



# ASOCIACIÓN ENTRE PARTO VAGINAL Y PARTO EXCLUSIVAMENTE POR CESÁREA, CON EL CÁNCER EPIDERMÓIDE DE CÉRVIX Y SUS PRECURSORES.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El virus papiloma humano (VPH) puede infectar el epitelio cervical a través de un traumatismo anterior, con lesión del epitelio, que permite que el VPH alcance las células basales y parabasales. **OBJETIVO:** Determinar la existencia de una mayor relación entre las mujeres con parto vaginal que entre las mujeres con parto por cesárea en la presentación del cáncer epidermoide de cérvix y sus precursores. **DISEÑO:** Estudio de casos y controles. **LUGAR:** Hospital Regional Docente de Trujillo, Perú. **PARTICIPANTES:** Mujeres con diagnóstico clínico e histopatológico de cáncer de cérvix y sus precursores. **INTERVENCIONES:** Se consideró como casos a 177 mujeres con diagnóstico clínico e histopatológico de cáncer de cérvix y sus precursores, atendidas en los años 2000 a 2002. Los controles fueron 179 mujeres que habían tenido partos vaginales o partos por cesárea, exclusivamente. Para determinar qué características se asocian al cáncer cervical, se aplicó el análisis multivariado, considerando como variables predictoras a la edad, paridad, tipo de parto y edad de la primera relación sexual. Luego, se realizó un análisis de regresión logística, para determinar qué variables constituían factores de riesgo y poder pronosticar la probabilidad de ocurrencia de cáncer en pacientes con tales características. Para cada una de las variables estudiadas se calculó el odds ratio. La significancia estadística se estimó con la prueba chi cuadrado. **PRINCIPALES MEDIDAS DE RESULTADOS:** Asociación del tipo de parto con la aparición del cáncer de cérvix. **RESULTADOS:** De las variables analizadas, la edad de la primera relación sexual, la paridad y la gravidez y el tipo de parto se asociaron significativamente con la aparición del cáncer de cérvix (OR 1,13; IC95% 1,17-; 24,11, respectivamente). El parto vaginal mostró un riesgo mayor de 24 veces, en comparación con el parto por cesárea (OR 24,11,  $p < 0,000008$ ). **CONCLUSIONES:** En la población estudiada, el parto vaginal fue el más fuertemente asociado al cáncer de cérvix y predispuso a las mujeres a desarrollar esta neoplasia y sus precursores. **Palabras clave:** Virus papiloma humano, cáncer de cérvix, parto por cesárea, parto vaginal..

## Association between both vaginal delivery and cesarean section with epidermoid cervical cancer and precursors.

**INTRODUCTION:** In women with previous traumatic lesions of the uterine cervix human papilloma virus (HPV) may infect cervical epithelium and reach basal and parabasal cells. **OBJECTIVES:** To determine the existence of a stronger relationship between women with vaginal deliveries and cervical squamous cancer and precursors, and women with exclusive cesarean sections. **DESIGN:** Case-control study. **SETTING:** Hospital Regional Docente de Trujillo, Peru. **PARTICIPANTS:** Women with clinical and histology diagnosis of cervical cancer and its precursors. **INTERVENTIONS:** We included 177 women with clinical and histological diagnosis

of cervical cancer or its precursors attended between 2000 and 2002; 197 women without vaginal deliveries or exclusive cesarean section were considered as controls. To determine factors associated with cervical cancer and its precursors we used multivariate analysis and logistic regression. Age, parity, gravity, route of delivery and age at first intercourse were considered as predictor variables. For each of them, the odds ratio was calculated. Statistical significance was found using  $\chi^2$  test. **MAIN OUTCOME MEASURES:** Association between type of delivery and development of cervical cancer. **RESULTS:** Among variables considered,

Luis Fernández-Molinari\*,  
Antonio Iyo-Shiguiyama\*\*,  
Fredy Paredes-Villanueva\*\*\*

\* Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Particular Antenor Orrego, Trujillo, Perú

\*\* Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú

\*\*\*Departamento de Fisiología Humana, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú

Trabajo recibido el 13 de noviembre de 2008.  
Aceptado para publicación el 20 de noviembre de 2008.

