

# ASOCIACIÓN ENTRE EL PARTO VAGINAL Y EL PARTO POR CESÁREA CON EL CÁNCER EPIDERMÓIDE Y SUS PRECURSORES

Luis Fernández<sup>1</sup>, Antonio Iyo<sup>2</sup>, Fredy Paredes<sup>3</sup>

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar si existe 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 realizado en el Hospital Regional Docente de Trujillo, Perú. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se consideró como casos a 177 mujeres con diagnóstico clínico e histopatológico de cáncer de cérvix y sus precursores atendidas en los años 2000 al 2002. Los controles estuvieron constituidos por 179 mujeres sin el diagnóstico de cáncer de cérvix atendidas en el mismo hospital y 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. Para cada una de las variables estudiadas se calculó el odds ratio. La significancia estadística fue calculada con la prueba chi cuadrado. **RESULTADOS:** De las variables analizadas, la edad de la primera relación sexual, la paridad y la variable tipo de parto se asociaron significativamente con la aparición de cáncer de cérvix (OR 1,1; 1,2; 24,1, respectivamente). La categoría de parto vaginal mostró un riesgo de más de 24 veces, en comparación con el parto por cesárea (OR 24,1,  $P < 0,000008$ ). **CONCLUSIÓN:** Nuestros resultados sugieren que, entre las variables asociadas al cáncer de cérvix, el parto vaginal es el más fuertemente asociado y predispone a las mujeres a desarrollar esta neoplasia y sus precursores.

**PALABRAS CLAVE:** Virus papiloma humano; Cáncer de cérvix; Parto por cesárea; Parto vaginal.

Rev Per Ginecol Obstet 2004; 50: 160-165

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** To determine the association between cervical epidermoid cancer and precursors and either vaginal or cesarean section delivery. **DESIGN:** Case control study done at Regional Teaching Hospital, Trujillo, Peru. **MATERIAL AND METHODS:** One hundred and seventy-seven women with clinical and histopathological diagnosis of cervical cancer or its precursors during years 2000 and 2002 were studied; 197 women without the diagnosis of cervical cancer were considered as controls. They had exclusively either vaginal or cesarean deliveries. To determinate which factors were associated with cervical cancer and this

precursors a multivariate analysis and logistic regression were carried out. Age, 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. **RESULTS:** Among the variables considered, only age at first intercourse, gravity, and route of delivery (category vaginal delivery) were found significantly associated with cervical cancer (OR 1,1; 1,2; 24,1, respectively). Women with vaginal delivery showed 24 times higher risk to develop cervical cancer in comparison with women delivered by cesarean section (OR 24,1,  $p < 0,000008$ ). **CONCLUSION:** Our results suggest that vaginal delivery is strongly associated with predisposition with cervical cancer and its precursors.

**KEY WORDS:** Cervical cancer; Human papilloma virus; Vaginal delivery; Cesarean section

Rev Per Ginecol Obstet 2004; 50: 160-165

1. Universidad Particular Antenor Orrego (UPAO), Facultad de Medicina, Departamento de Ginecología y Obstetricia, UPAO, Trujillo, Perú
2. Universidad Nacional de Trujillo (UNT), Facultad de Medicina, Departamento de Ginecología y Obstetricia, UNT, Trujillo, Perú.
3. UNT, Departamento de Fisiología Humana, Trujillo, Perú.



## 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 (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 el VPH 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, surge para nosotros la interrogante inevitable, ¿que 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 lesione el epitelio, como por ejemplo un parto vaginal, aborto o desgarro cervical, que permiten el ingreso del VPH a las células basales o parabasales. Por tanto, 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 han tenido parto vaginal y parto exclusivamente por cesárea.

## MATERIAL Y 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 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, atendidos en el mismo hospital y que habían tenido partos vaginales o partos por cesárea exclusivamente y que mostraron pareadamente características muy similares en cuanto a edad, paragravidez e inicio de relaciones sexuales. De esta forma, los grupos de trabajo quedaron constituidos en:

- a. Grupo de casos: Conformado por 177 mujeres con rango de edad de 16 a 70 años, gravidez de 1 a 10 e inicio de relaciones sexuales de 14 a 26 años.
- b. Grupo control: Conformado por 197 mujeres con edad de 16 a 70 años, gravidez de 1 a 10 e inicio de relaciones sexuales de 14 a 26 años.

