

Epstein - Barr virus-associated comorbidities: sociodemographic variables and laboratory diagnosis in the population

Comorbilidades asociadas al virus de Epstein – Barr: variables sociodemográficas y diagnóstico de laboratorio en la población

Autores:

Cantos-Murillo, Kenny Ellian
UNIVERSIDAD ESTATAL DEL SUR DE MANABÍ
Facultad Ciencias de la Salud.
Carrera de Laboratorio Clínico
Profesionales en formación.
Jipijapa-Manabí-Ecuador



cantos-kenny8299@unesum.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0002-1972-0617>

Farfán-Delgado, Adrián Alberto
UNIVERSIDAD ESTATAL DEL SUR DE MANABÍ
Facultad Ciencias de la Salud.
Carrera de Laboratorio Clínico
Profesionales en formación.
Jipijapa-Manabí-Ecuador



farfan-adrian8646@unesum.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0000-7595-056X>

Dra. Castro-Jalca, Jazmin, PhD
UNIVERSIDAD ESTATAL DEL SUR DE MANABÍ
Docente de la carrera de Laboratorio Clínico
Jipijapa-Ecuador



jazmin.castro@unesum.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0001-7593-8552>

Fechas de recepción: 10-FEB-2024 aceptación: 13-MAR-2024 publicación: 15-MAR-2024



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>

Resumen

El objetivo de esta investigación fue: analizar las comorbilidades asociadas al virus de Epstein-Barr en la población, centrándose en la comprensión de las variables sociodemográficas y los métodos de diagnóstico de laboratorio. Pues, el virus de Epstein-Barr (VEB), miembro de la familia de los *herpesvirus*, constituye una infección viral ubicua en la población humana. Su presencia se extiende ampliamente por todo el mundo, afectando a personas de diferentes edades y regiones geográficas. Para ello, se implementó una metodología documental de tipo descriptiva, aplicando diferentes criterios de elegibilidad. Se realizó una revisión bibliográfica utilizando diversas bases de datos científicas como PubMed, SciELO, Lilacs, Science Direct, Google Scholar y Redalyc, así como informes de salud. Las ecuaciones de búsqueda incluyeron términos como "enfermedad linfoproliferativa", "virus de Epstein-Barr", "variables sociodemográficas" y "diagnóstico de laboratorio", combinados mediante operadores booleanos como 'AND', 'OR' y 'NOT'. En donde se eligieron un total de 20 artículos. Los resultados revelaron que las variables sociodemográficas existentes en este virus son la edad particularmente en adultos > de 20 años, de género masculino. El lo que respecta a las pruebas clínicas y de laboratorio destacan técnicas como la carga de ADN-VEB en muestras de sangre, la ADNemia del VEB.

Palabras clave: Infección; comorbilidades; diagnóstico de laboratorio; adultos; población

Abstract

The objective of this research was: to analyze the comorbidities associated with Epstein-Barr virus in the population, focusing on the understanding of sociodemographic variables and laboratory diagnostic methods. Epstein-Barr virus (EBV), a member of the herpesvirus family, is a ubiquitous viral infection in the human population. Its presence is widespread throughout the world, affecting people of different ages and geographic regions. For this purpose, a descriptive documentary methodology was implemented, applying different eligibility criteria. A literature review was carried out using various scientific databases such as PubMed, SciELO, Lilacs, Science Direct, Google Scholar and Redalyc, as well as health reports. Translated with DeepL.com (free version) The search equations included terms such as "lymphoproliferative disease", "Epstein-Barr virus", "sociodemographic variables" and "laboratory diagnosis", combined by means of Boolean operators such as 'AND', 'OR' and 'NOT'. A total of 20 articles were selected. The results revealed that the existing sociodemographic variables in this virus are age particularly in adults > 20 years old, male gender. Regarding clinical and laboratory tests, techniques such as EBV-DNA load in blood samples and EBV-DNAemia stand out.

Keywords: infection; comorbidities; laboratory diagnosis; adults; population

Introducción

El virus de Epstein-Barr (VEB), perteneciente a la familia de los *herpesvirus*, es una infección viral ampliamente difundida en la población humana, con una incidencia estimada que varía según la región y el grupo de edad, alcanzando hasta un 95% en adultos a nivel mundial (1). Aunque la mayoría de las infecciones por VEB son asintomáticas o presentan síntomas leves y autolimitados, este virus está asociado con una variedad de enfermedades, especialmente cuando se producen complicaciones debido a la presencia de comorbilidades o condiciones subyacentes. Las comorbilidades, juegan un papel sumamente importante en la manifestación y la severidad de las enfermedades virales, incluyendo las relacionadas con el VEB. No existe un tratamiento específico ni vacuna contra el virus; sin embargo, se pueden aplicar medidas para aliviar los signos y síntomas (22)(23).

Estas comorbilidades pueden ser tanto condiciones médicas preexistentes como factores sociodemográficos que influyen en la susceptibilidad y el manejo de la infección viral. Ante ello, la enfermedad *Linfoproliferativa* asociada con el virus de Epstein-Barr (ELVA-EB) representa un desafío clínico significativo, dado que este afecta de manera prominente a la población, suscitando preocupaciones de salud pública y demandando una comprensión profunda de sus determinantes (2). Además, se destaca que este es prevalente en la población mundial y generalmente causa la infección del virus del herpes simple (mononucleosis infecciosa) en su fase aguda. En este contexto, las variables sociodemográficas y los métodos diagnósticos de laboratorio emergen como factores fundamentales para abordar eficazmente esta patología (3) (4).

Cabe recalcar, que la enfermedad *linfoproliferativa* asociada con el virus de Epstein-Barr presenta limitaciones en términos de datos disponibles (5)(6). La participación del VEB en el desarrollo de trastornos *linfoproliferativos* postrasplante (PTLD) es significativa, con hasta el 70% de los casos siendo EBV positivos, vinculado con la inmunosupresión crónica y la inhibición de células T. Sin embargo, aproximadamente el 30% de los pacientes son EBV negativos. La incidencia varía según los regímenes inmunosupresores, el tipo de órgano trasplantado (1-2% riñón, hígado y médula ósea; 5-10% corazón, pulmón o intestino) y la edad.

En el ámbito de las variables sociodemográficas, la edad se presenta como un elemento significativo, dado que este virus tiende a afectar con mayor frecuencia a niños y adultos jóvenes (7). Además, según lo expuesto por Toro (8) existen disparidades en la incidencia de la enfermedad entre diferentes grupos étnicos, sugiriendo posibles predisposiciones genéticas. Asimismo, la ubicación geográfica puede influir en la exposición al virus y, por ende, en la incidencia de la VEB. Paralelamente, el diagnóstico de laboratorio desempeña un papel esencial en la identificación y clasificación del mismo (9). En este sentido, los métodos diagnósticos incluyen pruebas serológicas para detectar la presencia de anticuerpos específicos contra el VEB, así como técnicas de biología molecular para la identificación del material genético del virus (10)(11)(12).

En todo el mundo, alrededor del 90% de la población adulta está afectada por el Virus de Epstein-Barr (VEB), y aproximadamente el 70% de esta población se contagia antes de cumplir 30 años. Por lo general, la primera infección ocurre en la infancia y suele ser asintomática. Este mecanismo de transmisión oral puede explicar la alta incidencia del VEB en todo el mundo y su capacidad para afectar tanto a individuos del género masculino como femenino. Cuando la infección tiene lugar durante la adolescencia, aproximadamente la mitad de los casos se manifiesta como mononucleosis infecciosa (13). La transmisión del virus suele ocurrir por vía oral, a través de la saliva, colonizando las células del epitelio nasofaríngeo, donde el virus establece su ciclo lítico de replicación (14).

