h10001906</a>
8	Simonetti AC, Humberto de Lima Melo J, Eleutério de Souza PR, Brunaska D, Luiz de Lima Filho J. Immunological's host profile for HPV and Chlamydia trachomatis, a cervical cancer cofactor. Microbes and Infection [Internet]. 2009 [citado 25 marzo 2019]; 11(4):435–42. Disponible en <a href="https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1286457909000100">https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1286457909000100</a>
9	Hernanz Lozón A, Sánchez Pascual M, Muñoz Arberas L, Carrera Puerta A, Cisterna Cáncer R, Andía Ortiz D. Relación entre la infección por el virus del papiloma humano y Chlamydia trachomatis. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia [Internet]. 2017 [citado 25 marzo 2019]; 44(4):167–73. Disponible en <a href="https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210573X16300867">https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210573X16300867</a>
10	Chen, Xiaojun et al. "Genetic susceptibility of cervical cancer." Journal of biomedical research vol. 25,3 (2011): 155-64. [Citado: 24 marzo 2019]. Disponible en <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3597058/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3597058/</a>

11	<p>Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de práctica clínica de cáncer de cuello uterino. Lima Perú; 2013: [Citado: 24 marzo 2019].          Disponible en  <a href="http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/02122014_GUIAS_DE_PRACTICA_CLINICA_DE_CANCER_DE_CUELLO_UTERINO.pdf">http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/02122014_GUIAS_DE_PRACTICA_CLINICA_DE_CANCER_DE_CUELLO_UTERINO.pdf</a></p>
12	<p>Epidemiología, prevención y detección precoz del cáncer de cuello uterino- ClinicalKey [Internet]. [Citado: 24 marzo 2019].          Disponible en  <a href="https://bibvirtual.upch.edu.pe:2051/#!/content/emc/51-s2.0-S1283081X16791922">https://bibvirtual.upch.edu.pe:2051/#!/content/emc/51-s2.0-S1283081X16791922</a></p>
13	<p>Workowski, Kimberly A et al. “Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015.” MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports vol. 64,RR-03 (2015): 1-137. [Citado: 24 marzo 2019].          Disponible en  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885289/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885289/</a></p>
14	<p>La historia natural de la infección por virus del papiloma humano - ClinicalKey [Internet]. [Citado: 25 marzo 2019].          Disponible en  <a href="https://bibvirtual.upch.edu.pe:2051/#!/content/journal/1-s2.0-S1521693417301335?scrollTo=%23h10000194">https://bibvirtual.upch.edu.pe:2051/#!/content/journal/1-s2.0-S1521693417301335?scrollTo=%23h10000194</a></p>
15	<p>Enfermedades causadas por clamidias- ClinicalKey [Internet]. [Citado: 25 marzo 2019].          Disponible en  <a href="https://bibvirtual.upch.edu.pe:2051/#!/content/book/3-s2.0-B9788491130338003189?scrollTo=%23h10000156">https://bibvirtual.upch.edu.pe:2051/#!/content/book/3-s2.0-B9788491130338003189?scrollTo=%23h10000156</a></p>
16	<p>Bhatla N, Puri K, Joseph E, Kriplani A, Iyer VK, Sreenivas V. Association of Chlamydia trachomatis infection with human papillomavirus (HPV) &amp; cervical intraepithelial neoplasia - a pilot study. Indian J Med Res. 2013 Mar;137(3):533–9</p>
17	<p>Farivar TN, Johari P. Lack of association between Chlamydia trachomatis infection and cervical cancer--Taq Man realtime PCR assay findings. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(8):3701–4.</p>
18	<p>Zhu H, Shen Z, Luo H, Zhang W, Zhu X. Chlamydia Trachomatis Infection-Associated Risk of Cervical Cancer: A Meta-Analysis. Medicine [Internet]. 2016 [citado 2 febrero 2019];95(13):e3077.          Disponible en  <a href="https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201603290-00004">https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201603290-00004</a></p>
19	<p>Jensen KE, Thomsen LT, Schmiedel S, Frederiksen K, Norrild B, van den Brule A, et al. Chlamydia trachomatis and risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in women with persistent human papillomavirus infection: a cohort study. Sex Transm Infect. 2014 Nov;90(7):550–555.</p>
20	<p>Quint KD, de Koning MNC, Geraets DT, Quint WGV, Pirog EC. Comprehensive analysis of Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis in in-situ and invasive cervical adenocarcinoma. Gynecologic Oncology [Internet]. 2009 [citado 25 marzo 2019];114(3):390–4.          Disponible en  <a href="https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825809003461">https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825809003461</a></p>

