

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

TEMA:

“Prevalencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con Linfoma difuso de células B grandes, en el Hospital SOLCA Guayaquil 2016 -2019”

AUTORES:

Rendón Sarco Tanya Carolina
Rodríguez Huiracocha Ivanna Elizabeth

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
MÉDICO

TUTOR:

Dr. Huamán Garaicoa Fuad Olmedo

Guayaquil, Ecuador

1 de mayo del 2023



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **RENDÓN SARCO TANYA CAROLINA Y RODRIGUEZ HUIRACocha IVANNA ELIZABETH** como requerimiento para la obtención del título de **MÉDICO**.

TUTOR

f. _____
Huaman Garaicoa Fuad Olmedo

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Aguirre Martinez Juan Luis

Guayaquil, a los 1 del mes de mayo del año 2023



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotras, **Rendón Sarco Tanya Carolina**
Rodriguez Huiracocha Ivanna Elizabeth

DECLARAMOS QUE:

El Trabajo de Titulación, **Prevalencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con Linfoma difuso de células B grandes, en el Hospital SOLCA Guayaquil 2016-2019** previo a la obtención del título de **MÉDICO** ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 1 del mes de mayo del año 2023

LAS AUTORAS:

f. _____
Rendón Sarco Tanya Carolina

f. _____
Rodriguez Huiracocha Ivanna Elizabeth



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Nosotras, **Rendón Sarco Tanya Carolina**
Rodriguez Huiracocha Ivanna Elizabeth

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Prevalencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con Linfoma difuso de células B grandes, en el Hospital SOLCA Guayaquil 2016 -2019**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 1 del mes de mayo del año 2023

LAS AUTORAS:

f. _____
Rendón Sarco Tanya Carolina

f. _____
Rodriguez Huiracocha Ivanna Elizabeth

REPORTE URKUND



Document Information

Analyzed document TRABAJO DE TITULACIÓN (BENDON-RODRIGUEZ).docx (216352689)
Submitted 2023-04-10 12:03:00
Submitted by
Submitter email fuaahuaman@caricacw@gmail.com
Similarity 0%
Analysis address karla.cruz.tics@analysis.urkund.com

Sources included in the report

Entire Document

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYACUL FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS CARRERA DE MEDICINA

TEMA: Prevalencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con Linfoma difuso de células B grandes, en el Hospital SOLCA Guayaquil 2016-2019

AUTORES: Tanya Rendón Sarco Ivanna Rodríguez Huarsocha

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de MÉDICO

TUTOR: Dr. Fuad Huaman Caricacw

Guayaquil, Ecuador 2022-2023

Contenido 1. INTRODUCCIÓN 4.2. VIABILIDAD 6.3. OBJETIVOS 6.4. HIPÓTESIS 7.5. METODOLOGÍA 7.6. VARIABLES 8.7. LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

9.7.1. EPIDEMIOLOGÍA 9.7.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA 10.7.3. DIAGNÓSTICO 12.7.4. PRONÓSTICO 13.7.5. TRATAMIENTO 18.8. CAPÍTULO II. VIRUS DE EPSTEIN-BARR

25.8.1. GENERALIDADES 25.8.2. SÍNDROMA LINFOPROLIFERATIVO 26.8.3. DIAGNÓSTICO 26.8.4. RESULTADOS 27.10. DISCUSIÓN 34.11. CONCLUSIONES 34.12.

BIBLIOGRAFÍA 34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Índice Pronóstico Internacional (IPD) 14 Tabla 2. NCCN-IPD 15 Tabla 3. IPD ajustado por edad 16 Tabla 4. IPD ajustado por estado 16 Tabla 5. Esquemas de

quimioterapia de primera línea para LDCBG 19 Tabla 6. Esquemas de quimioterapia de segunda línea para LDCBG 21 Tabla 7.

Esquemas de quimioterapia de segunda línea para pacientes con LDCBG no susceptibles a trasplanto 23

Tabla 8. Esquemas de quimioterapia para pacientes con LDCBG 50- 80 años con comorbilidades 24 Tabla 9. Tratamiento para Linfoma doble mutado 25 Tabla 10.

Tratamiento que recibieron los pacientes con diagnóstico de Linfoma difuso de células B grandes 31 Tabla 11. Características demográficas, inmunofenotípicas y

mortalidad de los pacientes con diagnóstico de Linfoma difuso de células B grandes según el estado de infección por virus de Epstein-Barr. 32

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Gráfico de barras que muestra las tasas estimadas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad (Mundial en 2018, Linfoma no Hodgkin, todos los

sexos, todas las edades. Datos obtenidos de Globocan 2018. 10 Gráfico 2. Algoritmo de Inx 18 Gráfico 3. Edad de diagnóstico de pacientes con Linfoma difuso de

células B grandes. 28 Gráfico 4. Órgano primario afectado en pacientes con diagnóstico de Linfoma difuso de células B grandes. 29 Gráfico 5. Proteína lateral de

membrana 1. 30 Gráfico 6. EBEB. 30

FALTAN LAS HOJAS PROTOCOLARIAS DE SENESECYT Y DUARÉ. IGUALMENTE FALTA EL RESUMEN/ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN Antecedentes de tema Según el estudio realizado por Amaya Diana et al. "Prevalencia y características clínicas y anatómicas de los

pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) positivo para el virus de Epstein-Barr (VEB) en un hospital de alta complejidad en Cali

(Colombia)", publicado en la revista Española de Patología en el año 2019, con el objetivo de conocer la frecuencia del LDCBG asociado al VEB y describir sus

características demográficas, clínicas, inmunofenotípicas y desenlace de los pacientes, analizaron un total de 55 casos con LDCBG, y se obtuvieron 23 (42%) con

inmunotipo centrogenital y 32 (58%) no centrogenital. Al total de pacientes analizados se les realizó hibridación in situ (ISH) para el VEB (EBER, del inglés

Epstein-Barr virus encoded small RNAs) y se identificó a 9 (16%) individuos positivos para VEB y 46 (84%) negativos para el virus. CITATION Amado J 1034 (1) Medina

Angela et al en su estudio titulado "Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer" citan un estudio de Glaser y colaboradores que llevaron a cabo

para hallar la relación entre el VEB y el Linfoma de Hodgkin (LH); el estudio contó con 1546 pacientes clasificados por sexo, edad, etnia, subtipo histológico, país de

residencia y grado de infección por VEB (determinado por los niveles de expresión de EBEB y LMP-1). Los resultados mostraron que 50% eran positivos para VEB y

que esta se relacionó mayormente con hispanos, jóvenes, subtipo celular mixto, de recursos económicos bajos y provenientes de regiones menos desarrolladas.

Estos resultados mostraron la complejidad de la asociación entre el VEB y el cáncer, y la importancia de nuevos estudios para establecer variables epidemiológicas

de mayor complejidad. También, se mencionó que se ha demostrado que el VEB es un cofactor importante en el Linfoma de Burkitt endémico (africano) y que está

presente en 85% de los LH, además, está implicado en el 50% de los linfomas no Hodgkin (LNH) B sistémicos, de células NKT y en el 100% de los linfomas primarios

del sistema nervioso central (SNCC). CITATION Miel17 J 1034 (2) La investigación de Chantay P. "Avances en la patogénesis del Linfoma difuso de células B grandes

asociado al VEB" reporta que

el Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el Linfoma no Hodgkin (LNH)

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYACUL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
RECIBIDO
14 ABR 2023
HORA: 12:04
LISSETTE LUCÍN URUCHIMA
SECRETARÍA CARRERA DE MEDICINA
DISTRIBUIDO

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Dios, nuestro creador y a nuestra familia por darnos la oportunidad de cumplir nuestras metas y haber estado junto a nosotras a lo largo de la carrera siempre con ese apoyo incondicional en cada proyecto y decisión. A nuestro tutor, el Dr. Fuad Huamán, que sin su ayuda, tiempo y consejos no hubiésemos podido lograr esta calidad de trabajo, al igual que a SOLCA por darnos la apertura y facilidades para completar este trabajo. Ambas agradecidas por nuestro trabajo en equipo, sin el cual no hubiésemos podido culminar de manera satisfactoria.

Tanya Carolina Rendón Sarco e Ivanna Elizabeth Rodríguez Huiracocha

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de titulación en primer lugar a Dios por las bendiciones que me ha brindado a lo largo de mi vida, a mi familia que han sido pilares en la formación de la persona que soy hoy en día y a mi compañera de tesis que considero una hermana por su apoyo constante.

Tanya Carolina Rendón Sarco

DEDICATORIA

Le dedico este trabajo de titulación a mis padres, quienes siempre velaron por mi, me dieron su apoyo y su hombro cuando las cosas no salían tan bien. Gracias por su guía y amor. Espero poder retribuirles lo mucho que me han dado y hacerlos sentir orgullosos. Los amo. A ti también Santi.

A mi compañera de tesis que para mi suerte es de mis mejores amigas, gracias por acompañarme en un escalón más de la carrera y por tener la paciencia y predisposición de hacer un buen trabajo.

A mi tutor, ya que sin su guía y corrección no hubiese podido entregar un trabajo de calidad.