Asimismo, el estudio de Moreno (15) expone que la infección inicial por el Virus del Epstein Barr suele ser asintomática en la mayoría de los casos, pero aproximadamente un tercio de los pacientes desarrolla mononucleosis infecciosa, con posibles complicaciones graves en al menos el 1% de los afectados. En este estudio, se identificaron pacientes con diagnóstico de infección aguda por VEB mediante la presencia de Ag-VCA IgM positivo. En la muestra de estudio, se encontraron 91 pacientes con infección activa por VEB, con una mediana de edad de 8,15 años. El grupo más afectado fue el de preescolares. Los síntomas más comunes fueron fiebre (91,2%), faringitis (58,2%), linfadenopatías cervicales (64,8%), esplenomegalia (34,5%) y hepatomegalia (27,2%). Se observó leucocitosis en el 45,1%, con predominio linfocitario en el 61,5%, presencia de linfocitos atípicos en el 28,5%, y monocitosis en el

90,1% de los pacientes. Además, se registraron niveles elevados de transaminasas (ALT en el 49,1% y AST en el 54,2%).

A nivel internacional, Luo y col. (16) en su investigación realizada en Wuhan durante el año 2022, investigaron 119 casos de pacientes de un rango de edad de 20 a 56 años edad, de género tanto femenino como masculino que padecían enfermedades *linfoproliferativas* relacionadas con el virus de Epstein-Barr, que incluían 46 casos de *linfohistiocitosis hemofagocítica* asociada al VEB y 73 casos de enfermedad del tipo de células T/NK activo crónico. El análisis se llevó a cabo retrospectivamente, utilizando detección de anticuerpos específicos y Análisis de carga viral. En este sentido, la cohorte analizada mostró que el 71,4% de los sujetos eran adultos mayores de 20 años al inicio del estudio. Además, se observó que alrededor del 54,6% de los pacientes con una supervivencia general desfavorable presentaban *linfohistiocitosis hemofagocítica* y exhibían una carga más elevada de virus de Epstein-Barr en el plasma. A modo de conclusión, se destacó que los problemas genéticos fueron frecuentes en adultos con *linfohistiocitosis hemofagocítica* asociada al virus de Epstein-Barr y en aquellos con enfermedad crónica activa por VEB de tipo de células T/NK; estos defectos se vincularon con un peor pronóstico.

Por otro lado, conforme a la investigación de Preikasaitis y col. (17) ejecutada en Canadá, en el año 2023, estudió a 130 pacientes de 6 a 65 años de edad tanto del género masculino asociados a la infección por el VEB. Para ello, implementaron un monitoreo de biomarcadores y carga viral. En donde como resultados obtuvieron que, la infección primaria suele ser sin síntomas, aunque en adolescentes y adultos jóvenes de 14 a 45 años del género masculino, se manifiesta con frecuencia mediante el síndrome de mononucleosis infecciosa. Después del primer encuentro, el huésped controla la infección viral mediante una respuesta T específica. Ante ello, el equipo determinó que tanto la sangre entera como el plasma podrían ser utilizados como matrices para analizar el ADN del virus de Epstein-Barr; la elección de la muestra más adecuada podría variar según el contexto clínico específico.

En concordancia a la investigación de Warley y col. (18) realizada en Argentina, durante el año 2022, en donde se tomó a 70 individuos del género masculino y femenino, se llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohorte que abarcó tanto a pacientes adultos como pediátricos, desde enero de 2001 hasta diciembre de 2017. La incidencia acumulada de PTLD

se determinó mediante el análisis de todos los pacientes trasplantados en nuestro centro hospitalario, utilizando la base de datos de la Autoridad de Ablación y Donación de Órganos de Argentina (INCUCAI). Se empleó el método de Kaplan-Meier para representar la supervivencia. En donde, como resultado encontraron 58 casos de PTLD confirmados mediante biopsia, mientras que hubo 12 casos con datos clínicos incompletos que fueron excluidos del análisis. La mediana de edad al momento del diagnóstico de PTLD fue de 17,5 años, con un rango intercuartil (RIC) de 9 a 57 años.

A nivel nacional, el estudio de Fuentes y Valero (19) ejecutado durante el año 2022, investigó a un total de 56 personas en un rango de edad de 11 a 75 años de ambos géneros, para esto implemento un estudio de tipo retrospectivo, en donde se expuso que el Virus de Epstein Barr es un tipo de *herpesvirus* que la infección por el virus de Epstein-Barr afecta principalmente a niños y adolescentes, siendo más común en el sexo masculino con un 84%. Este virus tiene la capacidad de causar cáncer y está ampliamente distribuido por todo el mundo. Hasta la fecha, no existe un tratamiento específico para esta infección viral. Los resultados resaltan que el VEB presenta factores de riesgo como la edad y antecedentes familiares que predisponen a la infección.

La investigación de Veloz (20) elaborada durante el año 2023 en donde se estudiaron alrededor de 61 casos del Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito que cumplieron con los criterios de inclusión. En donde se llevó a cabo un estudio descriptivo de diseño transversal que abarcó todas las muestras disponibles. En donde se obtuvo como resultado que la edad media al momento del diagnóstico se situó en 8,3 años, con una mayor incidencia en el sexo masculino, y se observó que los linfomas nodales fueron más comunes que los extranodales. En todos los casos positivos (19), se evidenció un patrón de tinción granular, difuso en el citoplasma, con una intensificación notable en la membrana y/o una tinción paranuclear. En cuanto a la inmunotinción de LMP1, se detectó una mayor presencia en el linfoma de Hodgkin clásico (LHc), representando el 63% (17 de 27) de los casos, en contraste con el linfoma no Hodgkin (LNH), que abarcó el 6,5% (2 de 31) de los casos analizados. Por ende, se concluye que la incidencia variable del virus de Epstein-Barr se manifestó significativamente en relación con los diferentes tipos histológicos de linfoma, siendo considerablemente más alta en los casos de LHc que en los de LNH.

En el contexto nacional, la información disponible sobre esta enfermedad es aún más limitada, lo que destaca la necesidad de una mayor investigación y recopilación de datos en el país (21). El estudio de esta enfermedad requiere la consideración de diversas variables sociodemográficas que pueden influir en su desarrollo y diagnóstico. Cabe recalcar, que estas son consideradas como factores que relacionan la enfermedad con características sociales y demográficas de la población afectada (18)(22). Por ende, algunos de estos factores incluyen la edad, el género, la geografía, el estatus socioeconómico y la etnia. Estas variables pueden desempeñar un papel fundamental en la susceptibilidad y la respuesta a la infección por VEB, así como en la detección y tratamiento de la ELAVEB.

A nivel local, la investigación desarrollada en la ciudad de Jipijapa por Coello y Valero (23) en el año 2023, estudió a un total de 250 pacientes de entre 6 a 65 años de edad, del género tanto masculino como femenino. Para ello, implementó un estudio retrospectivo, en donde se documentaron polimorfismos en los genes BZLF1, BKRF1 (EBNA1) y BNLF1 (LMP1), algunos de los cuales están vinculados a linfomas EBV+, a compartimentos específicos del hospedador o al origen geográfico del virus. Se utilizaron para la serología y detección de la infección por el Virus Epstein-Barr son la Inmunofluorescencia (IFI) y la prueba ELIS. En donde se pudo observar, que tanto la Hemaglutinación, la aglutinación con látex, como las pruebas de detección inmunoenzimáticas e inmunocromatográficas son empleadas para facilitar la identificación de este virus. Identificando que los niños de 6 a 11 años de edad son los más prevalentes a padecer de esta patología.