21	<p>María M. Tiscornia et al. Estandarización de un método para la extracción de DNA a partir de muestras clínicas parafinadas [en línea.] Rev. Cienc. Tecnol. / Año 12 / N° 14 / 2010. [citado 2 febrero 2019].</p> <p>Disponible en  <a href="https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/57079/CONICET_Digital_Nro.9e4a047c-e555-431c-b7e2-05c257d7d2af_d.pdf?sequence=5&amp;isAllowed=y">https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/57079/CONICET_Digital_Nro.9e4a047c-e555-431c-b7e2-05c257d7d2af_d.pdf?sequence=5&amp;isAllowed=y</a></p>
----	---

## 6.- PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

### a. Presupuesto

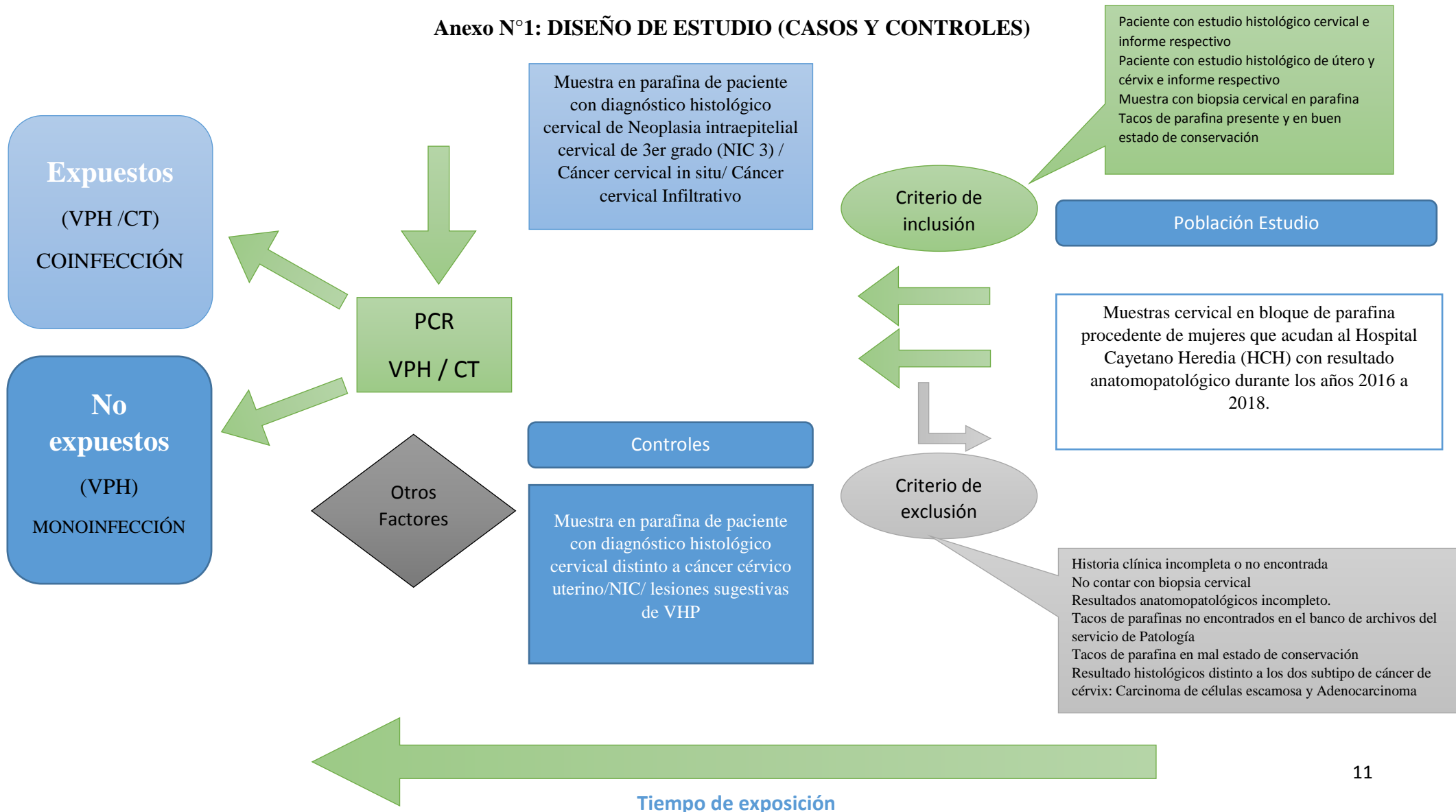
Se remitirá el presente proyecto a los fondos concursables de investigación UPCH