Correspondencia:  
Teodoro Valcárcel N° 683, Urb. Primavera, Trujillo

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:264-269.

only age at first intercourse, parity and gravidity, and vaginal delivery were significantly associated with cervical cancer (OR 1,13; CI95% 1,17-24,11, respectively). Women with vaginal delivery had 24 times higher risk to develop cervical cancer in comparison with women who underwent cesarean section only (OR: 24,113,  $p < 0,0000008$ ). **CONCLUSIONS:** Among variables associated with cervical cancer, vaginal delivery was strongly associated and may increase predisposition to develop this neoplasia and its precursors.

Key words: Cervical cancer, human papilloma virus, vaginal delivery, cesarean section.



## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, se considera al cáncer de cérvix como una enfermedad de transmisión sexual, habiendo muchos estudios epidemiológicos que así lo confirman<sup>(1-5)</sup>. El virus papiloma humano (VPH), especialmente los serotipos 16, 18, 31, 33, 45, 56, 58, son mencionados como los agentes etiológicos más probables<sup>(6-10)</sup>. Debido a este descubrimiento, muchos investigadores comenzaron a estudiar la biología molecular del VPH y su relación con la proliferación celular y la neoplasia, destacando que necesita llegar a la célula basal o parabasal para infectar al epitelio, requiriendo para ello soluciones de continuidad en su superficie.

Durante muchos años de ejercer la especialidad de ginecoobstetricia, habíamos notado el escasísimo número de casos de cáncer de cérvix en pacientes cuyos partos habían sido exclusivamente por cesárea y que tenían el epitelio cervical intacto, en contraposición con las pacientes con parto vaginal y que habían dañado el epitelio cervical por dilatación o desgarro.

Frente a esta realidad, que no deja de tener importancia para la docencia y la prestación de servicios en la práctica ginecoobstétrica, surgió para nosotros la interrogante inevitable: ¿Qué asociación existe entre el parto vaginal y el parto exclusivamente por cesárea con el cáncer cervical y sus precursores?

Por los estudios previos, pensamos que para que el VPH infecte el epitelio cervical es necesario que exista un traumatismo anterior que lesionara el epitelio, como por ejemplo un parto vaginal, aborto o

desgarro cervical, permitiendo de esta manera el ingreso del VPH a las células basales o parabasales, por lo que postulamos que existe asociación directa entre mujeres con parto vaginal y cáncer cervical, pero no en aquellas con parto exclusivamente por cesárea.

En concordancia con nuestra hipótesis, nos planteamos los siguientes objetivos:

- 1.- Determinar el número de pacientes con parto vaginal y parto exclusivamente por cesárea en el grupo de pacientes con cáncer de cérvix y sus precursores.
- 2.- Determinar el número de pacientes con parto vaginal y parto exclusivamente por cesárea, en el grupo control.
- 3.- Asociar la presentación del cáncer de cérvix y sus precursores con las pacientes que habían tenido parto vaginal y parto exclusivamente por cesárea.

## MÉTODOS

El presente estudio de casos y controles fue realizado en el Hospital Regional Docente de Trujillo, en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2002, obteniéndose como casos a 177 mujeres, de 16 a 70 años, gravidez 1 a 10 e inicio de relaciones sexuales entre 14 y 26 años, con diagnóstico clínico e histopatológico de cáncer de cérvix y sus precursores (lesión escamosa intraepitelial) (LEI). Los controles estuvieron constituidos por 197 mujeres, sin el diagnóstico de los casos, atendidas en el mismo hospital, que habían tenido partos vaginales o partos por cesárea exclusivamente y que mostraron pareadamente características muy similares en cuanto a edad, paridad y gravidez e inicio de relaciones sexuales.

Debe mencionarse que la población que acude al hospital Regional Docente de Trujillo pertenece al rango socio económico de condición mediana a baja.