Del mismo modo, en la investigación ejecutada por Fuentes y Zambrano (24) realizada en 2023, investigó a un total de 28 artículos, en donde se llevó a cabo una investigación descriptiva utilizando un diseño documental, que implicó una revisión bibliográfica de artículos publicados en los últimos 5 años en inglés y español, procedentes de diversos países. Se consultaron bases de datos como PubMed, Scielo, Google Académico y Redalyc. Se destacó que la infección por el virus de Epstein-Barr afecta al 90% de la población y se transmite principalmente a través de la saliva. Esta infección afecta principalmente a niños y adolescentes de un rango de 6 a 18 años de edad, con una mayor incidencia en el sexo masculino. Se hizo hincapié en que las complicaciones asociadas con el virus de Epstein-

Barr tienen potencial oncogénico. Se subrayó que este virus tiene una distribución global, pero aún no existe un tratamiento específico ni una vacuna para prevenirlo.

En correspondencia a lo descrito, se enfatiza que el propósito de esta investigación es analizar las comorbilidades asociadas al virus de Epstein-Barr en la población, centrándose en la comprensión de las variables sociodemográficas y los métodos de diagnóstico de laboratorio utilizados para identificar y caracterizar estas comorbilidades. Este estudio se enmarca dentro del contexto de asignaturas vistas en el semestre, que abarcan áreas como bioquímica, ética profesional, parasitología, biología molecular, biotecnología y hematología. La comprensión de estas disciplinas proporciona una base integral para abordar la investigación sobre las comorbilidades del VEB, permitiendo no solo el análisis de aspectos clínicos y epidemiológicos, sino también la aplicación de técnicas avanzadas de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de estas condiciones médicas asociadas.

El estudio se beneficia de la factibilidad proporcionada por el acceso a recursos y tecnologías disponibles en entornos académicos y clínicos. Esto incluye a una mayor comprensión del tema, permitiendo una investigación más profunda y detallada sobre las variables sociodemográficas y los métodos de diagnóstico de laboratorio asociados. Además, los hallazgos de esta investigación podrían tener un impacto significativo en futuras investigaciones, ya que contribuirían a expandir el conocimiento en el campo y a proporcionar una base sólida para el desarrollo de enfoques más eficaces en la prevención y el tratamiento de condiciones médicas asociadas.

1. Material y métodos

2.1. Diseño y tipo de estudio

Diseño documental de tipo descriptivo.

2.2. Criterios de elegibilidad

2.2.1 Criterios de inclusión

- Investigaciones relacionadas con las variables de estudio.
- Estudios realizados dentro del período de los últimos 10 años, comprendido entre 2014 y 2023.
- Artículos disponibles en inglés, español y portugués.
- Artículos auténticos obtenidos de fuentes confiables.

2.2.2 Criterios de exclusión

- Investigaciones carezcan de resultados obtenidos.
- Estudios publicados antes del periodo de los últimos 10 años, es decir, previos al año 2014.
- Artículos duplicados e incompletos.
- Artículos obtenidos de fuentes no confiables

2.3. Estrategia de búsqueda

En lo que respecta a la estrategia de búsqueda, se llevó a cabo una revisión bibliográfica utilizando bases de datos científicas disponibles en plataformas como PubMed, SciELO, Lilacs, Science Direct, Google Scholar y Redalyc, así como informes de salud. Se formularon ecuaciones de búsqueda que incluyeron términos como "enfermedad Linfoproliferativa", "virus de Epstein – Barr", "Variables sociodemográficas" y "diagnóstico de laboratorio". Además, se utilizaron operadores booleanos como 'AND', 'OR' y "NOT" para refinar y ampliar la búsqueda de manera eficiente.

2.4 Proceso de recolección de datos

Los investigadores se dividieron las variables de acuerdo al título de la investigación con el fin de consolidar los artículos y que represente los resultados de la misma, para dicho efecto se utilizó la matriz Excel formato 2016, donde se emplearon ciertas variables como: país,

años de publicación, edad, género, población, pruebas de laboratorio empleadas. Una vez reunida la información quedó establecida según la figura 1. Esto condujo a la selección final de 64 artículos, los cuales 44 se clasificaron para su inclusión en la base teórica, los fundamentos teóricos y 20 para los resultados.

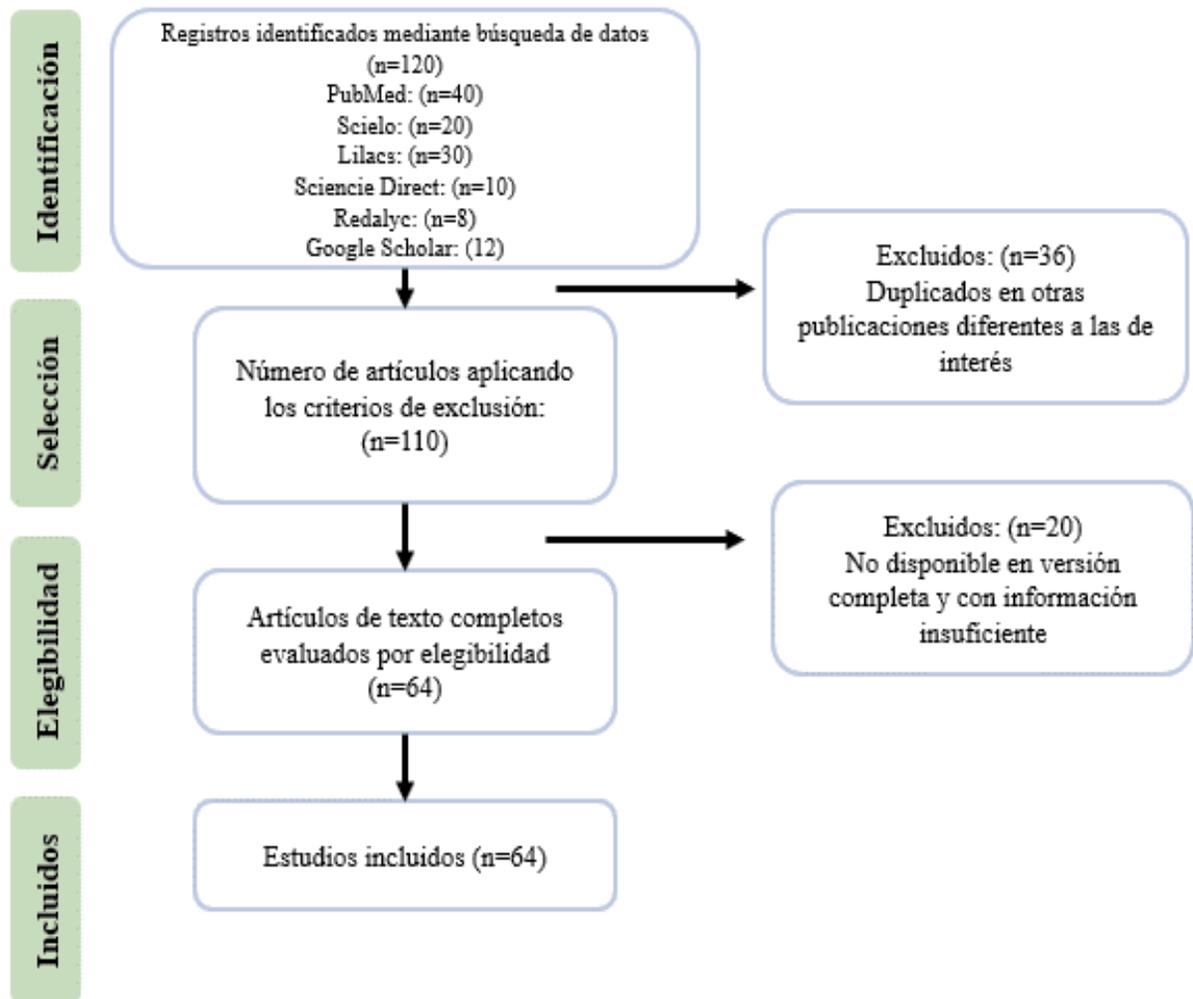


Figura 1. Diagrama del flujo PRISMA.