Ivanna Elizabeth Rodriguez Huiracocha



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

JUAN LUIS AGUIRRE MARTINEZ
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

DIEGO ANTONIO VÁSQUEZ CEDEÑO
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f. _____

OPONENTE

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	XIII
2.	ABSTRACT.....	XIV
3.	INTRODUCCIÓN	2
4.	VIABILIDAD	4
5.	OBJETIVOS	4
4.	HIPÓTESIS.....	5
5.	METODOLOGÍA	5
6.	VARIABLES	6
7.	CAPITULO I: LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES	8
7.1	EPIDEMIOLOGÍA	8
7.2	PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	9
7.3	DIAGNÓSTICO	10
7.4	PRONÓSTICO.....	12
7.5	TRATAMIENTO.....	17
8.	CAPÍTULO II: VIRUS DE EPSTEIN BARR.....	21
8.1	GENERALIDADES	21
8.2	SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS ASOCIADOS.	21
8.3	DIAGNÓSTICO	22
9.	RESULTADOS.....	23
10.	DISCUSIÓN	29
11.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	31
12.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Índice Pronóstico Internacional (IPI).....	13
Tabla 2. Índice Pronóstico Internacional de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN-IPI).....	14
Tabla 3. Índice Pronóstico Internacional (IPI) ajustado por edad.....	15
Tabla 4. Índice Pronóstico Internacional (IPI) ajustado por estadio.....	15
Tabla 5. Características demográficas, inmunofenotípicas y mortalidad de los pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes según el estado de infección por virus de Epstein-Barr.	27

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Gráfico de barras que muestra las tasas estimadas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad (Mundo) en 2018, linfoma no Hodgkin, todos los sexos, todas las edades. Datos obtenidos de Globocan 2018.	8
Gráfico 2. Algoritmo de Hans.	17
Gráfico 3. Edad de diagnóstico de pacientes con Linfoma difuso de células B grandes.	23
Gráfico 4. Órgano primario afectado en pacientes con diagnóstico de Linfoma difuso de células B grandes.....	24
Gráfico 5. Tratamiento que recibieron los pacientes con diagnóstico de Linfoma difuso de células B grandes.....	26

1. RESUMEN

Antecedentes: El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el subtipo histológico de mayor frecuencia dentro de los linfomas no Hodgkin, cuya incidencia aumenta con la edad. El virus Epstein-Barr (VEB) está distribuido a nivel mundial. La asociación entre el LDCBG y VEB está cerca del 10% en pacientes inmunocompetentes; este tipo de linfoma tiene alta prevalencia en países de Latinoamérica. **Objetivo:** Determinar la prevalencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con Linfoma difuso de células B grandes, atendidos en el Hospital Solca Guayaquil, 2016 - 2019. **Metodología:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se revisaron los registros clínicos y de patología de pacientes con diagnóstico de LDCBG y con hibridación in situ realizado para la detección del VEB (EBER). **Resultado:** Entre 2016 y 2019 se revisó la historia clínica de 104 pacientes con diagnóstico de LDCBG. El 10% fueron VEB positivos y el 2% LMP1 positivo, de los cuales la mayoría fueron no centro germinal (9%), predominando en órganos extraganglionares (6%), hubo mayor prevalencia en mujeres (8%), y muerte en el 3% de los casos. **Conclusión:** La frecuencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes en el hospital de SOLCA Guayaquil es 13,9% (por EBER), y 2,8% (por LMP1), siendo EBER el patrón de oro en tejidos.

Palabras clave: EPSTEIN-BARR; LINFOMA; EBER; LMP1; CÉLULAS B; PREVALENCIA

2. ABSTRACT

Background: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common histologic subtype of non-Hodgkin lymphoma, the incidence of which increases with age. The Epstein-Barr virus (EBV) is distributed worldwide. The association between DLBCL and EBV is close to 10% in immunocompetent patients; this type of lymphoma has a high prevalence in Latin American countries. **Objective:** To determine the prevalence of the Epstein-Barr virus in patients with diffuse large B-cell lymphoma, treated at the SOLCA Guayaquil Hospital, 2016 - 2019. **Methodology:** Observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study. The clinical and pathology records of patients diagnosed with DLBCL and in situ hybridization performed for the detection of EBV (EBER) are reviewed. **Result:** Between 2016 and 2019, the clinical history of 104 patients diagnosed with DLBCL was reviewed. 10% were EBV positive and 2% LMP1 positive, of which the majority were not germinal center (9%), predominating in extranodal organs (6%), there was a higher prevalence in women (8%), and death in the 3% of cases. **Conclusion:** The frequency of the Epstein-Barr virus in patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma at the SOLCA Guayaquil hospital is 13.9% (by EBER), and 2.8% (by LMP1), being EBER the gold standard in tissue.

Keywords: EPSTEIN-BARR; LYMPHOMA; EBER; LMP1; B CELL; PREVALENCE

3. INTRODUCCIÓN

Antecedentes del tema

Según el estudio realizado por Amaya Diana et al “Prevalencia y características clínicas y anatomopatológicas de los pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) positivo para el virus de Epstein-Barr (VEB) en un hospital de alta complejidad en Cali (Colombia)”, publicado en la revista española de Patología en el año 2019, con el objetivo de conocer la frecuencia del LDCBG asociado al VEB y describir sus características demográficas, clínicas, inmunofenotípicas y desenlace de los pacientes, analizaron un total de 55 casos con LDCBG, y se obtuvieron 23 (42%) con inmunofenotipo centrogerminal y 32 (58%) no centrogerminal. Al total de pacientes analizados se les realizó hibridación in situ (ISH) para el VEB (EBER, del inglés *Epstein-Barr virus encoded small RNAs*), y se identificó a 9 (16%) individuos positivos para VEB y 46 (84%) negativos para el virus. (1)

Medina Ángela et al en su estudio titulado “Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer” citan un estudio de Glaser y colaboradores que llevaron a cabo para hallar la relación entre el VEB y el linfoma de Hodgkin (LH); el estudio contó con 1546 pacientes clasificados por sexo, edad, etnia, subtipo histológico, país de residencia y grado de infección por VEB (determinado por los niveles de expresión de EBER y LMP-1). Los resultados mostraron que 50% eran positivos para VEB y que este se relacionó mayormente con hispanos, jóvenes, subtipo celular mixto, de recursos económicos bajos y provenientes de regiones menos desarrolladas. Estos resultados mostraron la complejidad de la asociación entre el VEB y el cáncer, y la importancia de nuevos estudios para establecer variables epidemiológicas de mayor complejidad. También, alegan que se ha demostrado que el VEB es un cofactor importante en el linfoma de Burkitt endémico (africano) y que está presente en 65% de los LH; además, está implicado en el 50% de los linfomas no Hodgkin (LNH) B sistémicos, de células NK/T y en el 100% de los linfomas primarios del sistema nervioso central (SNC). (2)

La investigación de Chabay P. “Avances en la patogenia del linfoma difuso de células B grandes asociado al VEB” reporta que el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente en adultos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008 definió la entidad provisional de LDCBG,

basándose en numerosos estudios realizados en población asiática, que se denominó "LDCBG positivo para el virus de Epstein-Barr (EBV) de los ancianos" Estos tumores ocurren en pacientes aparentemente inmunocompetentes generalmente mayores de 50 años y tienen un peor pronóstico que los tumores EBV, y se atribuyeron a la inmunosenescencia asociada con el envejecimiento fisiológico. Los cánceres atribuibles a infecciones tienen una incidencia mayor que cualquier tipo individual de cáncer en todo el mundo. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó 11 patógenos como agentes cancerígenos en humanos, entre los que se incluye el EBV. (3)

Por otra parte, Kafita Doris et al, en su investigación: "Evidencia de infección por EBV en linfomas diagnosticados en Lusaka, Zambia" publicado en The Pan African Medical Journal en el año 2018, detallan que se analizaron 150 tejidos sospechosos de linfoma embebidos en parafina fijados con formalina, almacenados durante un período de 4 años en el Laboratorio de Histopatología de la UTH en Lusaka, Zambia. Se utilizaron métodos histológicos para identificar los linfomas y el virus se detectó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La subtipificación del virus se logró mediante la secuenciación del ADN de la región EBNA-2 del genoma viral. Se utilizó la prueba de chi cuadrado o exacta de Fisher para evaluar la asociación entre el estado de VEB, el tipo de linfoma y el sexo. La mayoría de los linfomas identificados fueron LNH (80%), seguido de LH (20%). El VEB se detectó en el 51,8% de los casos, de los cuales el 54,5% se asoció con casos de LNH, mientras que el 40,9% se asoció con casos de LH. El subtipo predominante del virus en ambos tipos de linfomas fue el subtipo 1. Uno de los casos de linfoma albergaba los subtipos virales 1 y 2. Este estudio mostró que el VEB está estrechamente relacionado con los linfomas. Esta evidencia de la presencia del virus en los tejidos del linfoma estimula la investigación para una eventual terapia dirigida. (4)

De acuerdo a los estudios revisados, se corrobora la existencia de un número importante de casos de linfoma de alto grado en pacientes Epstein-Barr positivo.

Problema por investigar

¿Cuál es la prevalencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con Linfoma difuso de células B grandes, atendidos en el Hospital SOLCA Guayaquil en el periodo 2016 - 2019?

Justificación del tema

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un agente infeccioso con tendencia a alojarse en las células linfoides. Hace dos décadas, fue catalogado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer como carcinógeno de tipo I, ya que durante su fase latente expresa diferentes proteínas con capacidad oncogénica, debido a esto las células infectadas podrían desarrollar cáncer. Esto se ha confirmado en algunos cánceres como linfomas, carcinoma nasofaríngeo y cáncer gástrico, mientras que la asociación no ha sido del todo clara en el cáncer de mama y pulmón. (2)

La presente investigación busca determinar la prevalencia del VEB en los pacientes con Linfoma difuso de células grandes B, para que este trabajo sea la base de futuras investigaciones, en las que se podría detallar la base fisiopatológica, clínica, inmunofenotipo, evolución y respuesta al tratamiento en esta clase de pacientes, ya que actualmente en nuestro medio no hay estudios referentes acerca de este tema.