Los datos fueron colectados en un formato especial, donde se consignaba las características epidemiológicas clínicas e histopatológicas (Papanicolaou y resultados de biopsia, en el estudio anatomopatológico), las mismas que fueron tabuladas de acuerdo a las variables adecuadas, para realizar el análisis estadístico.

Las variables independientes del estudio fueron el parto vaginal y el parto por cesárea, exclusivamente, mientras que las variables dependientes fueron la presencia de cáncer epidermoide o lesión escamosa intraepitelial de grado alto.

Como subvariables independientes, debido a su mayor importancia, tanto por referencia clínica de los investigadores como por las referencias bibliográficas<sup>(6,10)</sup>, se consideró a la edad, paridad y gravidez, edad de inicio de las relaciones sexuales y el tipo o ruta de parto. Para las variables mencionadas, se utilizó la escala nominal, la ordinal y la de intermedio, de acuerdo al tipo de variable.

Con las variables de estudio, se realizó el análisis multivariado, la regresión logística y se calculó el odds ratio (OR) o razón de probabilidades. Para probar la asociación estadística entre el tipo de parto y la presencia de cáncer epidermoide o sus precursores, se aplicó la prueba de Mc Nemar ( $\chi^2$ ). Se consideró significancia estadística cuando  $p < 0,05$ .



## RESULTADOS

Con el objeto de establecer las características del estudio, los resultados obtenidos fueron analizados porcentualmente, a efectos de permitir su tabulación correspondiente (Tabla 1). Los resultados

del análisis multivariado, la regresión logística y el odds ratio para las variables principales y subvariables se observa en la Tabla 2, y los resultados al aplicar la prueba de Mc Nemar ( $\chi^2$ ) para probar la asociación estadística entre datos pareados, en la Tabla 3.

**Tabla 1.** Edad, gravidez y edad en la primera relación sexual.

Edad (años)	Grupos			
	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Más de 15	0	0	0	0
16 a 20	0	0	6	3,4
21 a 25	1	0,5	3	1,5
26 a 30	18	10,2	20	10,2
31 a 35	26	14,7	31	15,6
36 a 40	21	11,9	25	12,7
41 a 45	43	24,3	44	22,3
46 a 50	18	10,2	20	10,2
51 a 55	17	9,6	17	8,6
56 a 60	9	5,1	7	3,6
61 a 65	13	7,3	13	6,6
Menos de 66	11	6,2	11	5,6
<b>Total</b>	<b>177</b>	<b>100</b>	<b>197</b>	<b>100</b>
<b>Gravidez</b>				
1	12	6,8	14	7,1
2	28	15,8	30	15,2
3	48	27,1	51	25,8
4	41	23,1	45	22,8
5	12	6,8	18	9,1
6	15	8,5	16	8,1
7	9	5,1	10	5,1
8	5	2,8	6	3
9	6	3,4	6	3,6
10	1	0,5	1	0,5
<b>Total</b>	<b>177</b>	<b>100</b>	<b>197</b>	<b>100</b>
<b>Edad de la primera relación sexual</b>				
14	10	5,6	12	6,1
15	22	12,4	24	12,2
16	22	12,4	25	12,7
17	36	20,4	32	16,2
18	42	23,7	52	26,4
19	16	9,0	26	13,2
20	8	4,5	5	2,5
21	6	3,4	4	2,0
22	3	1,7	4	2,0
23	2	1,1	3	1,5
24	3	1,7	2	1,0
25	2	1,1	2	1,0
26	5	2,8	6	3,0
<b>TOTAL</b>	<b>177</b>	<b>100</b>	<b>197</b>	<b>100</b>

**Tabla 2.** Resultados de la regresión logística para la edad, paridad y gravidez, tipo de parto y edad de la primera relación sexual (RS) en mujeres con cáncer de cérvix.