2.5. Criterios éticos

Se destaca que la investigación cumple con las normas y principios bioéticos para la investigación en el campo de la salud. Es decir, que se realizó de manera honesta y se garantiza la propiedad intelectual de los autores citados a través del uso de las normas Vancouver (25) (26).

Resultados

Para la descripción detallada de los resultados, se tomaron en consideración un total de 20 artículos seleccionados meticulosamente, los cuales abarcaron una variedad de estudios y análisis relacionados con el tema de investigación:

Tabla 1. Variables sociodemográficas, pruebas clínicas y de laboratorio y comorbilidades asociadas a VEB.

REF.	AÑO	PAÍS	Nº DE PERSONAS IMPLICADAS	EDAD	GÉNERO	PRUEBAS DE CLÍNICAS Y DE LABORATORIO	COMORBILIDADES ASOCIADAS A VEB
ADULTOS							
HU Y COL./(27)	2023	CHINA	1	56 AÑOS	MASCULINO	CARGA DE ADN-VEB, MEDIANTE UNA MUESTRA DE SANGRE	EL PRESENTE ESTUDIO DESCRIBE A UN RECEPTOR DE TRASPLANTE DE PULMÓN QUE DESARROLLÓ PTLD ASOCIADO AL VEB, UNA ENFERMEDAD NO DESPRECIABLE, DESPUÉS DE UN TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO. ALREDEDOR DEL 54,6% DE LOS PACIENTES CON SUPERVIVENCIA GENERAL
LUO Y COL./(28)	2023	CHINA	119	>20 AÑOS	MASCULINO / FEMENINO	ADNEMIA DEL VEB	DESFAVORABLE DESARROLLARON LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA Y TUVIERON UNA MAYOR CARGA DE EBV EN PLASMA.

OGAWA Y COL./ (29)	2023	JAPÓN	1	69 AÑOS	MASCULINO	EXAMEN HISTOPATOLÓGIC O	LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR RARA VEZ CAUSA CRECIMIENTO NEOPLÁSICO EN UN ESTADO INMUNOLÓGICO NORMAL, PERO PUEDE CAUSAR ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA BAJO INMUNOSUPRESIÓN DESPUÉS DE UN TRASPLANTE DE ÓRGANOS O CUANDO LA INMUNOCOMPETENCIA SE DEBILITA DESPUÉS DE LA INFECCIÓN POR VIH. ESTADOS UNIDOS, MÁS DEL 85% DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS EN LA POBLACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS TRASPLANTADOS MENORES DE 34 AÑOS, ESPECIALMENTE EN HOMBRES MENORES, FUERON PTLD (LINFOPROLIFERACIONES POSTRASPLANTE) EL NÚMERO DE PACIENTES CON RIESGO DE DESARROLLAR PTLD POR EBV ESTÁ AUMENTANDO, EN PARTE COMO RESULTADO DE RÉGIMENES ALTAMENTE INMUNOSUPRESORES, INCLUIDO EL USO DE GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA (ATG).
CHADBU RN (30)	2023	ESTA DOS UNID OS	120	< A 34 AÑOS	MASCULINO	PRUEBAS DE LA ELPT, MEDIANTE PRUEBA DE SANGRE	
LINDSAY Y COL./ (2)	2020	CHINA	5	>20 AÑOS	3 FEMENINOS Y 2 MASCULINO	MÉTODOS DE IMAGEN, MEDIANTE PET FDG	

PENZHO RN Y COL. (31)	2023	ÁFRICA	150	>20 AÑOS	MASCULINO / FEMENINO	HIBRIDACIÓN IN SITU (ISH) DE ARN CODIFICADO POR EL VEB (EBER) Y SE CORRELACIONÓ CON EL ESTADO SEROLÓGICO	LA POSITIVIDAD PARA EL VEB EN LAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS EN ESTE ESTUDIO ES MAYOR QUE LA NOTIFICADA ANTERIORMENTE. LA PRESENCIA SIGNIFICATIVA DE VEB EN NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS DE PACIENTES VIH POSITIVOS SUGIERE UNA RELACIÓN COCANCERÍGENA ENTRE LOS DOS VIRUS.
CHEN Y COL./ (32)	2023	CHINA	94	>18 AÑOS	MASCULINO / FEMENINO	CARGA DE EBV ADN, MEDIANTE MUESTRA DE SANGRE	LA MONITORIZACIÓN DINÁMICA DE LA CARGA DEL VEB EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CON ELPT DESPUÉS DE UN TCMH HAPLO-HSCT.
TANAKA Y COL. (33)	2023	CHINA	1	79 AÑOS	MASCULINO	SECUENCIACIÓN DE PRÓXIMA GENERACIÓN (NGS) Y SECUENCIACIÓN DEL EXOMA COMPLETO (WES)	LOS TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIV OS ASOCIADOS AL VIRUS DE EPSTEIN- BARR (EBV -LPD) SON UNA ENFERMEDAD RARA CARACTERIZADA POR UNA INFLAMACIÓN PERSISTENTE O RECURRENTE ACOMPAÑADA DE UNA INFECCIÓN POR EBV DE LAS CÉLULAS T O NK

LUPO Y COL. / (34)	2019	ESPAÑA	63	>25 AÑOS	MASCULINO Y FEMENINO	LA CARGA DE ADN DEL VEB Y UN PANEL DE ANTICUERPOS CONTRA EL VEB	EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB) SE HA IMPLICADO EN LA LINFOGÉNESIS DEL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO RELACIONADO CON EL VIH (VIH-CHL). LA UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES MOLECULARES Y SEROLÓGICOS DEL VEB APENAS SE HA EXAMINADO EN EL VIH-LINFOMA DE HODGKIN EN LA RECIENTE ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COMBINADA (CART). LOS TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS POSTRASPLANTE (PTLD) CON EBV POSITIVO Y EBV NEGATIVO SURGEN EN DIFERENTES CONTEXTOS INMUNOVIROLÓGICOS Y PUEDEN TENER DISTINTAS FISIOPATOLOGÍAS.
NAKID Y COL. / (35)	2021	FRANCIA	108	>18 AÑOS	MASCULINO / FEMENINO	RECUENTO ABSOLUTO DE LINFOCITOS, FENOTIPOS DE CÉLULAS NK Y T Y SE REALIZARON ENSAYOS FUNCIONALES ESPECÍFICOS DEL VEB	EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB) SE HA IMPLICADO EN LA LINFOGÉNESIS DEL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO RELACIONADO CON EL VIH (VIH-CHL). LA UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES MOLECULARES Y SEROLÓGICOS DEL VEB APENAS SE HA EXAMINADO EN EL VIH-LINFOMA DE HODGKIN EN LA RECIENTE ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COMBINADA (CART). LOS TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS POSTRASPLANTE (PTLD) CON EBV POSITIVO Y EBV NEGATIVO SURGEN EN DIFERENTES CONTEXTOS INMUNOVIROLÓGICOS Y PUEDEN TENER DISTINTAS FISIOPATOLOGÍAS.
MEDEIROS Y COL. (36)	2021	TEXAS	8	18 A 65 AÑOS	FEMENINO	EBV+ Y EL ALCL	EL LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (ALCL) DE IMPLANTES MAMARIOS ES UNA NEOPLASIA
ORDOÑEZ Y COL. (37)	2021	PARÍS	56	20 A 73 AÑOS	MASCULINO / FEMENINO	DIAGNÓSTICO DE PTLD	EN CONJUNTO, ESTA AMPLIA COMPARACIÓN DE LOS ELPT POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA EL VEB PONE DE RELIEVE LOS DISTINTOS PATRONES DE MECANISMOS INMUNOPATOLÓGICOS ENTRE ESTAS DOS ENFERMEDADES Y

PROPORCIONA NUEVAS PISTAS PARA LAS ESTRATEGIAS INMUNOTERAPÉUTICAS Y EL PRONÓSTICO DE LOS ELPT.