### b. Cronograma

	<b>2019</b>		
	Mayo	Septiembre	Octubre
<b>Revisión bibliográfica</b>	x		
<b>Elaboración de protocolo</b>	x		
<b>Ejecución</b>		x	
<b>Recolección de datos</b>		x	
<b>Procesamiento, análisis y resultados</b>		x	
<b>Redacción del informe final</b>			x
<b>Publicación</b>			x

7.- ANEXOS

Anexo N°1: DISEÑO DE ESTUDIO (CASOS Y CONTROLES)



**Anexo N°1: DISEÑO DE ESTUDIO (CASOS Y CONTROLES)**

	<b>Casos (NM Cérvix)</b>	<b>Controles (NO NM Cérvix)</b>
<b>Expuestos (VPH /CT)</b>		
<b>No expuestos (VPH)</b>		

## Anexo N°2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Sujeto Caso ( ) N° \_\_\_\_\_

Sujeto control ( ) N° \_\_\_\_\_

Código de Biopsia (Parafina): \_\_\_\_\_

N° de HCL: \_\_\_\_\_

HCL completa: Si ( ) No ( )

Edad del Paciente (años cumplidos): \_\_\_\_\_

Presencia de la biopsia cervical en parafina en buenas condiciones: Si ( ) No ( )

Diagnostico Histológico de neoplasia cervical: Si ( ) No ( )

Sub Tipo de cáncer cérvico uterino: Carcinoma de células escamosa ( )

Adenocarcinoma ( )

Historia de tabaquismo: Si ( ) No ( )

VIH-SIDA: Si ( ) No ( )

Tratamiento inmunodepresores: Si ( ) No ( )

Edad de primera relación sexual: \_\_\_\_\_

Número de parejas sexuales: \_\_\_\_\_

Antecedente de ITS: Neisseria gonorrhoeae ( ). Treponema pallidum ( ). Trichomonas vaginalis ( ). Mycoplasma genitalum ( ). HSV1 ( ). HSV2 ( ).  
Otras: \_\_\_\_\_

Uso de anticonceptivos orales: Si ( ) No ( )

Multiparidad: Si ( ) No ( )

Infección por VPH de alto grado (16,18) por PCR: Positivo ( ) Negativo ( )

Infección de Chlamydia Trachomatis por PCR: Positivo ( ) Negativo ( )

## Anexo N°3: CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL Y POTENCIA

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abierto PowerCC

Expandir menús | Comprimirlos

Inicio | **Introducir datos** | Resultados | Ejemplos | Ayuda

Borrar Calcular

Potencia para estudios de casos-controles no pareados		
Intervalo de confianza %, (dos lados)	95	Escriba entre 0 y 100, generalmente con
	Casos	Controles
Tamaño de la muestra	128	256
Porcentaje de sujetos con exposición (%)	14	4

Expandir menús | Comprimirlos

Inicio | Introducir datos | **Resultados** | Ejemplos | Ayuda

Potencia para estudios de casos-controles no pareados

Información de entrada	
Intervalo de confianza de dos lados(%)	95
Número de casos	128
Porcentaje de exposición entre los casos (%)	14
Número de controles	256
Porcentaje de exposición entre controles (%)	4
Odds Ratio	3.9

Potencia basada en:

Aproximación normal	91.2%
Aproximación normal con corrección de continuidad	87.91%

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abierto PowerCC  
 Imprimir desde el navegador con ctrl-P  
 o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa