

Salud & Ciencias Médicas



Uleam

UNIVERSIDAD LAICA
ELOY ALFARO DE MANABÍ

ECUADOR - MANABÍ - VOLUMEN 5 NÚMERO 9 JULIO - DICIEMBRE 2026

Linfoma de Hodgkin asociado al virus de Epstein- Barr

Epstein- Barr virus associated Hodgkin lymphoma

Vianka Zulay Delgado Aguirre

<https://orcid.org/0009-0001-5756-2309>

e1314397348@live.uleam.edu.ec

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Ecuador

Deyna Celine Flores Palma

<https://orcid.org/0009-0005-7260-764X>

e1315787125@live.uleam.edu.ec

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Ecuador

Melanie Stephania Santos Palma

<https://orcid.org/0009-0009-1359-1237>

e1752333532@live.uleam.edu.ec

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Ecuador

Yuleidi María Vera Rivas

<https://orcid.org/0009-0008-4680-9493>

e1350749832@live.uleam.edu.ec

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Ecuador

<https://doi.org/10.56124/saludcm.v5i9.008>

RESUMEN

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia maligna del sistema linfático caracterizado por la presencia de células Reed- Sternberg y la elevada tasa de curación si es diagnosticado oportunamente. Entre los factores etiológicos involucrados, el virus de Epstein-Barr ha sido ampliamente estudiado debido a su capacidad oncogénica y su afinidad por los linfocitos B. El objetivo de la presente revisión sistemática fue analizar la relación entre el linfoma de Hodgkin y el virus de Epstein-Barr, integrando aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos, clínicos y pronósticos. Se realizó una búsqueda sistemática conforme a los lineamientos PRISMA 2020 en PubMed, Scopus, SciELO, además de documentos de organismos oficiales, seleccionándose 25 estudios observacionales realizados a distintos pacientes para un análisis cualitativo. A través de los resultados se logró evidenciar una relación consistente entre el



virus de Epstein-Barr y el linfoma de Hodgkin, de mayor manera en el subtipo clásico, frecuentemente en los subtipos de celularidad mixta y depleción linfocitaria, así como en países en desarrollo y en grupos etarios vulnerables. Se describe la expresión de proteínas virales latentes como LMP1, LMP2A y EBNA1, estrechamente relacionada con activación de vías de señalización celular que promueven la proliferación tumoral, la inhibición de la apoptosis y la evasión de la respuesta inmune. En conjunto, la evidencia confirma el papel relevante del virus de Epstein-Barr en la fisiopatología del linfoma de Hodgkin, aunque su impacto pronóstico puede ser variable, lo que resalta la necesidad de continuar realizando investigaciones que permitan optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico personalizado para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: linfoma de Hodgkin; epstein- barr; células de Reed- Sternberg; oncogénesis viral; evasión inmunológica

ABSTRACT

The hodgekin lymphoma is a malignant neoplasm of the lymphatic system characterized by the presence of Reed-Sternberg cells and a high cure rate if diagnosed early. Among the etiological factors involved, the Epstein-Barr virus has been extensively studied due to its oncogenic capacity and affinity for B lymphocytes. The objective of this systematic review was to analyze the relationship between Hodgkin lymphoma and the Epstein-Barr virus, integrating pathophysiological, epidemiological, clinical, and prognostic aspects. A systematic search was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines in PubMed, Scopus, SciELO, and documents from official bodies, selecting 25 observational studies conducted on different patients for qualitative analysis. The results demonstrated a consistent association between the Epstein-Barr virus and Hodgkin lymphoma, particularly in the classical subtype, frequently in the mixed cellularity and lymphocyte-depleted subtypes, as well as in developing countries and vulnerable age groups. The expression of latent viral proteins such as LMP1, LMP2A, and EBNA1 is described, which is closely related to the activation of cellular signaling pathways that promote tumor proliferation, inhibit apoptosis, and evade the immune response. Taken together, the evidence confirms the important role of Epstein-Barr virus in the pathophysiology of Hodgkin lymphoma, although its prognostic impact may vary, highlighting the need for further research to optimize personalized diagnostic and therapeutic approaches to improve patients' quality of life.