DUTTA Y COL. (38)	2021	ESTADOS UNIDOS	1	68 AÑOS	MASCULINO	REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR), Y UNA BIOPSIA DE PULMÓN REVELÓ PTLD MONOMÓRFICO CON CÉLULAS B POSITIVAS PARA EBV	ML QUE DESARROLLA PTLD PULMONAR RELATIVAMENTE TARDE EN SU CURSO POSTERIOR AL TRASPLANTE EN EL CONTEXTO DE UNA RECAÍDA DE LA ENFERMEDAD Y UNA TERAPIA DE RESCATE
SATOU Y NAKAMURA (39)	2021	ESPAÑA	70	>20 AÑOS	MASCULINO / FEMENINO	ESTADO DEL ADN DEL VEB EN SANGRE EN PACIENTES CON EBER (-) PTLD-DLBCL	EPSTEIN-BARR (VEB) EN LA SANGRE PARA PREDECIR LA SUPERVIVENCIA EN LOS TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS POSTRASPLANTE: LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES (PTLD-DLBCL).

ADOLESCENTES

RINSHO (40)	2023	JAPÓN	152	12 A 15 AÑOS	MASCULINO Y FEMENINO	EXAMEN CUANTITATIVO DEL EBV-DNA	EL VIRUS TAMBIÉN PUEDE CONTRIBUIR A LA APARICIÓN DE TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS POSITIVOS PARA EBV (EBV-LPD) AL INDUCIR LA INTRODUCCIÓN DE MUTACIONES GENÉTICAS
-------------	------	-------	-----	--------------	----------------------	---------------------------------	--

MA Y COL./ (41)	2023	CHINA	1	16 AÑOS	MASCULINO	SECUENCIACIÓN DE PRÓXIMA GENERACIÓN (NGS) Y SECUENCIACIÓN DEL EXOMA COMPLETO (WES)	LA INFECCIÓN CRÓNICA ACTIVA POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR (CAEBV, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) ES UN TRASTORNO LINFOPROLIFERATIVO O SISTÉMICO POSITIVO PARA EL VEB (EBV-LPD, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) QUE SE CONSIDERA ASOCIADO CON UNA ANOMALÍA INMUNOLÓGICA GENÉTICA, AUNQUE SU CAUSA AÚN NO ESTÁ CLARA.
KYUNG Y COL. (42)	2020	CHINA	1	30 AÑOS	MASCULINO	CARGA DE EBV; PROCESAMIENTO DE TEJIDOS, TINCIÓN E INMUNOHISTOQUÍMICA; ESTUDIOS SEROLÓGICOS	LA ANEMIA APLÁSICA ES UNA ENFERMEDAD RARA DE LA SANGRE CARACTERIZADA POR LA DESTRUCCIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS
INOUE Y COL. (43)	2020	JAPÓN	1	81 AÑOS	FEMENINO	BIOPSIA MEDIANTE LA TÉCNICA DE ESCISIÓN DEL GANGLIO LINFÁTICO Y MUESTRA DE TEJIDOS	OTROS TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS IATROGÉNICOS ASOCIADOS A INMUNODEFICIENCIA INDUCIDOS POR FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES, COMO EL METOTREXATO (MTX-LPD), PRESENTAN NUMEROSOS HALLAZGOS PATOLÓGICOS

NIÑOS

LI Y COL./ (44)	2023	CHINA	125	0 A 6 AÑOS	MASCULINO / FEMENINO	LOS MÉTODOS COMBINADOS DE INMUNOFLOURESCENCIA Y PCR EN TIEMPO REAL TIENEN ALTA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD Y UN BUEN VALOR DE APLICACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE EBV-IM.	MONONUCLEOSIS INFECCIOSA ASOCIADA AL VIRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB-IM) EN NIÑOS
BAKER Y COL. (45)	2021	ESTADOS UNIDOS	17	0 A 11 AÑOS	MASCULINO / FEMENINO	DIAGNÓSTICO DE PTLD	A ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE (PTLD) ES UNA COMPLICACIÓN IMPORTANTE DEL TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS (TOS), ESTA ES ASOCIADA ALTAMENTE CON VEB.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Análisis e interpretación:

Los estudios recopilados proporcionan una visión general de las características sociodemográficas de la enfermedad *linfoproliferativa* asociada con el virus de Epstein-Barr (EBV) en diferentes regiones y poblaciones. Se observa que la enfermedad afecta a un rango amplio de edades, desde niños pequeños hasta adultos mayores, y es frecuentemente alta en adultos mayores de 20 años. Además, hay una predominancia de casos masculinos en la mayoría de los estudios. También se han notado disparidades en la frecuencia de la infección por el Virus de Epstein-Barr según el sexo, con una mayor incidencia en hombres en diversos estudios en comparación con las mujeres.

En lo que respecta a las pruebas clínicas y de laboratorio, los estudios han empleado una variedad de métodos para diagnosticar la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) y sus complicaciones. Se destacan técnicas como la carga de ADN-VEB en muestras de sangre, la ADNemia del VEB, el examen histopatológico, la hibridación in situ (ISH) de ARN codificado por el VEB (EBER), la secuenciación de próxima generación (NGS) y la secuenciación del exoma completo (WES), entre otras. Además, se utilizan métodos de

imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) con FDG, para evaluar la extensión de la enfermedad y guiar el tratamiento. En relación con las comorbilidades asociadas al virus se destacan las enfermedades *linfoproliferativas*, como la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD), que se observa con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos después de un trasplante de órgano sólido.

Discusión

El virus de Epstein-Barr (EBV) es una condición médica caracterizada por un crecimiento anormal de células linfoides(46)(47). Este virus es común y suele infectar a las personas durante la infancia o la adolescencia, a menudo sin causar síntomas significativos. Sin embargo, en ciertos casos, especialmente en individuos con sistemas inmunológicos comprometidos, como pacientes sometidos a trasplantes de órganos o con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la infección por EBV puede desencadenar un crecimiento descontrolado de células linfoides, dando lugar a la enfermedad *linfoproliferativa* (48)(49). Esta condición puede manifestarse de diversas formas, desde síntomas leves similares a la mononucleosis hasta formas más graves, como linfomas o trastornos *linfoproliferativos* postrasplante (50). Su diagnóstico y manejo adecuados implican una evaluación integral que abarca tanto variables sociodemográficas como pruebas de laboratorio específicas para el EBV, con el fin de determinar el curso de tratamiento más apropiado para cada paciente (51).

Los resultados expuestos en este estudio retrospectivo, evidenciaron que el virus de Epstein-Barr (EBV) parece afectar predominantemente a los adultos, pues este afecta particularmente a personas mayores de 20 años. De manera similar, la investigación ejecutada por Stanjek y col. (52) enfatiza este riesgo especialmente en pacientes jóvenes, como lo demuestra el caso de un paciente de 25 años. Sin embargo, el estudio de Quintero y col. (53) contrarresta estas investigaciones pues, estos autores demostraron que los 251 pacientes que participaron en su investigación, gran parte de los mismos tenían una edad promedio de 17,1 años.

En lo que respecta al género, los resultados obtenidos denotaron que la mayoría de los estudios mencionan a casos masculinos. De igual manera, algunos estudios han observado una predominancia bastante alta para esta enfermedad al género mencionado en los casos reportados (54)(55). No obstante, lo dictaminado por Miao y col. (56) revela que el género

predominante en la enfermedad *linfoproliferativa* asociada con el virus de Epstein-Barr (EBV) puede variar según el contexto específico y la población estudiada. Esto significa que, en ciertas investigaciones, hay más casos registrados en hombres que en mujeres. Es importante tener en cuenta que esta observación puede depender de varios factores, como la región geográfica, la edad de los pacientes y otros factores demográficos y clínicos (57).