Variables	$\beta$	Significado	Exp ( $\beta$ )	IC del 95%
Edad	0,0414	0,7428	1,0422	0,81-1,34
Paridad y gravidez	0,1647	0,035	1,1791	1,01-1,37
Tipo de parto	3,1827	0,0019	24,1119	3,24-179,32
Edad primera RS	0,1283	0,0116	1,1369	1,02-1,25

Constante: -6,0297

Exp ( $\beta$ ) = OR

**Tabla 3.** Asociación entre casos de cáncer de cérvix y mujeres con parto vaginal y parto solo por cesárea.

Tipo de parto	Cáncer de cérvix	Sin cáncer de cérvix	Total
Vaginal	176	167	343
Solo cesárea	1	30	31
<b>Total</b>	<b>177</b>	<b>197</b>	<b>374</b>

$\chi^2 = 24,48$

P = 0,000008

OR = 316

4,55 < OR < 630,4

## DISCUSIÓN

De un modo general, considerando las características socio-económicas-culturales de las usuarias que registran su control en el Hospital Regional Docente de Trujillo, tipifican pertenecer a una clase social de condición mediana y baja, tomando como



referencia el patrón económico y la ubicación geográfica que cubre la población de zonas aledañas a la ciudad.

Siendo la característica básica determinar la asociación entre parto vaginal y parto por cesárea con el cáncer de cérvix, las características en cuanto a gravidez, distribución etárea e inicio de las relaciones sexuales en las mujeres estudiadas, en ambos casos mostraron características parecidas, hechos que pueden ser evidenciados en la Tabla 1, permitiéndonos por lo tanto asegurar que las variables no controladas en la presente comunicación son semejantes en los dos grupos y garantizan una objetividad y mayor fundamentación a los datos registrados.

En el presente estudio hemos postulado que el virus del papiloma humano (VPH) alcanzaba el cérvix de la misma forma que lo hace con la piel y otras membranas mucosas; es decir, por medio de insinuación y penetración al epitelio. Es de hacer notar que esta investigación es la primera que se realiza en la especialidad a nivel sudamericano y quizá a nivel mundial.

Los resultados obtenidos en este trabajo sugieren fuertemente la posibilidad que lesiones epiteliales cervicales producidas en el momento del parto vaginal pueden facilitar la penetración del VPH e infectar el epitelio. El hallazgo de un OR de 24,11, con una muy alta significancia estadística ( $p < 0,000008$ ), indica que el parto vaginal expone a una mujer 24 veces más a desarrollar un cáncer cervical, en comparación

con aquella que tiene un parto por cesárea, exclusivamente, y sin trabajo de parto previo.

El diseño del estudio se realizó cuidando que otras variables confusoras no contaminaran los resultados, en cuanto a la variable ruta del parto, en su categoría de parto vaginal. Así, en el grupo control de las mujeres que fueron sometidas a una operación cesárea, se excluyó aquellas que tenían antecedente de trabajo de parto o de haber tenido legrados uterinos u otras intervenciones cervicales. Por tanto, los hallazgos obtenidos están directamente relacionados al traumatismo del parto vaginal y no a otros mecanismos de traumatismo físico a nivel cervical.

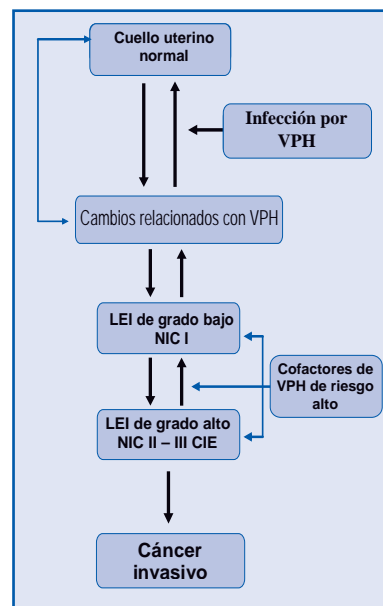
En la historia natural del cáncer de cérvix, se ha postulado que es necesaria la intervención del VPH para que un epitelio normal se transforme en un epitelio con una lesión de grado bajo o NIC I y, posteriormente, en una lesión de grado alto o NIC II-III<sup>(11-14)</sup>.