Keywords: Hodgkin lymphoma; Epstein-Barr; Reed-Sternberg cells; viral oncogenesis; immune evasion

Recibido: 23-01-2026 Aceptado: 14-05-2026 Publicado: 23-07-2026

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia maligna del sistema linfático que representa aproximadamente el 10% de todos los linfomas diagnosticados a nivel mundial y constituye una entidad de especial interés clínico debido a su elevada tasa de curación cuando se detecta y trata de manera oportuna (1) (2) . Se caracteriza histológicamente por la presencia de células de Reed-Sternberg y sus variantes, inmersas en un microambiente inflamatorio reactivo compuesto por linfocitos, eosinófilos, macrófagos y células plasmáticas (3). Desde el punto de vista epidemiológico, el linfoma de Hodgkin presenta distribución bimodal, con un primer pico de incidencia en adultos jóvenes y un segundo pico en edades avanzadas. Su incidencia y características clínicas muestran variaciones geográficas, lo que sugiere la participación de factores ambientales, infecciosos e inmunológicos en su etiopatogenia (2) (4).

Entre los factores etiológicos asociados, el virus Epstein-Barr ha sido ampliamente estudiado debido a su capacidad oncogénica y a su afinidad por los linfocitos B (5). Diversas investigaciones han demostrado la presencia del genoma del virus Epstein-Barr en las células de Reed-Sternberg en aproximadamente el 30 - 50% de los casos de linfoma de Hodgkin particularmente en subtipos clásicos y en poblaciones de países en desarrollo, alcanzando frecuencias superiores al 60%. Estos resultados evidencian una asociación significativa entre la infección por EBV y la patogénesis del linfoma de Hodgkin (6) . La detección del virus mediante hibridación in situ para EBER han permitido confirmar que el virus contribuye a la activación de vías de señalización celular, fortaleciendo la proliferación tumoral, inhibición de la apoptosis y la evasión de la respuesta inmunitaria llevada a cabo por las moléculas como PD-L1 y PD-L2 (7) (8).

En este contexto, el objetivo del presente artículo es analizar, mediante una revisión sistemática, la relación existente entre el linfoma de Hodgkin y el virus Epstein-Barr, integrando diferentes aspectos recopilados en literatura científica y documentos institucionales oficiales.

Fundamentación teórica

Bases biológicas del linfoma de Hodgkin.



El linfoma de Hodgkin es una neoplasia del sistema linfático que se debe mayoritariamente a la proliferación clonal de linfocitos B, posteriormente se irán agrupando, formando las células HRS (Hodgkin y Reed-Sternberg), las cuales son células multinucleadas con nucléolos grandes, que se desplazan a células sanas, las invaden y causan el cuadro clínico típico en esta patología. Representa aproximadamente del 15 al 20% de todos los linfomas y su frecuencia es mayor en varones comparado con las mujeres, en una proporción de tres hombres por cada dos mujeres (9).

El sistema linfático es de gran importancia, porque forma parte del sistema inmunitario, el cual es útil para combatir infecciones y enfermedades, por ende, si existe una alteración en la función de los órganos asociados al sistema linfático, tales como el bazo, el timo, las amígdalas, la médula ósea y los ganglios linfáticos, significará que una barrera importante de nuestro cuerpo está debilitada, ocasionando que la efectividad de nuestro organismo para protegernos contra patógenos será deficiente (9).

El linfoma de Hodgkin puede originarse de forma aislada en un solo ganglio linfático o cadenas ganglionares, debido a la diseminación linfática. La presentación más común del linfoma de Hodgkin es la aparición de un ganglio linfático aumentado de tamaño, generalmente en el cuello y con menor frecuencia en axilas o ingle, indoloro y cuyo tamaño puede fluctuar a lo largo de varias semanas o meses (10). Un dato característico, aunque no siempre presente, es que el ganglio puede volverse doloroso tras el consumo de bebidas alcohólicas. A medida que avanza la enfermedad, es frecuente que se afecten los ganglios del mediastino (paratraqueales y traqueobronquiales), lo que puede observarse en una radiografía de tórax como un ensanchamiento de los hilos pulmonares.

El linfoma de Hodgkin se origina a partir de linfocitos B del centro germinal que ha perdido la capacidad de expresar adecuadamente el receptor de células B, lo que condiciona su dependencia de señales externas para sobrevivir (11). Las células de Reed-Sternberg, aunque escasas en número desempeñan un papel central en la patogénesis tumoral mediante la secreción de citocinas y quimiocinas que reclutan células inflamatorias y modulan el microambiente tumoral (12). A nivel molecular, estas células presentan activación constitutiva de vías de señalización como NF- κ B, JAK/STAT y PI3K/AKT, lo que promueve la proliferación celular, la resistencia a la apoptosis y la evasión del control inmunológico (13).

Bases biológicas del Virus de Epstein-Barr.



El virus de Epstein-Barr conocido también como Herpes Virus Humano 4 (HHV4) de la familia gammaherpesvirus fue el primer virus tumoral humano identificado y se encuentra asociado al Linfoma de Hodgkin por lo que se lo clasifica como un carcinógeno de grupo 1.

Este es un virus de gran alcance el cual afecta al 95% de la población, siendo así un patógeno de alta relevancia clínica, aunque en su fase primaria suele ser asintomática, sin embargo, cuando esta fase ocurre de manera posterior a la infancia puede causar una mononucleosis infecciosa (14).

Además de su asociación con diferentes formas de cáncer humano, el VEB también está vinculado a enfermedades no malignas, entre ellas la mononucleosis infecciosa (MI), la leucoplasia vellosa oral, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la esclerosis múltiple (EM).

El virus de Epstein-Barr es transmitido al huésped, a través de la saliva de otro individuo portador, e infecta las células epiteliales faríngeas y las células B de la cavidad oral. Por lo consiguiente, infección produce nuevas partículas virales que infectan otras células que permiten la diseminación del virus (15).

Relación entre el Virus de Epstein-Barr y el Linfoma de Hodgkin.

Se estima que el Virus de Epstein-Barr es el responsable del 60% de los casos en América Latina de Linfoma de Hodgkin, esta asociación está dada por la presencia de células Reed-Sternberg, las cuales se caracterizan por ser multinucleadas originadas a partir de las células B que han perdido sus características normales. Además, en el linfoma de Hodgkin asociado a EBV podemos encontrar células que no se encuentran presentes en casos sin esta asociación (16). Por otra parte, el Virus de Epstein-Barr está presente en todas las células HRS en alrededor del 30 % de los casos de Linfoma de Hodgkin, y están relacionadas principalmente en la oncogénesis en dicha patología, todo esto se logra confirmar con un método de hibridación in situ, logrando la detección de su genoma en las células (17).

Las células HRS infectadas por EBV expresan un patrón restringido de latencia viral tipo II, caracterizado por la presencia de EBNA1, LMP1 y LMP2A, así como de un subconjunto de microARN virales (18). Resaltando que una carga viral alta de LMP1 está relacionado a un peor pronóstico para los pacientes.

Respuesta inmunológica y evasión inmune.

El linfoma de Hodgkin asociado al Virus de Epstein-Barr presenta una evidente alteración de la inmunidad celular, que se caracteriza por una respuesta inmune



ineficaz a pesar de las células inmunes en contradas en el origen tumoral. Entre el 30 y el 50 % de los pacientes presenta síntomas “B” o síntomas sistémicos, como sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10 % del peso corporal y fiebre vespertina, con posible defervescencia nocturna. En casos raros puede presentarse la fiebre de Pel-Ebstein, caracterizada por episodios de fiebre alta durante una o dos semanas, seguidos de períodos afebriles de duración similar (19).

La primera etapa expresada tras la infección es la latencia III, cuya dependencia del factor de transcripción específico de células B PAX5 garantiza el tropismo celular del virus. En esta fase se expresan principalmente las proteínas latentes de membrana LMP1, LMP2A y LMP2B; las proteínas nucleares EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C y EBNA-LP; así como los ARN no codificantes EBER1, EBER2 y los transcritos BART. En la latencia II se expresan únicamente LMP1, LMP2A, LMP2B, EBNA1 y los transcritos EBER y BART. La latencia I se caracteriza por la expresión exclusiva de EBNA1 junto con EBER y BART, y se observa principalmente en el linfoma de Burkitt. En la latencia 0 solo se expresan EBER y BART y, ocasionalmente, LMP2A (20).

Un mecanismo particular de evasión inmune en esta patología es la sobreexpresión de las moléculas PD-L1 y PD-L2 en la superficie de las células tumorales. Esta sobreexpresión se da tanto por la activación de vías celulares como JAK/STAT y NF- κ B, como por la proteína viral LMP1 del EBV. Al unirse PD-L1/PD-L2 a su receptor PD-1 en los linfocitos T, se inhibe la respuesta inmunitaria antitumoral (20).

Por otra parte, la capacidad citotóxica de los linfocitos T CD8⁺ está inhibida, por dos factores principales: una menor presentación de antígenos y por el reclutamiento de células T reguladoras. Además, las células de Hodgkin y Reed-Sternberg secretan factores inmunosupresores como IL-10 y TGF- β y quimiocinas como las CCL17 y CCL22, que

ayudan a crear un microambiente que tolera al tumor y le permite evadir el sistema inmune (20).

Además de los mecanismos de evasión inmunológica previamente descritos, la persistencia del virus de Epstein- Barr en las células tumorales del linfoma de Hodgkin se relaciona con la expresión de proteínas de latencia viral que favorecen la supervivencia celular y la progresión de la enfermedad. Entre ellas, LMP1 y LMP2A desempeñan funciones relevantes al activar vías de señalización asociadas con la proliferación celular, la resistencia a la apoptosis y la alteración de los mecanismos normales de control inmunológico. Estas



proteínas, además contribuyen al mantenimiento del fenotipo tumoral de las células de Hodgkin y Reed- Sternberg, favoreciendo su permanencia dentro del tejido afectado (20).

Por otra parte, estudios recientes han demostrado que la interacción entre el EBV y el microambiente tumoral desempeña un papel determinante en la evasión de la respuesta inmunitaria. La sobreexpresión de moléculas inmunorreguladoras como PD-L1 y PD-L2, junto con la modulación de células inmunitarias infiltrantes, genera un entorno inmunosupresor que limita la actividad de los linfocitos T citotóxicos y facilita la persistencia del clon tumoral. Estos hallazgos han adquirido especial relevancia debido a que respaldan el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en inmunoterapia y bloqueo de puntos de control inmunitario como alternativas prometedoras para el tratamiento del linfoma de Hodgkin asociado al EBV (7).

Diagnóstico y etapificación clínica del linfoma de Hodgkin.

El diagnóstico del linfoma de Hodgkin se establece mediante biopsia excisional de un ganglio linfático con análisis histopatológico e inmunohistoquímico, lo que permite identificar las células de Hodgkin y Reed-Sternberg dentro de un microambiente inflamatorio característico. Este procedimiento es indispensable para confirmar la enfermedad y diferenciarla de otras patologías linfoproliferativas, ya que los hallazgos clínicos o imagenológicos por sí solos no son suficientes para un diagnóstico definitivo (21) (22).

La etapificación clínica se realiza principalmente mediante el sistema de Ann Arbor, el cual considera la extensión anatómica de la enfermedad y la presencia de síntomas B. En la práctica clínica actual, la utilización de PET/CT se ha consolidado como una herramienta fundamental para determinar la extensión real del linfoma, permitiendo una evaluación más precisa del compromiso ganglionar y extranodal, así como la detección de infiltración medular sin necesidad sistemática de biopsia de médula ósea (23).