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

El criterio de selección fue todas las mujeres con diagnóstico de cáncer epidermoide de cérvix y sus precursores en el Hospital Regional Docente de Trujillo, años 2000 a 2002. Se excluyó todas las pacientes que hubieran tenido lesiones cervicales diferentes al parto, como cervicitis, abortos, traumatismos instrumentales.

Los datos fueron colectados en un formato especial, donde se consignaba las características epidemiológicas clínicas e histopatológicas (Papanicolaou y resultados de biopsia), los mismos que fueron tabulados 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, exclusiva-

**Tabla 1. Edad.**

Edad	Casos		Controles	
	N	%	N	%
• < 15	0	0	0	0
• 16-20	0	0	6	3,4
• 21-25	1	0,5	3	1,5
• 26-30	18	10,2	20	10,2
• 31-35	26	14,7	31	15,6
• 36-40	21	11,9	25	12,7
• 41-45	43	24,3	44	22,3
• 46-50	18	10,2	20	10,2
• 51-55	17	9,6	17	8,6
• 56-60	9	5,1	7	3,6
• 61-65	13	7,3	13	6,6
• > 66	11	6,2	11	5,6
Total	177	100,0	197	100,0

**Tabla 3. Edad de inicio de relaciones sexuales.**

Edad	Casos		Controles	
	N	%	N	%
• 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
Total	177	100,0	197	100,0

mente, mientras que las variables dependientes fueron la presencia de cáncer epidermoide o lesión escamosa intraepitelial de grado alto (LEI de alto grado). 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, paragravidez, edad de inicio de las relaciones sexuales y el tipo o ruta de parto. Para las variables mencionadas se utilizaron 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 de la regresión logística y se calculó el odds ratio (OR) a 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 Emar ( $\chi^2$ ). Se consideró significancia estadística cuando  $P < 0,05$ . Las características epidemiológicas más saltantes se muestra en las Tablas 1, 2 y 3.

En la Tabla 4 se observa los resultados de la regresión logística para la edad, paragravidez, tipo de parto y edad de la primera relación sexual en mujeres con cáncer de cérvix; y en la Tabla 5, la asociación entre casos de cáncer de cérvix y mujeres con parto vaginal y parto solo por cesárea.

**Tabla 2. Gravidez y paridad**

Gravidez	Casos		Controles	
	N	%	N	%
• 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	3,0
• 9	6	3,4	6	3,6
• 10	1	0,5	1	0,5
Total	177	100,0	197	100,0

**Tabla 4. Resultados de la regresión logística para la edad, paragravidez, tipo de parto y edad de la primera relación sexual en mujeres con cáncer de cérvix.**

Variables	B	significado	Exp (B)	IC 95%
• Edad	0,0414	0,7428	1,0422	0,81-1,34
• Paragravidez	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



**Tabla 5.** 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
Total	177	197	374

$\chi^2 = 24,48$   
 OR = 31,6

$P = 0,000008$   
 $4,55 < O < 630,4$

## DISCUSIÓN

De un modo general, considerando las características socioeconómicas-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 etaria e inicio de las relaciones sexuales en las mujeres estudiadas, en ambos casos mostraron características parecidas, hechos que pueden evidenciarse en las Tablas 1 a 3, respectivamente; permitiéndonos por lo tanto asegurar que las variables no controladas en el presente reporte son semejantes en los dos grupos y garantizan en consecuencia una objetividad y mayor fundamentación a los datos registrados.

En el presente estudio hemos postulado que el virus del papiloma humano (PVH) 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 que las lesiones epiteliales cervicales producidas en el momento del parto vaginal pueden facilitar la penetración del VPH e infectar el epitelio. El hallazgo de un odds ratio (OR) de 24,1 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 fue realizado 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 mismo del parto vaginal y no a otros mecanismos de traumatismo físico a nivel cervical.