Entre las cepas oncogénicas del VPH de riesgo alto, se ha descrito a las cepas 16, 18, 45, 56 y 58. Sin embargo, recientemente también se ha incluido en este grupo a las cepas 31, 33, 35, 39, 51, 52, 59 y 68, que previamente eran consideradas como de riesgo intermedio<sup>(15-17)</sup>. Todas estas cepas son adquiridas durante las relaciones sexuales, por lo que el cáncer cervical es considerado actualmente como una enfermedad de transmisión sexual<sup>(17)</sup>.

Precisamente, en estos trastornos, la infección por el agente causal se ve facilitada por soluciones de continuidad presentes

en el epitelio genital. De hecho, el parto vaginal es un evento que puede producir estas interrupciones epiteliales y, por tanto, favorecer la infección viral. Si a ello sumamos la participación de otros factores, como la disminución de la inmunidad y la incapacidad funcional para eliminar el virus, entonces la colonización del epitelio se hace persistente y no ocurre la regresión de la enfermedad, prosiguiendo de esta manera hacia estadios mayores, como sería el NIC II, NIC III y cáncer de cérvix, como se muestra en la Figura.

**Figura. Historia natural del cáncer de cuello uterino.**



En este estudio, también se confirmó a la edad de la primera relación sexual y la paridad y gravidez como factores asociados con el cáncer cervical. Estos factores se relacionan, a su vez, con la mayor probabilidad de adquirir una infección por el VPH. Hay abundante evidencia que el inicio de las relaciones sexuales a edad precoz o el haber tenido múltiples



compañeros sexuales se asocian con un incremento en la aparición de la neoplasia cervical. Específicamente, el inicio precoz de las relaciones sexuales está ligado al cáncer cervical, debido a que la zona de transformación en ese momento está sufriendo metaplasia escamosa significativa y, por consiguiente, la relación coital incrementa el riesgo de atipia<sup>(18-21)</sup>.

La población estudiada fue ajustada en cuanto a edad y la condición socioeconómica. Esta última variable fue ajustada más fácilmente, porque en el hospital donde se realizó el estudio se atiende fundamentalmente a pacientes con escasos recursos económicos y escolaridad baja. Por tanto, los grupos eran comparables en estas variables confusoras, descritas también como asociadas al cáncer cervical<sup>(22)</sup>. Debe enfatizarse que la misma población no tiene el hábito de fumar, que es otro factor de riesgo descrito para otras poblaciones; por lo mismo, esta variable no tuvo participación en nuestros resultados.

Es posible que el número de participantes, tanto en el grupo de casos como el grupo control, no sea del tamaño suficiente para intentar una generalización más enfática. Sin embargo, el OR alto obtenido a favor del parto vaginal como factor de riesgo marca de alguna manera la tendencia que se podría encontrar en poblaciones mayores.

Nuestros resultados no sugieren que el parto por cesárea sea una alternativa adecuada para la pre-

vención de cáncer cervical; más bien, debemos remarcar que en las mujeres con parto vaginal debe haber un seguimiento más cercano, como puede ser el Papanicolaou anual y no intentar aplicar en ellas un tamizaje con Papanicolaou que se realice a intervalos mayores de un año, como se ha sugerido en algunos protocolos.

En conclusión, el parto vaginal mostró un riesgo de más de 24 veces de contraer cáncer de cérvix o sus precursores, en comparación con el parto exclusivamente por cesárea (OR 24,113,  $p < 0,0000008$ ). Por tanto, entre las variables asociadas al cáncer de cérvix y sus precursores, el parto vaginal es el más fuertemente asociado y predispone a las mujeres a desarrollar esta neoplasia. Secundariamente, se encontró asociación entre la edad de la primera relación sexual y la paridad y gravidez con la aparición de cáncer cervical (OR 1,13 y 1,17, respectivamente).

