

ANTICUERPOS CONTRA VIRUS HERPES EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CUELLO UTERINO,  
CONDILOMA ACUMINADO Y CONTROLES\*

N. Muñoz,<sup>1</sup> N. Aristizábal,<sup>2</sup> G. Zafra,<sup>3</sup> C. Yee,<sup>4</sup> A. Rabson,<sup>4</sup> G. Pearson<sup>4</sup> y G. De-Thé<sup>1</sup>

EXTRACTO

Con el objeto de estudiar anticuerpos de virus oral, genital, citomegálico y Epstein-Barr en el suero de pacientes con carcinomas de cuello uterino, condiloma acuminado y en controles de Cali y Estados Unidos, se practicaron pruebas de inmunofluorescencia indirecta. No se vio diferencia significativa en la prevalencia de anticuerpos tardíos de virus oral y citomegálico entre los grupos estudiados. Se encontraron títulos más altos contra virus genital en los 3 grupos de Cali que en el grupo control de Estados Unidos. También hubo títulos altos de antígenos tardíos y tempranos contra Epstein-Barr en los mismos 3 grupos. Se discute el significado de estos hallazgos.

INTRODUCCION

El virus del herpes simple genital (VHS-2) ha sido motivo de numerosos estudios<sup>1,2</sup> como un posible factor etiológico en el cáncer del cuello uterino. En la mayoría de los estudios seroepidemiológicos que utilizan pruebas serológicas de neutralización, se ha encontrado una frecuencia más alta de anticuerpos contra VHS-2 en pacientes con carcinoma de cuello uterino que en los controles. Sin embargo, al comparar a Cali, donde hay una incidencia alta de carcinoma de cuello uterino, con Israel, que tiene la incidencia más baja, se observó una prevalencia similar de anticuerpos en ambas poblaciones, sin encontrar en ninguna de ellas diferencias entre los casos y los controles<sup>3,4</sup>. Se conoce además que los virus citomegálico (VC) y papiloma humano (VPH) infectan comúnmente el cuello uterino.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la relación entre VHS-2 y VC con el carcinoma de cuello uterino usando pruebas de inmunofluorescencia indirecta.<sup>5,7</sup> Analizar, además, el patrón de anticuerpos contra estos virus en pacientes con cáncer de cuello uterino e individuos con condiloma acuminado y controles. También hacer una comparación en los mismos sujetos entre el patrón de anticuerpos contra el herpes simple oral (VHS-1) y el virus Epstein-Barr (VE-B), virus hasta el momento no relacionados con el cáncer de cuello uterino.

MATERIAL Y METODOS

En el suero de 259 personas se estudiaron anticuerpos contra 2 tipos de antígenos: antígenos de la cápside viral (antígenos tardíos) y antígenos nucleares (antígenos precoces). Las reacciones de inmunofluorescencia indirecta utilizadas para anticuerpos contra estos tipos de antígenos se han descrito anteriormente<sup>1,2,8</sup>. Los pacientes se distribuyeron en la siguiente forma: 115 casos, 57 mujeres con carcinomas de cuello uterino (22 in situ y 35 invasivos) diagnosticados histológicamente en el Hospital Universitario del Valle en el período comprendido entre 1970 y 1972; 58 pacientes con condilomas acuminados que se diagnosticaron en el Consultorio de Enfermedades Transmisibles de Cali durante el mismo tiempo y 109 controles apareados por edad, sexo y estado socio-económico sin evidencia citológica o clínica de carcinoma o de condiloma; se utilizó como control adicional un grupo de 35 mujeres donantes de sangre del National Cancer Institute, Bethesda, Estados Unidos, en el mismo rango de edad que los controles de Cali.

Como antígeno se usaron una subcepa sincicial MS de VHS-2 y la cepa 11 - 124 de VHS-1. Estas cepas se multiplicaron y se titularon en células Vero. La cepa genital de VC se multiplicó y se tituló en células WI-38. La línea linfoblástica HR<sup>1</sup>K se usó para los estudios de VEB<sup>5</sup>.

RESULTADOS

En el Cuadro 1 se resumen los resultados con los antígenos tardíos de VHS-2 y VC. Todos los sujetos de Cali (carcinoma de cuello, condiloma y controles) tienen anticuerpos contra VHS-2 en contraste con el grupo control de Estados Unidos en el cual se observó un 23% de negativos. A pesar de que no hay diferencias significativas entre los 3 grupos de Cali, es de notar que las enfermas con carcinoma de cuello uterino manifiestan cierta tendencia a presentar títulos de

\* Este trabajo fue presentado en el Simposio Internacional sobre Oncogenesis y Virus Herpes en Nuremberg, Octubre 1974, con el título "Antibodies to herpesviruses in patients with cervical cancer and controls." In: Dé Thé, G.B., Epstein, M.A. y Zur Hansen, H. (ed) *Oncogenesis and Herpesvirus II*. Proceedings of 2nd International Simposium on Oncogenesis and Herpesvirus. Nuremberg (2-4) October 1974. IARC Scientific Publications N. 11, Lyon.

1. International Agency for Research on Cancer, Unit of Biological Carcinogenesis, Lyon, France.
2. Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Consultorio de Enfermedades Transmisibles, Cali, Colombia.
4. National Cancer Institute, Bethesda, Md. USA.

Cuadro 1. Distribución Porcentual de Títulos de Anticuerpos Inmunofluorescentes contra Antígenos Tardíos de VHS-2 y VC en Pacientes y Controles.\*

Títulos de A.I.F.**	Antígenos Tardíos de VHS-2 (%)				Antígenos Tardíos de VC (%)			
	Cáncer Cervical	Condiloma	Cali Control	USA Control	Cáncer Cervical	Condiloma	Cali Control	USA Control
1: 10	—	—	—	22.9	—	—	—	—
1: 10-80	10.5	17.3	32.1	25.7	3.5	—	—	—
1: 160-640	82.5	81.0	65.1	51.4	5.3	3.5	5.8	2.9
1: -1280	7.0	1.7	2.8	—	91.2	96.5	94.2	97.1
No. de Casos	57	58	109	35	57	58	104	35

\* VHS-2 Virus herpes simple tipo 2. VC: Virus citomagálico

\*\* Inversos

anticuerpos más altos. En todos los individuos de Cali y de Estados Unidos hubo anticuerpos contra VC. No se vio ninguna diferencia en la distribución de los títulos contra este virus en estas personas.

En el Cuadro 2 se aprecian los resultados con antígenos tardíos de VHS-1 y VE-B. Todos los pacientes de Cali y de Estados Unidos tienen anticuerpos contra VHS-1. No se observa ninguna diferencia en la distribución de títulos contra este virus. El 2,4% de los enfermos con condiloma acuminado y el 1,3% de los controles de Cali no mostraron anticuerpos contra VE-B. Llama la atención que un gran porcentaje de los 3 grupos de Cali tuvo títulos altos contra VE-B, lo cual no se había descrito antes.

En el Cuadro 3 se observan los resultados con antígenos precoces de VC y VE-B. Es importante notar que en los grupos de Cali había un porcentaje más elevado de anticuerpos entre los antígenos precoces de virus citomegálico que en los controles de Estados Unidos. Los carcinomas de cuello uterino tuvieron el porcentaje más alto (36%), seguidos por los controles de Cali (19%) y el grupo de condiloma (18%). El grupo control de los Estados Unidos presentó el porcentaje más bajo (11%).

#### DISCUSION

En estudios seroepidemiológicos previos realizados en Cali donde se empleó la reacción de microneutralización, se vio una prevalencia baja de anticuerpos contra VHS-2, sin encontrar diferencias en la frecuencia de anticuerpos contra este virus entre casos y controles<sup>4</sup>. La reacción de inmunofluorescencia indirecta, de esta investigación, tampoco manifiesta una diferencia significativa en la frecuencia de anticuerpos contra VHS-2 entre los casos y los controles, pero se observa que en las mujeres con carcinoma de cuello uterino hay una tendencia a mostrar títulos más altos que en los pacientes con condiloma y en los controles. También se encuentra una prevalencia del 100% de anticuerpos contra VHS-2 en todos los grupos de pacientes de Cali. Estos resultados sugieren que la inmunofluorescencia indirecta es más sensible que la microneutralización, pero que seguramente también es menos específica. Sin embargo, los resultados no permiten aclarar la relación entre VHS-2 y el carcinoma de cuello uterino porque las pruebas serológicas existentes no diferencian con seguridad entre anticuerpos contra VHS-1 y VHS-2<sup>9-11</sup>.

El VC también puede ser transmitido por vía venérea pues

Cuadro 2. Distribución de Títulos de Anticuerpos Inmunofluorescentes contra Antígenos Tardíos de VHS-1 y VEB en Pacientes y Controles.\*

Títulos de A.I.F.	VCM - HVS-1 (%)				VCM - VEB (%)		
	Cáncer Cervical	Condiloma	Cali Control	USA Control	Cáncer Cervical	Condiloma	Cali Control
1: 10	—	—	—	—	—	2.4	1.3
1: 10-80	1.7	3.5	1.0	8.6	13.8	9.5	20.0
1: 160-640	38.6	29.8	32.4	31.4	65.5	69.1	74.7
1: -1280	59.7	66.7	66.6	60.0	20.7	19.0	4.0
No. de Casos	57	57	105	35	29	42	75

\* VHS-1: Virus herpes simple tipo 1 ( ). VEB: Virus Epstein-Barr.

Cuadro 3. Distribución de Títulos de Anticuerpos Inmunofluorescentes contra Antígenos Precoces en Pacientes y Controles.

Títulos de A. I. F.	Antígenos Precoces - VCM (‰)			Antígenos Precoces - VEB (‰)			
Títulos de A. I. F.	Cáncer Cervical.	Condiloma	Cali Control	USA Control	Cáncer Cérviceal	Condiloma	Cali Control
1: 10	64.0	82.1	80.8	88.6	65.5	45.0	67.3
1: 10-20	36.0	17.9	19.2	11.4	13.8	35.0	24.5
1: -40	—	—	—	—	20.7	20.0	8.2
No. de casos	50	56	99	35	29	20	49
1: 10	64.0	82.1	80.8	88.6	65.5	45.0	67.3
1: 10-20	36.0	17.9	19.2	11.4	13.8	35.0	24.5
1: -40	—	—	—	—	20.7	20.0	8.2
No. de Casos	50	56	99	35	29	20	49

se ha aislado más frecuentemente que el VHS-2 en los cultivos de secreción cervico-vaginal en mujeres atendidas por las clínicas de enfermedades venéreas<sup>12</sup>. También se ha demostrado la persistencia de títulos altos de anticuerpos contra VC en el semen de sujetos asintomáticos<sup>8</sup>. Se ha visto transformación *in vitro* de fibroblastos de embrión de hamster después de exposición al VC y al VHS-2 inactivados con luz ultravioleta<sup>13,14</sup>. Se han hecho pocos estudios en busca de una posible asociación entre el VC y el carcinoma de cuello uterino y los resultados son contradictorios<sup>15,16</sup>. Una de las razones de este desacuerdo podría ser el empleo de una prueba de fijación del complemento la cual se sabe es menos sensible que la prueba de inmunofluorescencia<sup>17</sup>. Sin embargo, en el presente estudio no se observan diferencias en la presencia de anticuerpos contra antígenos tardíos de VC entre los casos y los controles, pero sí una frecuencia más alta de anticuerpos contra antígenos precoces de VC en los pacientes con carcinoma de cuello uterino que en los controles. Este hecho sugiere que en el carcinoma de cuello uterino hay una prevalencia más elevada de infección activa con VC, o que este virus está en alguna forma relacionado con el desarrollo del tumor.

Es muy interesante anotar la frecuencia alta de pacientes con títulos elevados contra antígenos tardíos y precoces de VE-B. En ninguno de ellos había linfoma o carcinoma de nasofaringe que son, hasta el momento los tumores, asociados con títulos altos para estos antígenos. Tales resultados sugieren que la población de Cali está más expuesta a la infección activa con VE-B. El presente estudio pone en evidencia las dificultades que se presentan al tratar de establecer por medio de métodos seroepidemiológicos el papel etiológico que juegan los virus en el cáncer.

#### SUMMARY

Indirect immunofluorescent test was used to detect antibodies to herpesvirus types 1 and 2, cytomegalovirus and EBV in sera from patients with cervical carcinoma, condyloma acuminatum and controls from Cali, Colombia, and a control group from the USA. No significant differences were found in the prevalence of antibodies to viral capsid antigens of HSV-1 and CMV among the groups studied.

However, titers for HSV-2 were higher in the three groups from Cali (cervical carcinoma, condyloma and controls) than in the control groups from USA. High EBV antibody titers (VCA and early antigens) were found in the three groups from Cali. The significance of these findings is discussed.

#### REFERENCIAS

- Muñoz, N.: Virological and endocrinological aspects of carcinoma of the uterine cervix. In: *Analytic and experimental epidemiology of cancer*. Editado por Nakara, W., Hirayama, T., Nishioka, K. y Sugano, H., pp. 51-61, 1973.
- Nahmias, A.J. y Roizman, B.: Infection with herpes-simplex viruses 1 and 2. *New Eng J Med* 289: 667-674, 719-725, 781-789, 1973.
- Pridan, H. y Lilienfeld, A.M.: Carcinoma of the cervix in Jewish women in Israel. *Israel J Med Sci* 7: 1465-1470, 1971.
- Rawls, W.E., Adam, E. y Melnick, J.L.: Geographic variation in the association of antibodies to herpesvirus type 2 and carcinoma of the cervix. In: *Oncogenesis and herpesviruses*. Editado por Biggs, P.M. de-Thé, G. y Payne, L.N., pp. 424-427. IARC Scientific Publications No. 2, 1972.
- Pearson, G., Dewey, F., Klein, G., Henle, G. y Henle, W.: Relation between neutralization of Epstein-Barr virus and antibodies to cell membrane antigens induced by the virus. *J Nat Cancer Inst* 45: 989-995, 1970.
- Rajcáni, J., Ravingerová, E., Kocisková, D. y Szántó, J.: Screening of antibodies to herpes simplex virus in human sera by indirect immunofluorescence. *Acta Virol* 17: 61-68, 1973.
- The, T.H., Klein, G. y Langenhuisen, M.M.A.C.: Antibody reactions to virus-specific early antigens (EA) in patients with cytomegalovirus (CMV) infection. *Clin Exp Immun* 16: 1-12, 1974.
- Lang, D.J., Kummer, J.F. y Hartley, D.P.: Cytomegalovirus in semen. *New Eng J Med* 291: 121-123, 1974.
- Aurelian, L., Schumann, B., Marcus, R. L. y Davis, H. J.: Antibody to HSV-2 induced tumor specific antigens in serums from patients with cervical carcinoma. *Science* 181: 161-164, 1973.
- Hollinshead, A.C. y Tarro, G.: Soluble membrane antigens of lip and cervical carcinomas: Reactivity with antibody for herpesvirus nonvirion antigen. *Science* 179: 698-700, 1973.