En la historia natural el 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 bajo grado o NIC I y posteriormente en una lesión de alto grado o NIC II a III.<sup>(11-14)</sup>

Entre las cepas oncogénicas del VPH de alto riesgo 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 coitales, 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 de 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 (Figura 1).

En este estudio también se confirmó a la edad de la primera relación sexual y a la paragravidez como factores asociados con el cáncer cervical. Estos

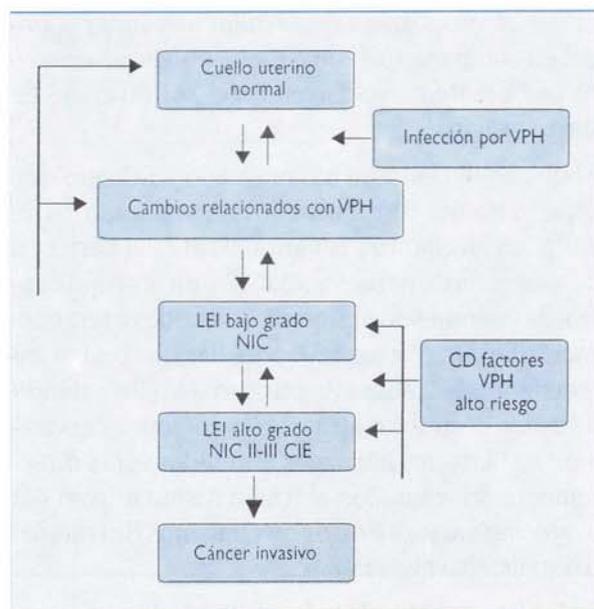


Figura 1. Historia natural del cáncer de cuello uterino

dos 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 de 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 de baja escolaridad. 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 alto OR 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 prevención 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 despistaje con Papanicolaou que se realice a intervalos mayores a 1 año, como se ha sugerido en algunos protocolos.

Se sugiere, además, ofrecer opción de cesárea en aquellas mujeres con signos y características de riesgo para infección por VPH, máxime si dicha mujer haya mostrado incapacidad funcional para eliminar el virus. Al respecto, se considera que el tiempo razonable para esta eliminación por los mecanismos de defensa corporales toma aproximadamente 3 años, como se ha mencionado anteriormente<sup>(17-18)</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 cells. *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-1 cells. *J Virol* 1987; 61: 3635.
5. Bergeron C, Barrasco R, Beaudenon S, et al. Human papilloma viruses 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*. Cold spring harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, 1986: 17.
8. Hulka Bs. Risk factors of cervical cancer. *J Chronic Dis* 1982; 35: 8.
9. Iwasaka T, Yokohama M, et al. Combined Herpes simplex virus type 2 and human papillomavirus type 16 or 18 deoxiribonucleic acid leads to oncogenic transformation. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1251.
10. 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.
11. 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.



12. Crum CP, Nagai N, Mitao M, et al. Histological and molecular analysis of early cervical neoplasia. En: Howley P, Broker T, eds. *Papillomaviruses molecular and clinical aspects*. NY: Alan R Liss, 1995: 19-29.
13. Crum CP, Nuovo G, Friendman D, et al. Accumulation of RNA homologous to Human papillomavirus type 16 open reading frames in genital precancers. *J Virol* 1988; 62: 84.
14. Cullen AP, Reid R, Campion M, et al. An analysis of the physical state of different human papillomavirus DNA in intraepithelial and invasive cervical neoplasia. *J Virol* 1991; 65: 606.
15. Cullen TS. *Cancer of the uterus*. New York: Appleton and Company, 1900.
16. 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.
17. Roda Husman AM, Walboomers JMM, Meijer CJLM, et al. Analysis of citomorphologically abnormal cervical scrapes for the presence of 27 mucosobiotic human papillomavirus genome types using polymerase chain reaction. *Int J Cancer* 1994; 56: 82.
18. Hildesheim A, Hadjimichael O, Schwartz P, et al. Risk factors for rapid-onset cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 571-7.
19. Muñoz et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
20. 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, 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): 332-5