Rol del PET/CT en la evaluación de la respuesta.

El PET/CT con 18F-FDG se emplea no solo en la estadificación inicial, sino también en la evaluación temprana de la respuesta al tratamiento, ya que un PET negativo posterior a los primeros ciclos de quimioterapia se asocia con mejor pronóstico y mayor probabilidad de remisión completa. Esta herramienta permite adaptar el tratamiento de manera dinámica, evitando terapias innecesariamente intensivas en pacientes con buena respuesta metabólica (23).



Asimismo, el PET/CT al final del tratamiento permite diferenciar entre enfermedad residual activa y tejido cicatricial, lo cual es clave para decidir la necesidad de tratamientos adicionales como radioterapia o quimioterapia de rescate (23).

Manejo clínico y tratamiento de primera línea.

El tratamiento del linfoma de Hodgkin se basa fundamentalmente en la quimioterapia combinada, siendo el esquema ABVD uno de los más utilizados como primera línea debido a su eficacia y perfil de seguridad. La elección del número de ciclos y la combinación con radioterapia depende de la etapa clínica, la carga tumoral y la respuesta temprana al tratamiento evaluada mediante estudios de imagen (21) (23).

En pacientes con enfermedad localizada, la combinación de quimioterapia y radioterapia dirigida ha demostrado altas tasas de control de la enfermedad, mientras que en estadios avanzados se emplean esquemas quimioterápicos más prolongados o intensificados, ajustados a factores pronósticos individuales y tolerancia al tratamiento (23).

En el linfoma de Hodgkin asociado a virus de Epstein-Barr, la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en la activación de vías de señalización celular ha abierto la posibilidad de enfoques terapéuticos más personalizados, especialmente en escenarios de resistencia terapéutica (24).

Implicaciones terapéuticas y perspectivas futuras.

En cuanto al linfoma de Hodgkin la terapia a elección es la quimioterapia y/o radioterapia con tasas de curación de aproximadamente el 80%. El tratamiento de segunda línea consiste principalmente en quimioterapia de rescate intensiva seguida de dosis altas de quimioterapia y eventualmente trasplante autólogo de células madre (25).

El tratamiento ha dado resultados significativamente buenos en los pacientes, siendo así una de las neoplasias más controlada, además, la aparición de nuevos métodos de tratamiento y terapias permite expandir la perspectiva acerca la patología y comprender el microambiente tumoral, la heterogeneidad inmunológica y la interacción dinámica entre el virus, las células tumorales y el sistema inmunitario es esencial para lograr avances médicos eficaces y sobre todo, personalizados, para brindar el mejor tratamiento posible y mejorar la calidad de vida de cada uno de los pacientes.

El objetivo de la presente revisión sistemática fue analizar la relación entre el linfoma de Hodgkin y el virus de Epstein-Barr, integrando aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos, clínicos y pronósticos.



MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio.

El presente trabajo corresponde a la revisión sistemática de la literatura científica, delimitada conforme a los lineamientos señalados en la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Este tipo de diseño metodológico se caracteriza por la aplicación de un proceso estructurado, transparente y reproducible para la identificación, selección, evaluación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre una pregunta de investigación claramente definida.

La revisión sistemática empleada tiene como propósito examinar de manera integral la relación entre el linfoma de Hodgkin y el virus de Epstein-Barr, aplicando información proveniente de estudios primarios realizados en población humana. Por el contrario de una revisión narrativa, este enfoque metodológico permitió disminuir el sesgo de selección y enriquecer la validez de los hallazgos, a través de la aplicación explícita de criterios de inclusión y exclusión, así como un proceso sistemático de cribado de la literatura.