Según las cifras presentadas por UpToDate aproximadamente el 90 - 95 % de los adultos son seropositivos para anticuerpos contra el VEB; los estudios sugieren que la infección primaria por VEB puede estar ocurriendo a una edad más avanzada en niños que residen en el mundo desarrollado. Por ejemplo, en una universidad pública de los Estados Unidos, la seroprevalencia de anticuerpos contra el VEB entre los estudiantes de primer año disminuyó del 64% en 2006 al 52% en 2012. (5)

Debido a los antecedentes reportados en América Latina y el mundo, y a la escasa información sobre este virus en LDCBG en Ecuador, decidimos realizar este trabajo en un centro oncológico de referencia, como SOLCA de la ciudad de Guayaquil.

4. VIABILIDAD

Se obtendrá la información mediante la recopilación de datos de las historias clínicas de pacientes que acudieron a SOLCA en el periodo 2016-2019. Se presentará una solicitud para acceder a la base de datos de la institución en cuestión.

5. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la prevalencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con Linfoma difuso de células B grandes, atendidos en el Hospital Solca Guayaquil, 2016 - 2019.

Objetivos Específicos

1. Establecer la frecuencia del virus de Epstein-Barr en pacientes con linfoma difuso de células B grandes a través de hibridación in situ (EBER) y de inmunohistoquímica (LMP1).
2. Determinar asociación entre la célula de origen de la neoplasia y la presencia de virus de Epstein-Barr en los linfomas difusos de células B grandes.
3. Determinar la sobrevivencia de los pacientes con EBER positivo diagnosticados como linfoma difuso de células B grandes.

4. HIPÓTESIS

La mayoría de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B son positivos para el virus de Epstein-Barr.

5. METODOLOGÍA

Diseño de la investigación

Estudio descriptivo

Tipo de investigación

El tipo de investigación es observacional, ya que no existe intervención del investigador sobre el estudio; retrospectivo, ya que los datos que se obtendrán serán secundarios a través de una base de datos; transversal, ya que se mide una sola vez la variable y analítico, bivariado.

Contextualización en tiempo y espacio

Se prevé determinar la prevalencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con Linfoma difuso de células grandes B, en el Hospital Solca Guayaquil 2016 - 2019.

Población y muestra

- ✓ ***Considerar criterios de inclusión y exclusión***

Fueron incluidas personas atendidas en el hospital SOLCA diagnosticados con linfoma difuso de células B grandes, en el periodo 2016-2019. Se excluyeron aquellas diagnosticadas con Linfoma no Hodgkin de otros tipos histológicos y Linfoma de Hodgkin.

✓ *Cálculo del tamaño de la muestra*

No aplica. Se utilizará la población atendida en el periodo señalado.

Método de recolección de datos

✓ (Documentación, Observación, Entrevista, Encuesta, Psicometría)

Se utilizará una base de datos en Excel para tabular los resultados obtenidos, mediante la utilización de funciones de dicho programa.

6. VARIABLES

VARIABLES De caracterización	Indicador (dimensiones)	Valor final (unidades – categoría)	Tipo de variable
Edad	Edad (dimensión física unidimensional)	años	Variable Numérica Escala razón Discreta
Sexo	Sexo (dimensión lógica unidimensional)	- Femenino - Masculino	Variable categórica Escala nominal Dicotómica
Inmunohistoquímica	Expresión de proteínas marcadoras	CD20, CD10, CD30, KI67, BCL6, MUM1, etc.	Variable categórica Escala nominal Politómica
Tipo de célula de origen (maduración)	LDCBG (dimensión lógica unidimensional)	- Centro germinal - No centro germinal	Variable categórica Escala nominal Dicotómica

Fallecimiento	Estado final del paciente en la última consulta	<ul style="list-style-type: none"> - Vivo - Muerto 	Variable categórica Escala nominal Dicotómica
Proteína LMP1	Proteína LMP1 del virus de Epstein-Barr por inmunomarcación (dimensión lógica unidimensional)	<ul style="list-style-type: none"> - Positivo - Negativo 	Variable categórica Escala nominal Dicotómica
Variable de interés	Indicador	Valor final	Tipo de variable
EBER	RNAs del Virus de Epstein-Barr por hibridación in situ (dimensión lógica unidimensional)	<ul style="list-style-type: none"> - Positivo - Negativo 	Variable categórica Escala nominal Dicotómica

7. CAPITULO I: LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

7.1 EPIDEMIOLOGÍA

El linfoma no Hodgkin (LNH) es la neoplasia maligna hematológica más común en todo el mundo y representa aproximadamente el 3% de los diagnósticos y muertes por cáncer. El LNH es el séptimo cáncer más prevalente y tiene la sexta mortalidad más alta entre los cánceres en los Estados Unidos. (6)

Según los últimos datos de GLOBOCAN (gráfico 1), se estima que en 2018 se diagnosticaron a nivel mundial 509 600 nuevos casos de LNH, lo que representa el 2,8 % de los diagnósticos de cáncer en todo el mundo. El riesgo global de LNH estandarizado por edad fue de 6,7 entre los hombres y de 4,7 entre las mujeres, lo que se traduce en un riesgo acumulativo de por vida del 0,72 % y el 0,35 % para hombres y mujeres, respectivamente. La incidencia en países con índice de desarrollo humano alto y bajo/medio, respectivamente, fue de 7,8/100.000 y 4,3/100.000 entre los hombres y de 5,6/100.000 y 2,9/100.000 entre las mujeres. (6)

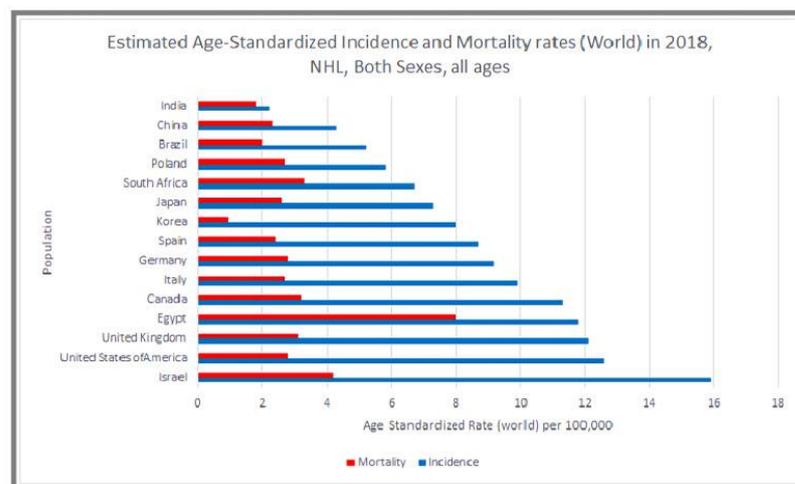


Gráfico 1. Gráfico de barras que muestra las tasas estimadas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad (Mundo) en 2018, linfoma no Hodgkin, todos los sexos, todas las edades. Datos obtenidos de Globocan 2018.

Según la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud, el LNH más común en los países occidentales es el Linfoma Difuso de Células B Grandes (LDCBG), que representa alrededor del 31% de los casos en adultos. Otros subtipos comunes de células B agresivas incluyen el linfoma del manto (6%) y linfoma de Burkitt (2%). Entre los LNH de células B indolentes, el linfoma folicular representa el 22% de los casos en el mundo occidental, seguido del linfoma de la zona marginal (8%), la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (6%) y linfoma linfoplasmocitario (1%). Los linfomas de células T constituyen solo el 10-15 % de los LNH e incluyen el linfoma periférico de células T (6%) y el linfoma cutáneo de células T (4%), entre otros. (6)

7.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clásica del LDCBG es una masa sintomática que crece rápidamente, por lo general en los ganglios del cuello o del abdomen, pero puede presentarse como una lesión de masa en cualquier parte del cuerpo. La afectación extraganglionar es común entre los que presentan enfermedad en estadio I/II. (7)

La fiebre sin aparente origen, la pérdida de peso o la sudoración nocturna se denominan síntomas constitucionales o "B" que se definen como: fiebre – temperatura $>38^{\circ}\text{C}$, pérdida inexplicable de $>10\%$ del peso corporal en los últimos seis meses y presencia de sudores nocturnos que empapan. (8) Estos se observan en aproximadamente el 30% de los pacientes, y el lactato deshidrogenasa sérica se eleva en más del 50%. (7)

Aproximadamente el 60 % de los pacientes presentarán LDCBG en estadio avanzado, III o IV, mientras que el 40 % tendrá una enfermedad más localizada; es decir, aquella que puede estar contenida dentro de un campo de irradiación. La médula

ósea está involucrada en hasta el 30% de los casos, pero puede ser de un tipo histológico diferente, como el linfoma folicular. (7)

En el 40% de los casos la enfermedad surge en tejidos extramedulares extraganglionares. El sitio más común de la enfermedad extraganglionar primaria es el estómago/tracto gastrointestinal, pero la enfermedad puede surgir en prácticamente cualquier tejido, incluidos los testículos, los huesos, la tiroides, las glándulas salivales, las amígdalas, la piel, el hígado, las mamas, las glándulas suprarrenales, riñones, cavidad nasal, anexos oculares, senos paranasales, cuello uterino, vagina y sistema nervioso central. (7)

Puede afectar secundariamente al hígado, los riñones, los pulmones, la médula ósea y el sistema nervioso central. El LDCBG también puede ser localmente muy invasivo, lo que lleva a la compresión de los vasos por efecto de masa y producir síndrome de la vena cava superior o de las vías respiratorias que se manifiesta con compresión traqueobronquial, afectación de los nervios periféricos y destrucción del hueso por compresión de la médula, situaciones que requieren atención inmediata. (7)

7.3 DIAGNÓSTICO

Un examen clínico y físico detallado y los estudios de laboratorio e imágenes son fundamentales para el diagnóstico de linfoma. Los datos de laboratorio incluyen hemograma completo con diferencial, perfil metabólico completo, lactato deshidrogenasa (LDH), serologías de VIH y hepatitis B y C, y electroforesis de proteínas séricas. El hemograma completo con diferencial puede mostrar atipia celular en frotis, así como citopenias. Aquellos con síntomas o con riesgo de afectación del sistema nervioso central deben realizarse una punción lumbar. El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) debe analizarse ya que los linfomas de células B

pueden ser una enfermedad que define el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida). Además, como el tratamiento implica una importante inmunosupresión, requiere considerar el estado de VIH y hepatitis del paciente. La afectación renal puede observarse hasta en un 14%. La LDH está elevada en más del 50% de los casos y este es un predictor de supervivencia. (9)

El diagnóstico de LDCBG se realiza mediante una biopsia de tejido por escisión, más comúnmente de un ganglio linfático. Si bien una biopsia de ganglio linfático por escisión es la prueba de diagnóstico estándar para la mayoría de los pacientes, algunos no presentan linfadenopatía evidente y requieren la evaluación de otros tejidos para el diagnóstico. (7)

El estudio anatomopatológico de LDCBG se basa en la morfología y la inmunofenotipificación, que es fundamental para el diagnóstico. La tinción para marcadores de células pan-B, como CD20 y CD79a, es suficiente para establecer la estirpe celular, siendo necesario un conjunto mucho más amplio de tinciones para la subtipificación. En casos raros con características plasmablásticas, puede ser requerirse la correlación con características clínicas y de laboratorio para distinguir el tumor del mieloma múltiple. (7)

El LDCBG es un grupo heterogéneo de tumores que consta de células B grandes transformadas con nucléolos prominentes y citoplasma basófilo, un patrón de crecimiento difuso y una fracción de proliferación alta. Las células tumorales generalmente expresan antígenos de células pan B (CD19, CD20, CD22, CD79a). La mayoría tiene anomalías genéticas, pero no hay un solo cambio citogenético que sea típico o diagnóstico. Se debe incluir una evaluación molecular o su subrogado por inmunohistoquímica para clasificar la célula de origen del LDCBG como centro germinal y no-centrogerminal. (7)

Las imágenes de elección incluyen la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada (TC) para la estadificación de la enfermedad. La PET es útil en la mayoría de los linfomas de células B, ya que los sitios con alto valor de captación estandarizado pueden indicar una enfermedad agresiva. Junto con la estadificación, las imágenes pueden ayudar a encontrar el sitio menos invasivo para la biopsia de diagnóstico. En ausencia de linfadenopatía significativa, se debe considerar la toma de muestras de tejido de los órganos afectados. (9)

7.4 PRONÓSTICO

Existen distintos índices pronósticos que categorizan a los linfomas según el riesgo (bajo, bajo intermedio, alto intermedio, alto) intentando predecir la probable evolución y duración de la enfermedad, para así poder establecer un correcto tratamiento. En 1993, se desarrolló el Índice Pronóstico Internacional (IPI), cuya utilidad fue demostrada en pacientes adultos con LDCBG que fueron tratados con esquemas CHOP o similares. Este índice pronóstico ha sido corroborado para el LDCBG manejado con tratamientos actuales como Rituximab – CHOP (R-CHOP). Es válida también, para estimar el pronóstico en caso de recaída y tras el tratamiento de rescate. Para realizar el cálculo, se asigna 1 punto a la variable presente en el paciente. (10)

Tabla 1. Índice Pronóstico Internacional (IPI)

Edad	Mayor de 60 años			
Estadio clínico	III-IV			
LDH	Elevación por encima de lo normal			
Sitios extraganglionares afectados	2 o más			
Estado general (escala ECOG)	2 o más			
Grupos de Riesgo	Bajo	Inter. Bajo	Inter. Alto	Alto
IPI	0 -1	2	3	4-5
Grupos de Riesgo	Muy bueno	Bueno	Pobre	
IPI Revisado	0	1-2	3-5	

LDH: Lactato deshidrogenasa; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (performance status); Inter.: Intermedio.

Los pacientes tratados Rituximab tienen una sobrevida libre de progresión (SLP) de un 50% cuando tienen de 4 a 5 factores pronósticos y del 90% cuando no los tienen. Otros factores pronósticos desfavorables son: sexo masculino (depuran el Rituximab más rápido que el sexo femenino), infiltración en médula ósea y diámetro tumoral mayor a 10 cm. (10)

En un estudio retrospectivo realizado por Sehn y col. con 365 pacientes con LDCBG de nueva aparición tratados con Rituximab y quimioterapia estándar, se reorganizaron los grupos de riesgo en 3 categorías (IPI Revisado o R-IPI). Los pacientes con 0 tuvieron >90% a los 4 años de supervivencia libre de progresión, 1-2 tuvieron 80% aproximadamente y aquellos con >3 la supervivencia libre de progresión fue del 50%. (10)

Otro índice pronóstico existente es la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN por sus siglas en inglés) – IPI. Este añade información más minuciosa sobre las variables utilizadas en el IPI original, como considerar a la edad y LDH variables continuas y utilizar la ubicación de la enfermedad extraganglionar. (11)

Tabla 2. Índice Pronóstico Internacional de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN-IPI)

	Puntos
Edad	
>40 a <60	1
>60 a <75	2
>75	3
Relación LDH⁺	
>1 a <3	1
>3	2
Estadio Ann Arbor III-IV	1
Enfermedad extraganglionar*	1
ECOG >2	1

*Enfermedad en MO, SNC, hígado/tracto gastrointestinal, pulmón

+ Relación entre el nivel de LDH del paciente y el límite superior normal.

Grupos de Riesgo	Bajo	Inter. Bajo	Inter. Alto	Alto
		0 -1	2-3	4-5

LDH: Lactato deshidrogenasa; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (performance status); Inter.: Intermedio; MO: médula ósea; SNC: Sistema Nervioso Central.

Si bien este índice resulta engorroso aplicar de forma práctica, parece discriminar mejor a pacientes de Alto y Bajo Riesgo con tasas de supervivencia global a los 5 años de 6% vs. 33% a diferencia de la IPI original que a los 5 años tiene una supervivencia de 0% vs 4%. (10)

Otras variantes de IPI

Más tarde, se creó una variación de la IPI original que excluye a la edad y cantidad de sitios extraganglionares. Las variables restantes reciben cada un 1 punto en una puntuación que puede variar de cero a tres. (11)

Tabla 3. Índice Pronóstico Internacional (IPI) ajustado por edad

Estadio clínico	III-IV			
LDH	Elevación por encima de lo normal			
Estado general (escala ECOG)	2 o más			
Grupos de Riesgo	Bajo	Inter. Bajo	Inter. Alto	Alto
	0	1	2	3

LDH: Lactato deshidrogenasa; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (performance status); Inter.: Intermedio.

Para pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo en estadio I o II, se modificó el IPI ya que existen diferencias acentuadas en cuanto al pronóstico entre estos pacientes. Como en el IPI original, a cada variable se le otorga un punto. (11)

Tabla 4. Índice Pronóstico Internacional (IPI) ajustado por estadio

Edad	Mayor de 60 años
Estadio clínico	II o IIE
LDH	Elevación por encima de lo normal
Estado general (escala ECOG)	2 o más

LDH: Lactato deshidrogenasa; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (performance status).

Los pacientes con puntajes de 0 a 4 tienen la tasa de supervivencia global a 10 años: Puntaje cero un 90%, puntaje uno o dos aproximadamente un 56% y puntaje tres o cuatro, 48%. Se ha demostrado que tiene utilidad pronóstica en pacientes con linfoma difuso de células B grandes gástrico e intestinal primario. (11)

Factores pronósticos biológicos

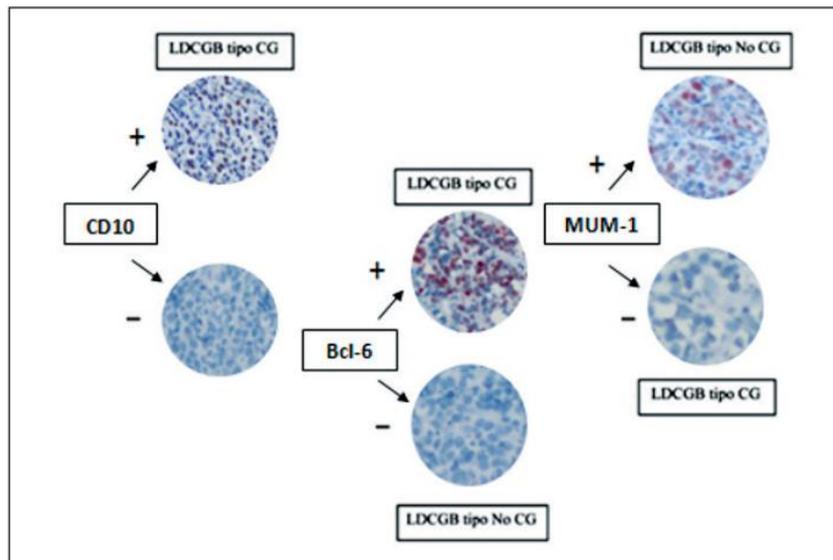
Existen estudios de perfil de expresión génica que se realizan con técnicas de microarreglos del ADN que posibilitan la clasificación de LDCBG en 3 subtipos distintos:

- 1. Linfoma difuso de células B semejantes a las del centro germinal (GCB-like):**
de origen centro germinal de células B. Asociada a un pronóstico favorable.
Translocación más frecuente BCL-2. (10)
- 2. Linfoma difuso de células similares a la célula B activadas (variante ABC):** de
origen pos centro germinal de células B. Asociadas a peor pronóstico.
Translocación más frecuente BCL- 6. (10)
- 3. Linfoma primario mediastinal de células B (LPMB):** origen de la enfermedad
en mediastino probablemente derivado de una célula B tímica, típico en
adolescentes o adultos jóvenes manifestado como una masa tumoral en mediastino
anterior. (10)

Los subtipos de linfoma difusos descritos previamente (GCB, ABC y LPMB) son distintos desde el punto de vista clínico-biológico y genético. Por este motivo y dado que es complejo en la práctica el estudiar genes, investigaciones han validado patrones de inmunohistoquímica que tienen correlación con los subtipos de LDCBG. El Colegio Americano de Patólogos (CAP) recomendó 3 algoritmos inmunohistoquímicos: Hans, Choi y Tally. De éstos, el más utilizado es el de Hans. El algoritmo de Hans y col. utiliza CD10, Bcl-6 y MUM-1, y tiene concordancia con la expresión génica en un 93% de los casos. Con inmunohistoquímica los LDCBG han sido clasificados en 2 subtipos: tipo centro germinal (CG) si son CD10 (+), o CD10 (-), BCL6 (+), MUM1 (-) y No centro germinal (NCG), si son CD10 (-), BCL6 (-), o CD10 (-), BCL6 (+), MUM1 (+). (12) (10)

Los subtipos GCB y LBPM responden mejor al tratamiento que los tipos ABC, considerando que menos del 50% de los pacientes con este subtipo no lo hace de forma favorable. Sin embargo, la célula de origen no debe utilizarse para establecer una

terapia y aunque exista la diferencia en la respuesta a este, el tratamiento es el mismo para todos los subtipos descritos. (10)



LDCGB: Linfoma Difuso De Células B Grandes, CG: Centro Germinal, NO CG: No Centro Germinal

Gráfico 2. Algoritmo de Hans. ¹

7.5 TRATAMIENTO

Quimioterapia estándar de primera línea para los LDCBG estadíos III y IV (10)

- **R-CHOP-21** (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona), ciclos cada 21 días. (10)
- **R-CHOP Dosis Densa** (CHOP-14) mismo esquema R-CHOP con ciclos cada 14 días. (10)
- **EPOCH dosis ajustadas DA-EPOCH** (Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina.). (10)

El esquema de quimioterapia **CHOP** (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) curó aproximadamente al 30 % de los pacientes en estadios avanzados

¹ Tomado de: Cevallos E. J, Montalvo F. N. Nuevos horizontes y direcciones futuras en la teranóstica del linfoma difuso de células grandes B. Rev Metro Ciencia. 2017 Febrero; 2(25).

de LNH de grado intermedio/avanzado, siendo la combinación de quimioterapia estándar durante 25 años. La suma del Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) al esquema CHOP cuya abreviatura es R-CHOP, mejoró los resultados de los pacientes con LDCBG. Otros estudios adicionales confirmaron el beneficio de Rituximab y establecieron el R-CHOP-21 como la terapia estándar de inducción para el LDCBG y que hasta la fecha no hay ventajas con Rituximab de mantenimiento. (10)

1. Quimioterapia de primera línea para LDCBG estadios III y IV con R-CHOP-21

R-CHOP-21 x 6 ciclos es el tratamiento estándar para los LDCBG en estadios avanzados III y IV. Reestadiar después de 2 a 4 ciclos de R-CHOP-21 con tomografía axial computarizada (TAC) para confirmar la respuesta. Se conoce que el CT-PET interino puede conducir a falsos positivos y debe ser considerado en casos seleccionados con precaución. Si el CT- PET interino es positivo rebiopsiar antes de cambiar el tratamiento. Si la enfermedad respondió continuar R-CHOP-21 hasta completar 6 ciclos. (10)

Seguimiento del paciente después de haber recibido 6 ciclos de R-CHOP-21.

Repetir todos los estudios positivos; si la respuesta es completa con PET negativo observe o considere en pacientes de alto riesgo radioterapia a enfermedad voluminosa inicial. Si la respuesta de tratamiento se evalúa por tomografía axial computarizada (TAC), y resulta negativa pero el paciente debutó con enfermedad voluminosa inicial (>10 cm), debe recibir radioterapia (RT) de consolidación a la zona anatómica de enfermedad voluminosa previa o altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de células madres como rescate. Repetir la biopsia en el sitio anatómico de hipercaptación patológica en el CT-PET antes de la terapia adicional es

prioridad si el PET era positivo, pero lo ideal es documentar la persistencia de LDCBG con realización de biopsia diagnóstica. Si la biopsia es negativa proseguir como si el PET fuese negativo. (10)

Seguimiento clínico del paciente después de haber entrado en remisión completa.

Realizar hematologías y laboratorio cada 3 a 6 meses por 5 años incluyendo la cuantificación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) y luego anual o de acuerdo a lo que la clínica indique. Indicar tomografía axial computarizada (TAC) solo cada 6 meses por 2 años después de completado el tratamiento y luego cuando la clínica lo indique. Si el paciente recae, administrar el tratamiento para LDCBGB refractario. (10)

Si después de los 6 ciclos de R-CHOP-21 la respuesta es parcial (PET positivo) o no responde, administrar tratamiento de rescate como paciente primario refractario o radioterapia paliativa en casos seleccionados que no sean candidatos para quimioterapia. (10)

Tratamiento de consolidación de primera línea

El trasplante autólogo de médula ósea (opcional) se considera en pacientes: <65 años + IPI de alto riesgo. (10)

Quimioterapia de segunda línea y subsiguientes para el LDCBG en recaída.

1. DHAP (Dexametasona, Cisplatino, Citarabina) ± Rituximab (10)
2. ESHAP (Etopósido, Metilprednisolona, Citarabina, Cisplatino) ± Rituximab (10)

3. GDP (Gemcitabina, Dexametasona, Cisplatino) ± Rituximab o (Gemcitabina, Dexametasona, Carboplatino) ± Rituximab (10)
4. GEMOX (Gemcitabina, Oxaliplatino) ± Rituximab (10)
5. ICE (Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido) ± Rituximab. (10)
6. MINE (Mesna, Ifosfamida, Mitoxantrona, Etopósido) ± Rituximab. (10)

Quimioterapia de segunda línea para pacientes con LDCBG que no son candidatos para quimioterapia a dosis alta

1. Bendamustina ± Rituximab (10)
2. Brentuximab Vedotin para la enfermedad CD30 + (10)
3. CEPP (Ciclofosfamida, Etopósido, Prednisona, Procarbazina) ± Rituximab (10)
4. CEOP (Ciclofosfamida, Etopósido, Vincristina, Prednisona ± Rituximab) (10)
5. DA- EPOCH ± Rituximab (10)
6. GDP (Gemcitabina, Dexametasona, Carboplatino) ± Rituximab (10)
7. GEMOX ± Rituximab (Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatino) (10)
8. Lenalidomida ± Rituximab, Rituximab como monoterapia, R-DHAP (10)

8. CAPÍTULO II: VIRUS DE EPSTEIN BARR

8.1 GENERALIDADES

El virus de Epstein-Barr (VEB) conocido como virus del herpes humano 4, miembro de la familia de los virus del herpes. Según Mate et al., más del 90% de la población adulta mundial está infectada por el VEB y el 70% de la misma se infecta antes de los 30 años. Generalmente se adquiere por transmisión oral (saliva) y se replica en las células del epitelio nasofaríngeo. El virus por la interacción de una de las glicoproteínas (gp350) de su membrana con el receptor celular del CD21 del linfocito B, se une a las células. Con la producción de viriones, se infectan las células contiguas y es así como durante esta fase, los linfocitos B se infectan, proliferando en sangre y ganglios linfáticos. Presenta dos ciclos de infección, lítico y latente en donde se sintetizan gran variedad de proteínas. Es el ciclo latente, el que se relaciona con las patologías tumorales de origen linfoide y en donde se produce gran cantidad de RNA nuclear no codificante (EBER 1 y 2), seis antígenos nucleares (EBNA 1, 2, 3A, 3B, 3C y LP) y tres proteínas de membrana (LMP1, 2A y 2B). (13) (14) (15)