Por otra parte, los datos obtenidos destacaron que más del 85% de las neoplasias malignas en pacientes trasplantados fueron *linfoproliferaciones* postrasplante. En este sentido, la investigación Yamamoto y col. (58) está a favor, pues demostró que la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD) es una complicación crítica del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). Asimismo, Wang y col. (59) destacó que el paciente de 48 años que trasplantado presentó trastornos *linfoproliferativos* seguidos de un dolor de cabeza, visión borrosa y debilidad en el miembro inferior izquierdo durante un mes y que fue hospitalizado en nuestro departamento no mostró déficit neurológico ni adenopatías palpables.

En lo que concierne a la variedad de pruebas de diagnóstico de laboratorio presentadas en los resultados, reflejan la complejidad y la importancia de un enfoque multifacético en la detección y caracterización de la enfermedad linfoproliferativa asociada con el virus de Epstein-Barr (EBV). Los estudios recopilados evidenciaron que la carga de EBV-DNA en sangre emerge como una herramienta crucial en el diagnóstico, donde la secuenciación de próxima generación (NGS) y la secuenciación del exoma completo (WES) también desempeñan un papel fundamental. Lo que concuerda con la investigación de Abdulovski y col. (60) quienes mencionan que estas técnicas avanzadas permiten un análisis detallado del genoma, identificando mutaciones específicas asociadas con la enfermedad y proporcionando información valiosa sobre su patogénesis y potencial terapéutico.

Sin embargo, la utilidad de las pruebas de anticuerpos contra el VIH-1, en Sudáfrica, resalta la importancia de considerar las comorbilidades y los factores de riesgo adicionales que pueden influir en la presentación y la progresión de la enfermedad. Esta diversidad de enfoques de diagnóstico subraya la necesidad de una evaluación integral y personalizada en el manejo de la enfermedad linfoproliferativa asociada con el EBV, reconociendo las

características individuales de cada paciente y adaptando las estrategias de diagnóstico en consecuencia (61)(62)(36).

Además, los datos revelados en los resultados sobre el valor pronóstico de los biomarcadores del EBV en el linfoma de Hodgkin relacionado con el VIH enfatiza la importancia de la investigación continua para comprender mejor la biología subyacente de la enfermedad y mejorar así las opciones de tratamiento y seguimiento clínico. De la misma forma, se destaca que a través de una mejor comprensión de los mecanismos moleculares y celulares que impulsan la progresión del linfoma de Hodgkin en pacientes con infección por VIH y su asociación con la infección por EBV, se podrán identificar nuevos objetivos terapéuticos y estrategias de tratamiento más efectivas (63). Esto, a su vez, permitirá mejorar las opciones de tratamiento disponibles y desarrollar enfoques personalizados que maximicen los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes afectados. Por lo tanto, el continuo avance en la investigación en este campo es fundamental para abordar los desafíos clínicos y mejorar significativamente el pronóstico y la gestión de esta enfermedad (64).

Conclusiones

La información recopilada muestra que hay una variación en la frecuencia de las enfermedades concomitantes relacionadas con el virus de Epstein-Barr dependiendo de la edad y el género. Pues, se observa una mayor incidencia de estas condiciones en adultos de más de 20 años, especialmente en aquellos que han sido sometidos a trasplantes de órganos sólidos o que están inmunocomprometidos. Además, se evidencia una tendencia hacia una mayor en hombres en comparación con las mujeres. Estos hallazgos sugieren que ciertos grupos de edad y género pueden ser más susceptibles a las complicaciones relacionadas con la infección por VEB. Los estudios mencionados emplean una variedad de pruebas clínicas y de laboratorio para diagnosticar las comorbilidades asociadas al VEB. Entre las pruebas más utilizadas se incluyen la carga de ADN del VEB en muestras de sangre, la ADNemia del VEB, la hibridación in situ para ARN codificado por el VEB (EBER), y la secuenciación de próxima generación (NGS) y secuenciación del exoma completo (WES). Además, se emplean métodos de imagen como la tomografía por emisión de positrones (PET FDG) para evaluar la extensión de la enfermedad. Estas herramientas permiten una evaluación más precisa y detallada de la carga viral y la patología subyacente, lo que facilita un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado de las enfermedades asociadas con la infección por VEB.

Cabe recalcar, que los resultados subrayan la complejidad y la diversidad de las comorbilidades asociadas al VEB, que incluyen enfermedades linfoproliferativas, linfomas, neoplasias de células plasmáticas y trastornos linfoproliferativos post-trasplante, entre otros. Estas condiciones pueden presentarse tanto en adultos como en adolescentes y niños, con manifestaciones clínicas variadas y pronósticos diversos. Además, la presencia de comorbilidades adicionales, como la coinfección con el VIH o la anemia aplásica, puede complicar aún más el manejo clínico de los pacientes. Por lo tanto, un enfoque multidisciplinario que aborde estas comorbilidades de manera integral, considerando la carga viral, la respuesta al tratamiento y otros factores relevantes, es esencial para proporcionar una atención óptima y mejorar los resultados clínicos en esta población.

Referencias bibliográficas

1. Wang Z. La superioridad del ADN del virus de Epstein-Barr en plasma sobre células mononucleares de sangre periférica para el seguimiento de enfermedades linfoproliferativas de células NK positivas para EBV. *Hematol Oncol.* 2022;40(3):381-93.
2. Lindsay J, Yong MK, Greenwood M, Kong DCM, Chen SCA, Rawlinson W, et al. Epstein-Barrvirus related post-transplant lymphoproliferative disorder prevention strategies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Med Virol* [Internet]. 2020 Jul 17;30(4):2108. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2108>
3. Chapman J. Immunodeficiency-Associated Epstein-Barr Virus-Positive B-cell Lymphoproliferative Disorders. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2023 Jun;16(2):213-31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875918123000089>
4. Kim EK, Yang WI, Ryu HJ, Ji HL, Yoon SO. Practical Approach to the Histologic Diagnosis of Gastrointestinal Lymphomas Through the First-line Marker Battery of CD20, CD3, CD30, and Epstein-Barr Virus-encoded RNAs. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2020 Mar;27(2):75-86. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/PAP.0000000000000260>
5. Leal J, Rincón M, Ortega P, Echeverría M. Infección Por El Virus De Epstein-Barr E Interleucina 10 Sérica En Niños. *Enfermería Investig* [Internet]. 2023;8(1):27-35. Available from: 10.31243/ei.uta.v8i1.1881.2023
6. Petrara MR, Serraino D, Di Bella C, Neri F, Del Bianco P, Brutti M, et al. Immune activation, immune senescence and levels of Epstein Barr Virus in kidney transplant patients: Impact of mTOR inhibitors. *Cancer Lett* [Internet]. 2020 Jan;469:323-31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383519305488>
7. Mariano J, Álvarez MR, Sabbione M, Juana ML, Yaniunas E, Gómez MN. Todo sobre una entidad poco conocida: el síndrome linfoproliferativo postrasplante. *Rev Argentina Radiol / Argentinian J Radiol* [Internet]. 2023 Jun 30;87(2):54-65. Available from: https://www.revistarar.com/frame_esp.php?id=81
8. Toro A. Virus de Epstein-Barr: más que una mononucleosis infecciosa. *Med y Lab* [Internet]. 2023 Jan 3;27(1):51-64. Available from:

<https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/621>

9. Pagliuca S, Bommier C, Michonneau D, Meignin V, Salmona M, Robin M, et al. Epstein-Barr Virus-Associated Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease in Patients Who Received Anti-CD20 after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2019 Dec;25(12):2490–500. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.08.006>
10. Chen HS, Ho MC, Hu RH, Wu JF, Chen HL, Ni YH, et al. Roles of Epstein–Barr virus viral load monitoring in the prediction of posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplantation. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2019 Sep;118(9):1362–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929664618302390>
11. Hyun H, Park E, Cho M, Min SI, Ha J, Kang HJ, et al. Post-Transplant Lymphoproliferative Diseases in Pediatric Kidney Allograft Recipients with Epstein-Barr Virus Viremia. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2019;34(30):1–13. Available from: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2019.34.e203>
12. Kim SJ, Hyeon J, Cho I, Ko YH, Kim WS. Comparison of Efficacy of Pembrolizumab between Epstein-Barr Virus–Positive and –Negative Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphomas. *Cancer Res Treat* [Internet]. 2019 Apr 15;51(2):611–22. Available from: <http://e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2018.191>
13. Salmona M, Stefic K, Mahjoub N, de Fontbrune FS, Maylin S, Simon F, et al. Automated quantification of Epstein-Barr virus in whole blood for post-transplant lymphoproliferative disorders monitoring. *Virology J* [Internet]. 2020 Dec 3;17(1):20. Available from: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-020-1285-7>
14. Beltran BE, Castro D, Paredes S, Miranda RN, Castillo JJ. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2020 Apr 29;95(4):435–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25760>
15. Moreno M. Características sociodemográficas, clínicas y desenlace de pacientes pediátricos con infección por Virus del Epstein Barr. *Sustain* [Internet]. 2020;14(2):1–4. Available from: http://www.unpcdc.org/media/15782/sustainable_procurement

- practice.pdf%0Ahttps://europa.eu/capacity4dev/unep/document/briefing-note-sustainable-public-procurement%0Ahttp://www.hpw.qld.gov.au/SiteCollectionDocuments/ProcurementGuideIntegratingSustainabilit
16. Luo H, Liu D, Liu W, Jin J, Bi X, Zhang P, et al. Clinical and genetic characterization of Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2023 Apr;151(4):1096–109. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674922015706>
 17. Preikasaitis J, Allen U, Bollard C, Dharnidharka V, Dulek D, Verde M, et al. Conferencia de Consenso de IPTA Nashville sobre trastornos linfoproliferativos postrasplante después del trasplante de órganos sólidos en niños: III - Directrices de consenso para la carga del virus de Epstein-Barr y el seguimiento de otros biomarcador. *Traspante de pediatria*. 2023;2(1):126–9.
 18. Warley F, Jauk F, Otero V, Rivello HG. Single-center “Argentine” analysis of post-transplant lymphoproliferative disorders: incidence, histopathological characteristics and EBV status. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2023 Jul;45:S119–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531137922014006>
 19. Fuentes J, Valero N. Inmunidad y factores de riesgo al virus epstein barr en adultos. *Rev Científica FIPCAEC* [Internet]. 2022;7(4):1516–25. Available from: <https://fipcaec.com/index.php/fipcaec/article/view/696/1239>
 20. Veloz A. Vol. 4, Universidad Central del Ecuador. 2023. p. 88–100 Epstein Barr Virus detectado por inmunohistoquímica, en muestras de linfomas diagnosticados en pacientes del Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito DM, enero 2016 – diciembre 2022. Available from: <https://www.dspace.uce.edu.ec/server/api/core/bitstreams/08c90326-8ca0-48c3-a420-f6a5deeadf5c/content>
 21. Naula J, Reibán E. Enfermedad de Castleman multicéntrica. *J Sci* [Internet]. 2023;7(3):3379–97. Available from: <https://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/623/2472>
 22. Kuno M, Ito A, Maeshima AM, Taniguchi H, Tanaka T, Inamoto Y, et al. T-cell posttransplant lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Hematol* [Internet]. 2020 Aug 29;112(2):193–9. Available from:

<https://link.springer.com/10.1007/s12185-020-02890-1>

23. Coello K, Valero N. Características clínicas y de laboratorio en pacientes pediátricos con infección por Epstein-Bar. *Rev Polo del Conoc*. 2023;8(4):26–8.
24. Bommier C, Michonneau D, Meignin V, Salmona M, Robin M, Prata PH, et al. Epstein-Barr Virus-Associated Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease in Patients Who Received Anti-CD20 after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2019 Dec;25(12):2490–500. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879119305208>
25. Nambiar R, Shaw K, Curry PS. Normas Vancouver. *J Microbiol Methods* [Internet]. 2017;141:60–2. Available from: bibliotecahcam.iess.gob.ec/opac-tmpl/hcam/pages/vancouver.pdf <https://www.aeesme.org/wp-content/uploads/2021/02/Normas-Vancouver.pdf>
26. Alvarado V. Manejo de normas de bioseguridad del personal de enfermería. 2014;(c).
27. Hu J, Yu YW, Han DS, Li XJ, Zhang YQ, Cai HL, et al. Case Report: Non-negligible Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorders in a lung transplant recipient. *Front Immunol* [Internet]. 2023 Sep 15;14(5):1–9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1244534/full>
28. Shi J, Chu C, Yu M, Zhang D, Li Y, Fan Y, et al. Clinical warning of hemophagocytic syndrome caused by Epstein-Barr virus. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2021 Dec 7;47(1):3. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-020-00949-7>
29. Ogawa K, Honjo M, Sakamoto K, Funamizu N, Tamura K, Shine M, et al. Epstein–Barr Virus–Associated Latent Malignant Lymphoma With Acute Exacerbation After Living Donor Liver Transplantation: Case Report. *Transplant Proc* [Internet]. 2023 Oct;55(8):1959–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134523004748>
30. Chadburn A. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in adolescents and young adults: A category in need of definition. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2023 Nov;40(6):401–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0740257023000801>
31. Penzhorn IH, Schneider JW, Sher-Locketz C. The Prevalence of Epstein-Barr Virus

in Plasma Cell Neoplasms is Higher in HIV-Positive Individuals. *Int J Surg Pathol* [Internet]. 2023 Aug 1;31(5):564-71. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10668969221113490>

32. Chen J, Sun Y, Xu L, Xiaohi Z, Liu K. El valor predictivo de la monitorización de la carga de ADN del virus de Epstein-Barr en plasma para enfermedades linfoproliferativas después del trasplante de células madre hematopoyéticas haploides. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* [Internet]. 2023;44(4):284-8. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-37356996>
33. Tanaka A, Kawaguchi T, Imadome K, Hara S. Trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr después de la vacunación COVID-19 con ARNm de BNT162b2. *Rev Jpn*. 2023;64(4):277-82.
34. Lupo J, Germi R, Lancar R, Algarte-Genin M, Hendel-Chavez H, Taoufik Y, et al. Epstein-Barr virus biomarkers have no prognostic value in HIV-related Hodgkin lymphoma in the modern combined antiretroviral therapy era. *AIDS* [Internet]. 2019 May 1;33(6):993-1000. Available from: <https://journals.lww.com/00002030-201905010-00007>
35. Nakid C, Choquet S, Gauthier N, Balegroune N, Tarantino N, Morel V, et al. Distinct immunopathological mechanisms of EBV-positive and EBV-negative posttransplant lymphoproliferative disorders. *Am J Transplant* [Internet]. 2021 Aug;21(8):2846-63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1600613522086828>
36. Medeiros LJ, Marques-Piubelli ML, Sangiorgio VFI, Ruiz-Cordero R, Vega F, Feldman AL, et al. Epstein-Barr-virus-positive large B-cell lymphoma associated with breast implants: an analysis of eight patients suggesting a possible pathogenetic relationship. *Mod Pathol* [Internet]. 2021 Dec;34(12):2154-67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0893395222003763>
37. Ordoñez J, Mejía M, Tamayo M, Infante Gómez A. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder (HV-LPD) is an Epstein-Barr virus (EBV) associated disease. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2021 May;96(3):388-90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0365059621000775>
38. Dutta R, Miao SY, Phan P, Fernandez-Pol S, Shiraz P, Ho D, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoproliferative disorder manifesting as pulmonary disease in a patient