Nuestra recomendación es ofrecer opción de cesárea en aquellas con signos y características de riesgo para infección por VPH. Puede sugerirse que, en aquellas mujeres que tengan la infección por el VPH, en sus futuros partos se pudiera ofrecer la opción de una operación cesárea. Máxime si dicha mujer hubiera mostrado incapacidad funcional para eliminar el virus. Al respecto, se considera que el tiempo razonable para esta eliminación por los mecanismos de defensa corporales es de aproximadamente 3 años<sup>(16,17)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barron BA, Richard RM. A statistical model of the natural history of cervical carcinoma based on a prospective study of 557 cases. *J Natl Cancer Inst.* 1968;41:1343.
2. Barron BA, Richard RM. Statistical model of natural history of cervical carcinoma II: estimates of the transmission time from dysplasia to carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst.* 1971;45:1025.
3. Bedell MA, Jones KH, Grossman SR, et al. Identification of human papilloma virus type 18 transforming genes in immortalized and primary cell. *J Virol.* 1989;63:1247.
4. Bedell MA, Jones KH, Laimins LA. The E6-E7, region of human papilloma virus type 18 is sufficient for transformation of NIH 3T3 and rat-1cells. *J Virol.* 1987;61:3635.
5. Bergeron E, Barrasco R, Beaude non S, et al. Human papilloma virus is associated with cervical intraepithelial neoplasia: great diversity and distinct distribution in low- and high- grade lesions. *Am J Surg Pathol.* 1992;16:641.
6. Brinton LA, Fraumeni JF. Epidemiology of uterine cervical cancer. *J Chronic Dis.* 1986;39:1051.
7. Broker TR, Botchman M. Papilloma viruses: retrospectives and prospectives. *Cancer cells/DNA tumor viruses.* NY: Cold Spring Harbor Laboratory I. 1986:17.
8. Hulka BS. Risk factors of cervical cancer. *J Chronic Dis.* 1982;35:8.
9. Iwasaka T, Yokohania M, Hayashi Y, et al. Combined her-



- pes simplex virus types 2 and human papillomavirus type 16 or 18 deoxyribonucleic acid leads to oncogenic transformation. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:1251.
9. Lorinez AT, Reid R, Jenson AB, et al. Human papilloma virus infection of the cervix relative risk associations of 15 common anogenital types. *Am Obstet Gynecol.* 1992;79:328.
  10. Morrison ES, Ho Gyf, Vemud SH, et al. Human papillomavirus infection and other risk factors for cervical neoplasia: a case control study. *Int J Cancer.* 1991;49:6.
  11. Crum CP, Nagai N, Mitao M, et al. Histological and molecular analysis of early cervical neoplasia. En: Howley P, Broker T, eds. *Papilloma viruses molecular and clinical aspects.* NY: Alan R Liss, 1995:19-29.
  12. Crum CP, Nuovo G, Friendman O, et al. Accumulation of RNA homologous to human papillomavirus type 16 open reading frames in genital precancers. *J Virol.* 1988;62:84.
  13. Cullen AP, Reid R, Campion M, et al. Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasia. *J Virol.* 1991;65:606-12.
  14. Cullen TS. *Cancer of the uterus.* New York: Appleton and Company, 1900.
  15. Dale GE, Coleman RM, Best JM, et al. Class-specific herpes simplex virus antibodies in sera and cervical secretions from patients with cervical neoplasia: a multi-group comparison. *Epidemiol Int.* 1988;100:455.
  16. Roda Husman AM, Walboomers JMM, Meijer CJLM, et al. Analysis of citomorphologically abnormal cervical scrapes for the presence of 27 mucosobiopic human papillomavirus genome types using polymerase chain reaction. *Int J Cancer.* 1994;56:82.
  17. Hildesheim A, Hadjimichael O, Schwartz P, et al. Risk factors for rapid-onset cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:571-7.
  18. Muñoz N, Bosch FX, de San-josé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-27.
  19. Lonky N. Risk factors related to the development and mortality from invasive cervical cancer: clinical utility and impact on prevention. *Obstet Gynecol Clin NA.* 2002;21-9.
  20. Grimes D, Economy K. Primary prevention of gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:227-35.
  21. Lindau S, Tomori C, Lyons T, et al. The association of health literacy with cervical cancer prevention knowledge and health behaviors in a multiethnic cohort of women. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:938-43
  22. Rohan t, Burk R, Franco E. Toward a reduction of the global burden of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4): 332-35.