8.2 SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS ASOCIADOS.

Existen numerosas evidencias epidemiológicas que asocian la infección por el VEB con tumores malignos, particularmente linfomas. Algunos de los productos de latencia participan en la transformación mediada por el virus, aunque no se conocen por completo qué mecanismos moleculares utilizan. El LMP1 tiene un papel en la inhibición de la apoptosis. LMP1 y EBNA2 son además capaces de estimular de forma indirecta la proliferación celular. Es probable que intervenga como un cofactor en las etapas más iniciales de la génesis de los linfomas. Los productos de latencia no se

expresan de forma constante, de tal manera que se producen determinados patrones que se asocian con mayor frecuencia a procesos linfoproliferativos concretos. (14)

8.3 DIAGNÓSTICO

Para la detección de Epstein-Barr, se pueden medir anticuerpos frente a varios complejos de antígenos. Estos son: antígeno de la cápside (VCA), antígeno temprano (EA) y antígeno del núcleo (EBNA). El diagnóstico normalmente se realiza por ELISA, IFA o PCR. Los distintos títulos de anticuerpos para diferentes complejos de antígenos (VCA, EA o EBNA) pueden ayudar a diferenciar la infección aguda de una infección pasada por VEB. La presencia de anticuerpos IgM frente a VCA y la ausencia de anticuerpos a EBNA son indicativo de una infección primaria por EBV. El incremento o altos niveles de anticuerpos Ig G frente a VCA y la ausencia de respuesta inmune frente a EBNA después de al menos 4 semanas de enfermedad también sugieren una infección primaria por VEB. Además, el 80% de los pacientes con una infección activa de VEB producen anticuerpos frente a EA. La presencia simultánea de anticuerpos frente a VCA y a EBNA es indicativa de una infección pasada (anterior a 4-6 meses o incluso años). Dado que el 95% de los adultos ha tenido contacto previo con EBV, la mayoría de los adultos presentará anticuerpos como señal de infecciones pasadas. Un nivel elevado de anticuerpos puede estar presente durante años y no ser necesariamente indicador de infección reciente. (16)

9. RESULTADOS

SEXO

En el periodo estudiado se obtuvo una población de 104 pacientes con diagnóstico de Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), de los cuales 54 pacientes (52%) son de sexo femenino y 50 pacientes (48%) son de sexo masculino.

EDAD

La mediana de edad fue de 58 años (rango: 22-85). El grupo etario más afectado fue el comprendido entre los 51 a 60 años, con 30 pacientes (ver gráfico 3).

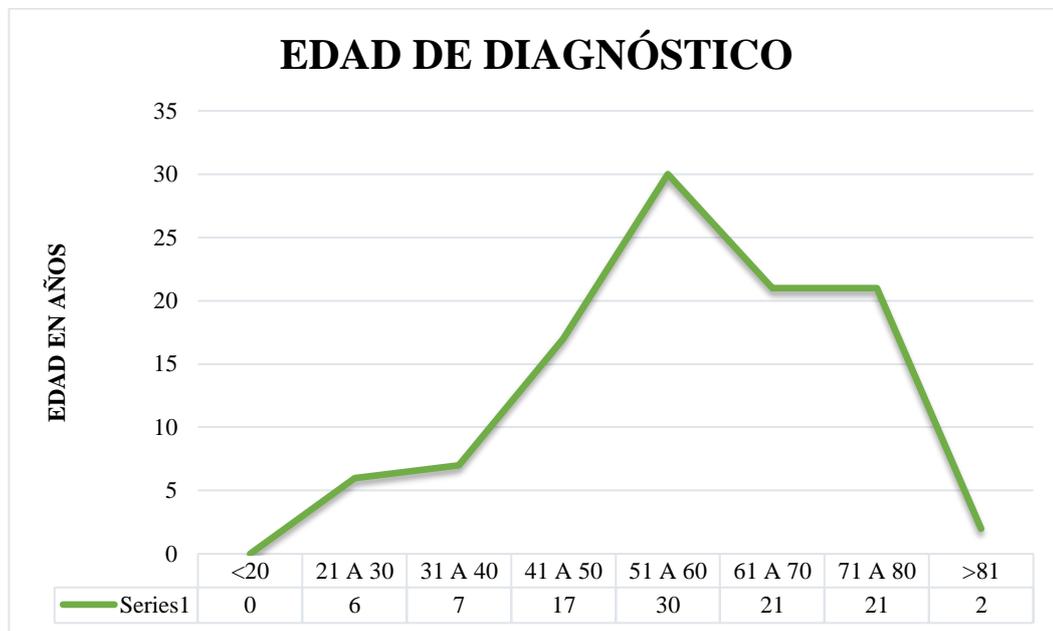
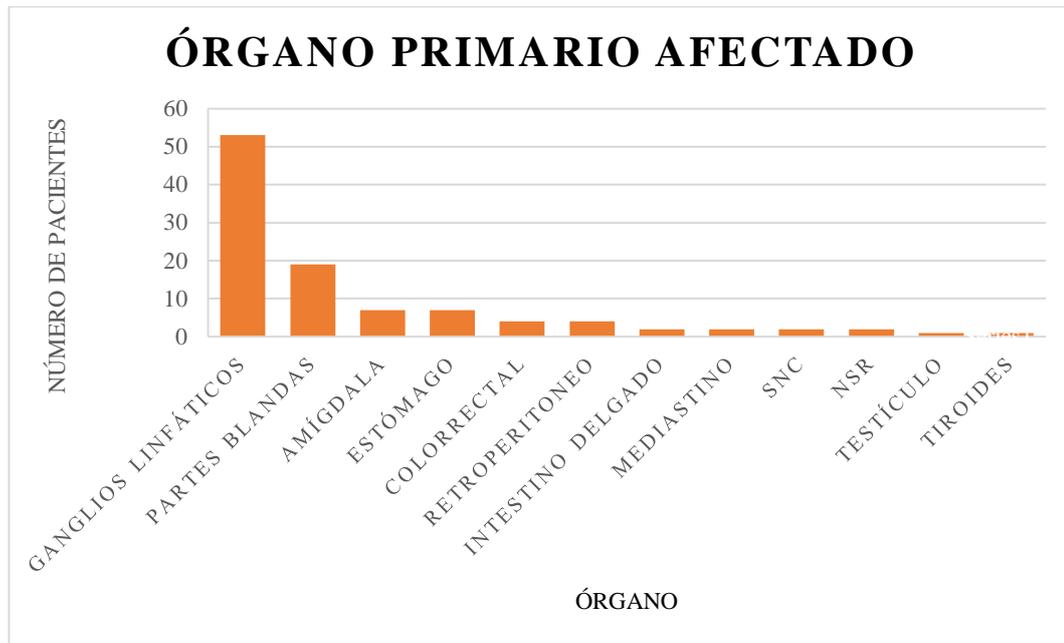


Gráfico 3. Edad de diagnóstico de pacientes con Linfoma difuso de células B grandes.

ÓRGANO PRIMARIO AFECTADO

Cincuenta y tres pacientes (51%) obtuvieron el diagnóstico en material ganglionar, seguido por tejido extraganglionar, de este último lo más frecuente fue en

tracto gastrointestinal y sus anexos (19%), así como en partes blandas (18%) (ver gráfico 4).



NSR: No se reporta. SNC: Sistema Nervioso Central.

Gráfico 4. Órgano primario afectado en pacientes con diagnóstico de Linfoma difuso de células B grandes.

CÉLULA DE ORIGEN POR INMUNOHISTOQUÍMICA

El 61% de los pacientes (64 casos) tuvieron un inmunofenotipo centrogerminal (CG), 37 pacientes (36%) con inmunofenotipo no-centrogerminal (NCG). Tres pacientes (3%) no llevaban registro en el sistema. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos EBER positivo y EBER negativo con características centrogerminal y no centrogerminal ($p < 0.05$).

Del total de casos con MUM1 reportado, 48 (46,15%) pacientes son positivos, 45 (43,27%) son negativos y 11 (10,58%) no se reportan. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p < 0.05$).

En 102 (98%) de los casos se observó expresión de CD20 en las células tumorales. En 76 (73%) de los casos se observó presencia de BCL2, en 22 casos (21%) no se observó y en 6 pacientes (6%) no se registró.

En relación a marcadores pronóstico, en 70 (67%) de los casos la expresión de CD30 fue negativa, mientras que fue positiva en 9 casos (9%). En los 25 pacientes (24%) restante no había registro de esta inmunomarcación. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos EBER positivo y EBER negativo con características CD30 negativo y CD30 positivo ($p < 0.05$).

VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Con respecto a la determinación del virus de Epstein-Barr se reportan de dos maneras: una a través de inmunohistoquímica con la proteína LMP1, y otra con hibridación in situ conocida como EBER. De la muestra total ($n=104$) con LDCGB, únicamente 2 pacientes (2%) resultaron positivos para LMP1, y 70 (67%) fueron negativos. De igual manera, con EBER resultaron positivos 10 pacientes (10%), siendo 62 (59%) negativos. En 32 pacientes (31%) no se reporta el estudio proteico ni la hibridación.

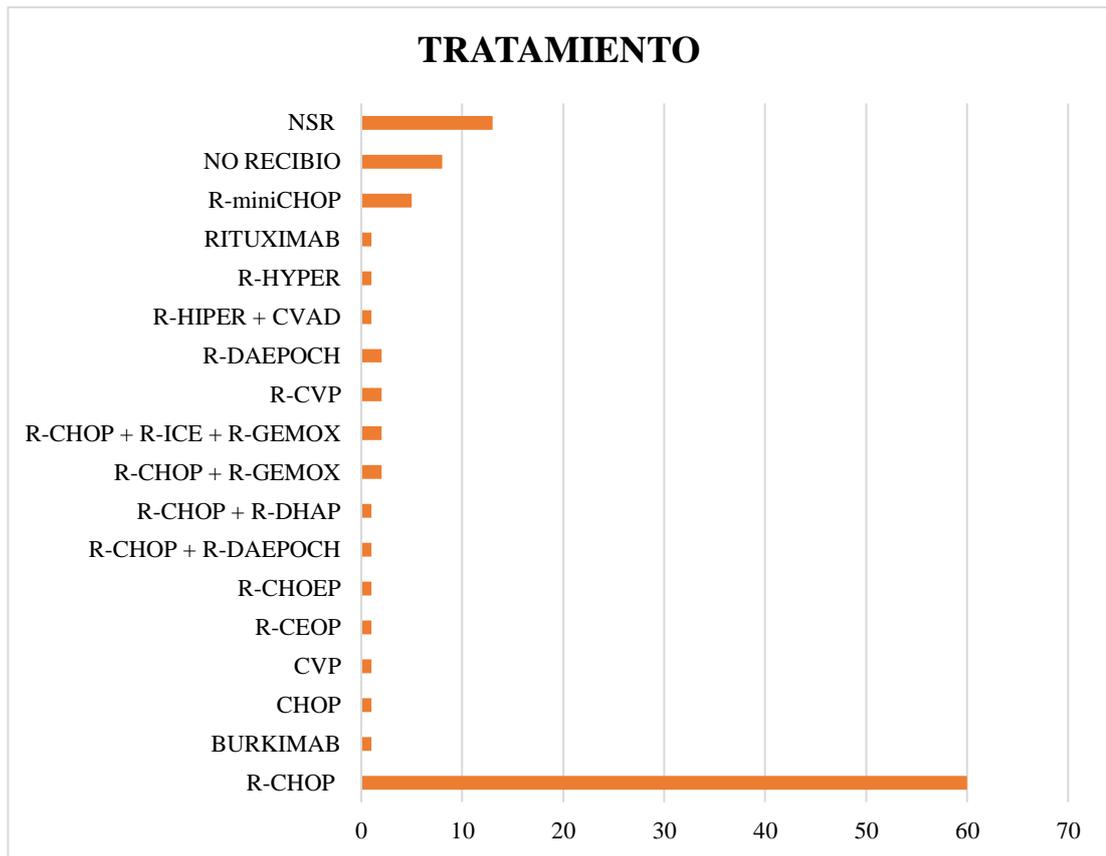
MÉDULA ÓSEA

De la muestra total de 104 pacientes analizados con diagnóstico de LDCBG, el 65% está libre de infiltración en la médula ósea, mientras que en el 5% resultó infiltrada. En el 30% no se registraron datos.

TRATAMIENTO

Con respecto al tratamiento, 83 (79,8%) recibieron Quimioterapia (QT) únicamente, 5 (8,1%) pacientes recibieron radioterapia adicionalmente. En 13 casos no se encontró registro del tratamiento recibido.

De los pacientes con QT, 60 (58%) recibieron el protocolo R-CHOP, 8 (8%) no recibieron y a 5 pacientes (5%) se les administró protocolo R-mini-CHOP. El resto de los protocolos fue muy variado (ver gráfico 5).



R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona. R-GEMOX: rituximab, gemcitabina, oxaliplatino. R-ICE: rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido. R-CVP: rituximab, ciclofosfamida, sulfato de vincristina, prednisona. R-DAEPOCH: rituximab, fosfato de etopósido, prednisona, sulfato de vincristina, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina.

Gráfico 5. Tratamiento que recibieron los pacientes con diagnóstico de Linfoma difuso de células B grandes.

FALLECIMIENTO

Del total de pacientes (n=104), 38 (37%) fallecieron, 65 (62%) continuaron vivos en el último seguimiento. Un paciente no registraba evoluciones en la historia clínica.

A manera de síntesis a continuación se presenta una tabla con las principales características clínico-patológicas de ambos grupos en relación a la presencia o ausencia del virus de Epstein-Barr (ver tabla 5).

Tabla 5. Características demográficas, inmunofenotípicas y mortalidad de los pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes según el estado de infección por virus de Epstein-Barr.

	EBER POSITIVO	EBER NEGATIVO	P
N (frecuencia; %)	10 (13,9)	62 (86,1)	
Edad (años) (media; DE)	56 (10,31)	57 (15,41)	ns
Sexo (frecuencia) (%)			ns
Masculino	2 (20)	32 (51,61)	
Femenino	8 (80)	30 (48,39)	
LDH (U/L) (media; DE)	429 (268,59)	463 (660,19)	ns
B2M (mg/L) (media; DE)	3,15 (0,58)	2,96 (1,49)	ns
Ki67 % (media; DE)	72,78 (15,63)	75,65 (21,53)	ns
Órgano afectado (frecuencia; %)			ns
Ganglionar	4 (40)	36 (58,06)	
Extraganglionar	6 (60)	26 (41,94)	
Célula de origen (frecuencia; %)			p<0.05
Centrogerminal	1 (10)	45 (72,58)	
No centrogerminal	9 (90)	17 (27,42)	
CD20 (frecuencia; %)			ns
Positivo	10 (100)	60 (96,77)	

Negativo	0	2 (3,23)	
BCL2 (frecuencia; %)			ns
Positivo	7 (70)	47 (75,81)	
Negativo	3 (30)	13 (20,96)	
No se registra	0	2 (3,23)	
CD10 (frecuencia; %)			ns
Positivo	9 (90)	37 (59,68)	
Negativo	1 (1)	25 (40,32)	
BCL6 (frecuencia; %)			ns
Positivo	4 (40)	51 (82,26)	
Negativo	4 (40)	8 (12,9)	
No se registra	2 (20)	3 (4,84)	
MUM1 (frecuencia; %)			p<0.05
Positivo	9 (90)	26 (41,94)	
Negativo	1 (10)	32 (51,61)	
No se registra	0	4 (6,45)	
CD30 (frecuencia; %)			p<0.05
Positivo	6 (60)	3 (4,84)	
Negativo	4 (40)	56 (90,32)	
No se registra	0	3 (4,84)	
MEDULA OSEA (frecuencia; %)			ns
Infiltrada	0	3 (4,84)	
Libre	7 (70)	42 (67,74)	
No se registra	3 (30)	17 (27,42)	
MORTALIDAD (frecuencia; %)			ns
Vivo	7 (70)	34 (54,84)	
Fallecido	3 (30)	27 (43,55)	
No se registra	0	1 (1,61)	
SOBREVIDA (meses)(media; DE)	29 (25,88)	23(22,69)	ns

10. DISCUSIÓN

Los LDCBG son el subtipo histológico de mayor frecuencia dentro de los LNH, suele aparecer en pacientes dentro de la séptima etapa de vida, existen reportes de casos en niños y adultos jóvenes. Según el “Registro Nacional de Tumores de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) – Quito”, en Ecuador el LDCGB corresponde al 49% del total de linfomas diagnosticados entre los años 2006 y 2010. El promedio de casos de LNH por año en el período comprendido entre 2006 y 2010 fue de 88 casos en hombres y 90 en mujeres. El promedio anual de muertes según el sexo fue de 43 y 40, respectivamente. (12)

En Ecuador los datos reportados sobre las características demográficas, inmunohistoquímica y mortalidad de los pacientes con diagnóstico de LDCBG según el estado de infección por VEB son muy escasos, debido a la prevalencia del virus en nuestro medio, al pronóstico del linfoma según el origen del mismo, y la elección del esquema de quimioterapia a seguir es importante la caracterización de esta asociación.

Avances en áreas de genética molecular en la actualidad permiten identificar el subtipo de linfoma y las pruebas de inmunohistoquímica e hibridación in situ posibilitan la identificación del VEB, por lo que es posible hacer un diagnóstico certero. Sin embargo, estas pruebas son costosas y de difícil acceso por lo que limitan el diagnóstico real en particular en el sector público.

Un estudio realizado en el 2007 por Oyama et al., incluyó pacientes con LDCBG con VEB+ (96 casos) y con VEB- (107 casos) a través de EBER. El promedio de edad fue 71 años vs. 62 años, en los VEB positivos y negativos, respectivamente. Los varones representaron un 58% del grupo VEB+ y 50% de los VEB-. (17)

Un estudio coreano, probablemente el más grande de todos, realizado en el año 2007 con 380 pacientes, reportó de igual forma a los pacientes con VEB a través de

EBER, 34 (9%) de casos resultaron EBER+ mientras que 346 (91%) fueron EBER-. (18) Con respecto al sexo se informó a 18 (52.9%) casos del sexo masculino y a 16 (47.1%) casos con VEB+, mientras que del sexo femenino 16 (47.1%) pacientes son EBER + y 143 (41.3%) son EBER-. (18)

La presentación inicial del LDCGB en pacientes con EBER + fue de ganglionar en 9 (26.5%) casos, extraganglionar 6 (17.6%) casos y ganglionar y extraganglionar en 19 (55.9%) casos. Aquellos con EBER – reportaron a 87 (26.1%) pacientes con aparición ganglionar inicial, en 94 (28.2%) fueron extraganglionares mientras que los restantes 152 (45.6%) resultaron ganglionares y extraganglionares. (18)