- with acute myeloid leukemia: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2021 Dec 28;15(1):170. Available from: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-021-02744-2>
39. Miyagi S, Ishikawa E, Nakamura M, Shimada K, Yamamura T, Furukawa K, et al. Reappraisal of Primary Epstein-Barr Virus (EBV)-positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Gastrointestinal Tract. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2020 Sep;44(9):1173–83. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/PAS.0000000000001499>
40. Isobe Y. Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorders. *Rinsho Ketsueki*. 2020;61(9):1286–96.
41. Ma Y, Bao Y, Zheng M. Epstein–Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorder meeting the definition of CAEBV B cell disease: a case report. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2023 Jul 7;23(1):453. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08430-6>
42. Seo E, Kim J, Oh SH, Kim KM, Kim DY, Lee J. Epstein-Barr viral load monitoring for diagnosing post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* [Internet]. 2020 Jun 17;24(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/petr.13666>
43. Inoue H, Rai S, Tanaka H, Espinoza JL, Komori-Inoue M, Kakutani H, et al. Epstein–Barr Virus-Induced Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder of the Central Nervous System Successfully Treated with Chemo-Immunotherapy. *Viruses* [Internet]. 2020 Apr 8;12(4):416. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/4/416>
44. Li Z, Wang X, Jing F, Zhou J, Han Y. Analysis of two laboratory tests for determination of EBV-IM in children. *J Med Virol* [Internet]. 2022 Jun 14;94(6):2747–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.27490>
45. Baker A, Frauca Remacha E, Torres Canizales J, Bravo-Gallego LY, Fitzpatrick E, Alonso Melgar A, et al. Current Practices on Diagnosis, Prevention and Treatment of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Pediatric Patients after Solid Organ Transplantation: Results of ERN TransplantChild Healthcare Working Group Survey.

Children [Internet]. 2021 Jul 29;8(8):661. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/8/661>

46. Zhong Y, Huang CH, Soe WM, Chan KW, Isa MS, Soh J, et al. A Novel X-Linked Inhibitor of Apoptosis Deficient Variant Showing Attenuated Epstein-Barr Virus Response. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2021 Apr 3;10(3):345–8. Available from: <https://academic.oup.com/jpids/article/10/3/345/5843690>
47. Gamaleldin MA, Ghallab OM, Nadwan EA, Abo Elwafa RA. PD-1 and PD-L1 gene expressions and their association with Epstein-Barr virus infection in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2021 Nov 13;23(11):2309–22. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12094-021-02657-y>
48. Satou A, Nakamura S. EBV-positive B-cell lymphomas and lymphoproliferative disorders: Review from the perspective of immune escape and immunodeficiency. *Cancer Med* [Internet]. 2021 Oct 13;10(19):6777–85. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.4198>
49. Sundram U. Cutaneous Lymphoproliferative Disorders: What’s New in the Revised 4th Edition of the World Health Organization (WHO) Classification of Lymphoid Neoplasms. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2019 Mar;26(2):93–113. Available from: <https://journals.lww.com/00125480-201903000-00003>
50. Kim JH, Cho H, Sung H, Jung AR, Lee YS, Lee S wook, et al. Reappraisal of the prognostic value of Epstein-Barr virus status in monomorphic post-transplantation lymphoproliferative disorders–diffuse large B-cell lymphoma. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Feb 3;11(1):2880. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-82534-4>
51. İmren IG, Demirkan N, Çomut E, Duygulu Ş. Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative syndrome: excellent response to antiviral therapy. *Int J Dermatol* [Internet]. 2020 Dec 17;59(12). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.15141>
52. Stanjek A, Łaszewska A, Zawadzki F, Kobylska A, Urlik M, Staćel T, et al. Diagnostics of the Epstein-Barr Virus Before and After Lung Transplantation in a Patient With Developing Posttransplant Lymphoproliferative Disease: A Case Report. *Transplant Proc* [Internet]. 2022 May;54(4):1180–2. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134522002044>

53. Quintero Bernabeu J, Juamperez J, Mercadal-Hally M, Larrarte King M, Gallego Melcon S, Gros Subias L, et al. Epstein–Barr virus-associated risk factors for post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* [Internet]. 2022 Sep 24;26(6):14292. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/petr.14292>
54. Fujimoto M, Takai T, Okada M, Okuno A, Haga H. Systemic EBV-Positive Methotrexate-Related Lymphoproliferative Disorder Associated With Skin Lesion Resembling EBV-Positive Mucocutaneous Ulcer: A Report of Two Cases. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2021 Aug;43(8):604–5. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/DAD.0000000000001930>
55. Kadoba K, Nishimura K, Uchino K, Waki D, Murabe H, Yokota T. Age-related Epstein-Barr Virus-associated Lymphoproliferative Disorder Masquerading as Systemic Lupus Erythematosus. *Intern Med* [Internet]. 2021 Aug 1;60(15):6702–20. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/60/15/60_6702-20/_article
56. Miao S, Phan P, Fernandez S, Shiraz P, Ho D, Mannis G, et al. Epstein–Barr as pulmonary disease in a patient with acute myeloid leukemia: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2021 Dec 28;15(1):170. Available from: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-021-02744-2>
57. Kaieda S, Koga T, Yamada K, Ida H. Epstein-Barr Virus–Related Lymphoproliferative Disorders–Associated Polymyositis in a Patient With Rheumatoid Arthritis. *JCR J Clin Rheumatol* [Internet]. 2021 Dec;27(8S):S781–2. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/RHU.0000000000001487>
58. Yamamoto M, Shindo M, Funayama T, Sumi C, Saito T, Toki Y, et al. Late-onset posttransplant Epstein-Barr virusrelated lymphoproliferative disease after cord blood transplantation for chronic active Epstein Barr virus infection. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2022 Mar 25;101(12):29055. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000029055>
59. Wang K, Li J, Zhou X, Lv J, Wang Y, Li X. Case Report: Primary Indolent Epstein-Barr Virus-Positive T-Cell Lymphoproliferative Disease Involving the Central

Nervous System. *Front Surg* [Internet]. 2022 Mar 2;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2022.775185/full>

60. Abdulovski R, Møller DL, Knudsen AD, Sørensen SS, Rasmussen A, Nielsen SD, et al. Early- and late-onset posttransplant lymphoproliferative disorders among adult kidney and liver transplant recipients. *Eur J Haematol* [Internet]. 2022 Oct 14;109(4):343–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13815>
61. Kitamura N, Sugiyama K, Nagasawa Y, Hamaguchi M, Kobayashi H, Takei M. Involvement of Epstein-Barr virus in the development and spontaneous regression of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2021 Feb 26;40(7):1330–5. Available from: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=17140>
62. Balaguer-Rosello A, Piñana JL, Bataller L, Montoro J, Romero S, Navarro I, et al. Central Nervous System Involvement in Epstein–Barr Virus-Related Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther* [Internet]. 2021 Mar;27(3):261.e1-261.e7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666636720300932>
63. Tsutsumi Y, Kitano S, Yanagita S, Tachibana M. Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer, plasmablastic type, associated with nodal CD4+ angioimmunoblastic T-cell lymphoma and generalised pruritus: a self-limiting lymphoproliferative disorder resembling cutaneous plasmablastic lymphoma. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2022 May 6;15(5):e247430. Available from: <https://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2021-247430>
64. Perry A., Smith L., Bagg A. Classic Hodgkin Lymphoma – Old Disease, New Directions: An Update on Pathology, Molecular Features and Biological Prognostic Markers. *Acta Med Acad* [Internet]. 2021 May 26;50(1):110. Available from: <http://www.ama.ba/index.php/ama/article/view/448>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.