11. Muñoz, N.: Virological and endocrinological aspects of carcinoma of the uterine cervix. In: **Analytic and experimental epidemiology of Cancer**. Editado por Nakara, W., Hirayama, T., Nishioka, K. y Sugano, H., pp. 51-61, 1973.
12. Jordan, M.C., Rousseau, W.E., Noble, G.R., Stewart, J.A. y Chin, T.D.Y.: Association of cervical cytomegaloviruses with venereal disease. **New Eng J Med** 228: 932-934, 1973.
13. Albrecht, T. y Rapp, F.: Malignant transformation of hamster embryo fibroblasts following exposure to ultraviolet irradiated human cytomegalovirus. **Virology** 55: 53-61, 1973.
14. Rapp, F. y Duff, R.: Transformation of hamster embryo fibroblasts by herpes simplex viruses type 1 and 2. **Cancer Res** 33: 1527-1534, 1973.
15. Sprecher-Goldberger, S., Thiry, L., Lefebvre, N., Dekegel, D. y De Halluex, F.: Complement-fixation antibodies to adenovirus-associated viruses, cytomegaloviruses and herpes simplex viruses in patients with tumours and in control individuals. **Amer J Epidem** 94, 351-358, 1971.
16. Vestergaard, B.F., Hornsleth, A. y Pedersen, S.N.: Occurrence of herpes and adenovirus antibodies in patients with carcinoma of the cervix uteri. **Cancer** 30: 68-74, 1972.
17. Tsiantos, A., Stagno, S., Reynolds, D.W., Long, W.K., Fucillo, D.A. y Alford, C.A.: A comparative analysis of serologic assays for perinatal cytomegalovirus (CMV) infections. **Pediat Res** 8: 430, 1974.

## REFLEXIONES EN TORNO AL SERVICIO MEDICO OBLIGATORIO<sup>1</sup>

Francisco José Yepes L., M. D., M. S. P., M. Sc.<sup>2</sup>

### EXTRACTO

Se analiza el Servicio Médico Obligatorio (SMO) como una herramienta, entre muchas otras, para tratar de obtener un cambio en los patrones de ubicación geográfica de los médicos. Estos patrones son el resultado de la interacción de un número importante de variables que se pueden agrupar en grandes categorías, según se relacionen, con el sitio de trabajo, con el individuo o con las políticas del gobierno.

Se analizan en detalle las variables que corresponden a cada una de estas divisiones. Algunas de ellas son susceptibles de intervención y pueden servir para elaborar políticas tendientes a lograr una redistribución del recurso médico. Estas políticas deben incorporar acciones sobre un número amplio de variables, que se refuercen mutuamente, en una forma coherente en vez de seguir aplicando medidas aisladas. Asimismo se recomienda el establecimiento de un sistema adecuado de evaluación del SMO.

### INTRODUCCION

El Servicio Médico Obligatorio (SMO) ha sido utilizado por varios países como una manera de lograr alguna redistribución geográfica forzosa del recurso médico, proveyendo así

atención a áreas que de otra manera tendrían gran dificultad en obtenerla.

Sin embargo, el SMO es solo uno de los diversos mecanismos a los cuales se puede recurrir para tratar de modificar los patrones de localización de los médicos. Antes de hacer su análisis en detalle, vale la pena ubicarlo dentro del contexto de los diferentes puntos de intervención, que se podrían usar en forma alterna o complementaria para alcanzar ese objetivo.

### MARCO DE REFERENCIA

Los patrones de distribución de médicos, que se observan en un momento dado, resultan de la interacción de un número importante de variables que se pueden agrupar en 3 grandes categorías, según sus relaciones con:

- A) El sitio de trabajo: tamaño de la población, facilidades de vivienda, existencia de hospitales, etc.
- B) El individuo: edad, estado civil, experiencias anteriores, etc.
- C) Las políticas del gobierno: servicio médico obligatorio, incentivos, etc.

En realidad, esta última variable debe incluir programas de intervención a nivel de las 2 primeras. En otras palabras, una política gubernamental que busque afectar los patrones de concentración de los médicos debe contemplar medidas destinadas a mejorar las condiciones de los sitios de trabajo, así como cambios en el proceso de admisiones y en la educación pre y post graduada, que puedan incidir en un aumento de la proporción de médicos con interés por las áreas rurales.

- A) En los sitios de trabajo, se pueden contemplar a su vez diversas condiciones, por ejemplo:

1. Documento originalmente preparado para la primera reunión sobre programas de Servicio Rural en América Latina, OPS/OMS-Washington D.C. 9-13 Dic./74. Se publica aquí con algunas modificaciones.

2. Codirector, Encuesta Nacional de Morbilidad. Calle 45A No.9-77, Bogotá, D. E.