Se reportan a pacientes con VEB+ con compromiso de médula ósea a 13 (39.4%) y a 20 (60.6%) sin infiltración de médula. En aquellos con VEB – el estudio arrojó que 61 (18.5%) presentaban compromiso en tanto que 269 (81.5%) no presentaron. (18)

Posteriormente, en el 2015 un estudio realizado en Centro de Cáncer MD Anderson de la Universidad de Texas con 579 pacientes con diagnóstico de LDCBG, de los cuales 46 (8%) fueron EBER positivo frente a 533 (92%) EBER negativo. En cuanto a la edad de diagnóstico, los resultados de este estudio reportaron un promedio de edad similar entre los grupos de pacientes, 61 años en pacientes VEB+ y 63 años en los casos VEB-. En relación al sexo hombres: mujeres los resultados arrojaron VEB+ 25: 21 y VEB- 306:227 respectivamente. En cuanto al compromiso extraganglionar, los grupos también se reportaron con valores similares: se presentó en el 20% de los pacientes VEB+ y en el 22% de los casos VEB-. (19)

En el año 2019 se realizó un estudio en un hospital de Cali, Colombia, en donde de un total de 55 pacientes con diagnóstico de LDCBG se les realizó la hibridación in situ para EBER obteniéndose así a 9 (16%) casos positivos para VEB y 46 (84%)

negativos para el mismo. Del total de la población estudiada 23 (42%) casos se reportan con inmunofenotipo centro germinal y 32 (58%) no centrogerminal. (1)

En cuanto a los 46 (84%) casos EBER negativo respecto al LDCBG, se encontró que, 22 (48%) de pacientes tienen inmunofenotipo centrogerminal, mientras que 24 (52%) pacientes son no centrogerminal. Se encontró que en aquellos 9 (16) pacientes EBER+ predominan los casos no centrogerminales, 8 pacientes (89%) sobre los centrogerminales, 1 caso (11%). (1)

11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La frecuencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes en el hospital de SOLCA Guayaquil es 13,9% (por EBER), y 2,8% (por LMP1), siendo EBER el patrón de oro en tejidos.
- La célula de origen no centrogerminal tiene mayor frecuencia en los casos de VEB positivo resultando 9 pacientes que corresponden al 90%, mientras que con VEB negativo 75 pacientes son de origen centrogerminal (72.58%).
- La técnica de hibridación in situ para determinar la presencia del VEB en LDCBG no es un examen solicitado de rutina, pero dada la diferencia que existe en ciertas características demográficas y de supervivencia sería recomendable que esta prueba se vuelva de rutina para un correcto estudio y demostrar si existen diferencias significativas entre los pacientes con EBER positivo entre los EBER negativo.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amaya D, Moreno J, Natalia C, Castro A, Perez B, Silva N. Prevalencia y características clínicas y anatomopatológicas de los pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes y positivo al virus Epstein-Barr en un hospital de alta complejidad en Cali (Colombia). *Revista Española de Patología*. 2019 Marzo; 52(3).
2. Medina A, López D, Mosquera S, Mora D, Dueñas R. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. *IATREIA*. 2017 Agosto; 30(2).
3. Chabay P. Advances in the Pathogenesis of EBV-Associated Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cancers*. 2021 Mayo.
4. Kafita D, Kaile T, Malyangu E, Tembo R, Zulu E, Chisanga C, et al. Evidencia de infección por EBV en linfomas diagnosticados en Lusaka, Zambia. *The Pan African Medical Journal*. 2018 Marzo; 29.
5. Sullivan DJL. Manifestaciones clínicas y tratamiento de la infección por el virus de Epstein-Barr. [Online].; 2021 [cited 2022 mayo 6. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-treatment-of-epstein-barr-virus-infection?search=clinical%20manifestation%20and%20treatment%20of%20epstein%20barr%20virus%20infection&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default.
6. Krishna C. T, Adam B, Kalyan S, Sandeep Anand P, Alexander B, Prashanth R. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Medical Sciences*. 2021 Mar; 9(1).
7. Arnold S Freedman. Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. [Online].; 2022 [cited 2022 10 18. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?search=large%20cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H4.
8. Arnold S Freedman. Clinical presentation and initial evaluation of non-Hodgkin lymphoma. [Online].; 2022 [cited 2022 10 18. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-initial-evaluation-of-non-hodgkin->

[lymphoma?sectionName=Systemic%20%2B%20symptoms&search=large%20cell%20lymphoma&topicRef=4703&anchor=H3282434100&source=see_link#H3282434100.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557796/)

9. Padala SA, AK. Diffuse Large B Cell Lymphoma. [Online].; 2022 [cited 2022 10 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557796/>.
10. Müller A, Torres M, Soyano A, Soyano Á. Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en estadios avanzados. Gaceta Médica de Caracas. 2017 Diciembre; 125(4).
11. Freedman A, Aster J. UpToDate. [Online].; 2022 [cited 2022]. Available from: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/prognosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?search=linfoma%20difuso%20de%20celulas%20grandes&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H17219017.
12. Cevallos E. J, Montalvo F. N. Nuevos horizontes y direcciones futuras en la terapéutica del linfoma difuso de células grandes B. Rev Metro Ciencia. 2017 Febrero; 2(25).
13. CDC. CDC. [Online].; 2020. Available from: [https://www.cdc.gov/epstein-barr/about-ebv-sp.html#:~:text=El%20virus%20de%20Epstein%20Barr%20\(VEB\)%2C%20tambi%C3%A9n%20conocido,alg%C3%BAn%20momento%20de%20su%20vida](https://www.cdc.gov/epstein-barr/about-ebv-sp.html#:~:text=El%20virus%20de%20Epstein%20Barr%20(VEB)%2C%20tambi%C3%A9n%20conocido,alg%C3%BAn%20momento%20de%20su%20vida).
14. Mate JL, Navarro JT, Hernández Á, Ausina V. SEIMC. [Online].; 2023 [cited 2023]. Available from: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/VEBslinfo.pdf>.
15. Cohen M. Repositorio UBA. [Online].; 2014. Available from: http://repositoriouba.sisbi.uba.ar/gsd/collect/posgraafa/index/assoc/HWA_796.dir/796.PDF.
16. Vircell S.L. Vircell Microbiologists. [Online].; 2020. Available from: <https://www.vircell.com/enfermedad/17-epstein-barr-virus/>.
17. Stefan D. Dojcinov. Trastornos linfoproliferativos asociados a EBV relacionados con la edad en la población occidental: un espectro de hiperplasia linfoide reactiva y linfoma. Blood. 2011; 117(18).

18. Park sarah. El impacto del estado del virus de Epstein-Barr en el resultado clínico del linfoma difuso de células B grandes. *Blood*. 2007 Agosto; 110(3).
19. Ok C. Young. Age cutoff for Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma—is it necessary?. *Oncotarget*. 2015; 6.



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Nosotras, **Rendón Sarco Tanya Carolina** con C.C: # **0928710474** y **Rodriguez Huiracocha Ivanna Elizabeth** con C.C: # **0952646149**, autoras del trabajo de titulación: **Prevalencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con Linfoma difuso de células B grandes, en el Hospital SOLCA Guayaquil 2016 -2019** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaramos tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizamos a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **1 de mayo de 2023**

f. _____
Rendón Sarco Tanya Carolina

C.C: **0928710474**

f. _____
Rodriguez Huiracocha Ivanna Elizabeth

C.C: **0952646149**

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Prevalencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con Linfoma difuso de células B grandes, en el Hospital SOLCA Guayaquil 2016 -2019		
AUTOR(ES)	Rendón Sarco Tanya Carolina Rodriguez Huiracocha Ivanna Elizabeth		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Huaman Garaicoa Fuad Olmedo		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	1 de mayo de 2023	No. DE PÁGINAS:	33
ÁREAS TEMÁTICAS:	Oncología, Hematología, Patología		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	<i>EPSTEIN-BARR; LINFOMA; EBER; LMP1; CÉLULAS B; PREVALENCIA</i>		
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):			
<p>Antecedentes: El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el subtipo histológico de mayor frecuencia dentro de los linfomas no Hodgkin, cuya incidencia aumenta con la edad. El virus Epstein-Barr (VEB) está distribuido a nivel mundial. La asociación entre el LDCBG y VEB está cerca del 10% en pacientes inmunocompetentes; este tipo de linfoma tiene alta prevalencia en países de Latinoamérica. Objetivo: Determinar la prevalencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con Linfoma difuso de células B grandes, atendidos en el Hospital Solca Guayaquil, 2016 - 2019. Metodología: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se revisaron los registros clínicos y de patología de pacientes con diagnóstico de LDCBG y con hibridación in situ realizado para la detección del VEB (EBER). Resultado: Entre 2016 y 2019 se revisó la historia clínica de 104 pacientes con diagnóstico de LDCBG. El 10% fueron VEB positivos y el 2% LMP1 positivo, de los cuales la mayoría fueron no centro germinal (9%), predominando en órganos extraganglionares (6%), hubo mayor prevalencia en mujeres (8%), y muerte en el 3% de los casos. Conclusión: La frecuencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes en el hospital de SOLCA Guayaquil es 13,9% (por EBER), y 2,8% (por LMP1), siendo EBER el patrón de oro en tejidos.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTORES:	Teléfono: +593-981163173 +593-939997806	E-mail: tanya.rendon@cu.ucsg.edu.ec ivanna.rodriguez01@cu.ucsg.edu.ec	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):::	Nombre: Vásquez Cedeño, Diego Antonio		
	Teléfono: +593-982742221		
	E-mail: diego.vasquez@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			