El esquema de la revisión está basado en una síntesis cualitativa de la evidencia, debido a la heterogeneidad observada en los diseños metodológicos, las poblaciones estudiadas, los métodos de detección del virus de Epstein-Barr y las variables clínicas evaluadas en los estudios incluidos. De tal manera, se priorizó un análisis descriptivo y comparativo de los resultados reportados.

De la misma manera, esta revisión sistemática reunió aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos, clínicos y pronósticos, permitiendo una comprensión detallada sobre el papel del virus de Epstein-Barr en la oncogénesis del linfoma de Hodgkin. El método adoptado facilita la identificación de patrones consistentes y discrepancias entre estudios, constituyendo una base metodológica sólida para la interpretación de la evidencia y la formulación de conclusiones fundamentadas.

Estrategia de búsqueda bibliográfica.



La búsqueda sistemática de la literatura se llevó a cabo en bases de datos electrónicas reconocidas por su rigor científico, incluyendo PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y SciELO. De manera complementaria, se consultaron documentos institucionales y guías clínicas de organismos oficiales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Instituto Nacional del Cáncer (NIH).

Así mismo, se utilizaron combinaciones de términos controlados (MeSH) y palabras clave libres, tales como: "*Hodgkin lymphoma*", "*Epstein-Barr virus*", "*EBV*", "*Reed-Sternberg cells*", "*pathogenesis*" y "*prognosis*", empleando operadores booleanos AND y OR para optimizar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda.

Criterios de inclusión.

Para la elaboración del presente estudio se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas y revisiones narrativas que aportaran información relevante sobre el linfoma de Hodgkin, especialmente aquellos que analizaran la asociación entre esta neoplasia y el virus de Epstein-Barr. Se consideraron únicamente publicaciones en idioma inglés o español, realizadas en población humana, con el fin de garantizar la aplicabilidad clínica de los resultados. Para el trabajo no se estableció una restricción estricta respecto al año de publicación; no obstante, el enfoque fue la selección de literatura de alto impacto científico y relevancia clínica, proveniente de fuentes académicas confiables. Se consideraron como criterios de alta calidad científica la claridad en el diseño metodológico, la adecuada descripción de la población estudiada, la consistencia de los resultados y la utilización de métodos diagnósticos reconocidos para la detección del virus. Asimismo, se consideró de relevancia clínica aquellos estudios que aportaban información sobre los mecanismos fisiopatológicos, la asociación epidemiológica, las implicaciones pronósticas o las estrategias terapéuticas relacionadas con la enfermedad.

Criterios de exclusión.

Se excluyeron del presente estudio los artículos duplicados, los reportes de casos aislados que no aportaran un análisis relevante, así como aquellas publicaciones sin acceso al texto completo. Asimismo, se descartaron los estudios que no abordaran de manera explícita la relación entre el linfoma de Hodgkin y el virus de Epstein-Barr, al igual que aquellos



trabajos que presentaran información insuficiente, deficiencias metodológicas evidentes o baja calidad científica.

Proceso de selección de estudios.

La selección de los artículos se realizó en dos fases. En una primera etapa, se evaluaron los títulos y resúmenes para determinar su pertinencia con el objetivo del estudio. Posteriormente, se revisaron los textos completos de los artículos potencialmente elegibles, aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

Las discrepancias en la selección fueron resueltas mediante revisión crítica del contenido, priorizando la relevancia científica y metodológica de los estudios incluidos.

La búsqueda bibliográfica identificó inicialmente 120 publicaciones potencialmente relevantes. Tras la eliminación de 8 registros duplicados, se realizó una evaluación de títulos y resúmenes de los artículos restantes. Posteriormente, se efectuó la revisión a texto completo de los estudios posiblemente elegibles, excluyéndose aquellos que no abordaban de manera explícita la relación entre el linfoma de Hodgkin y EBV, los que presentaban información insuficiente o limitaciones metodológicas importantes. Finalmente, 26 estudios fueron incluidos para la síntesis cualitativa de la evidencia, siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020.

Diagrama de flujo PRISMA 2020



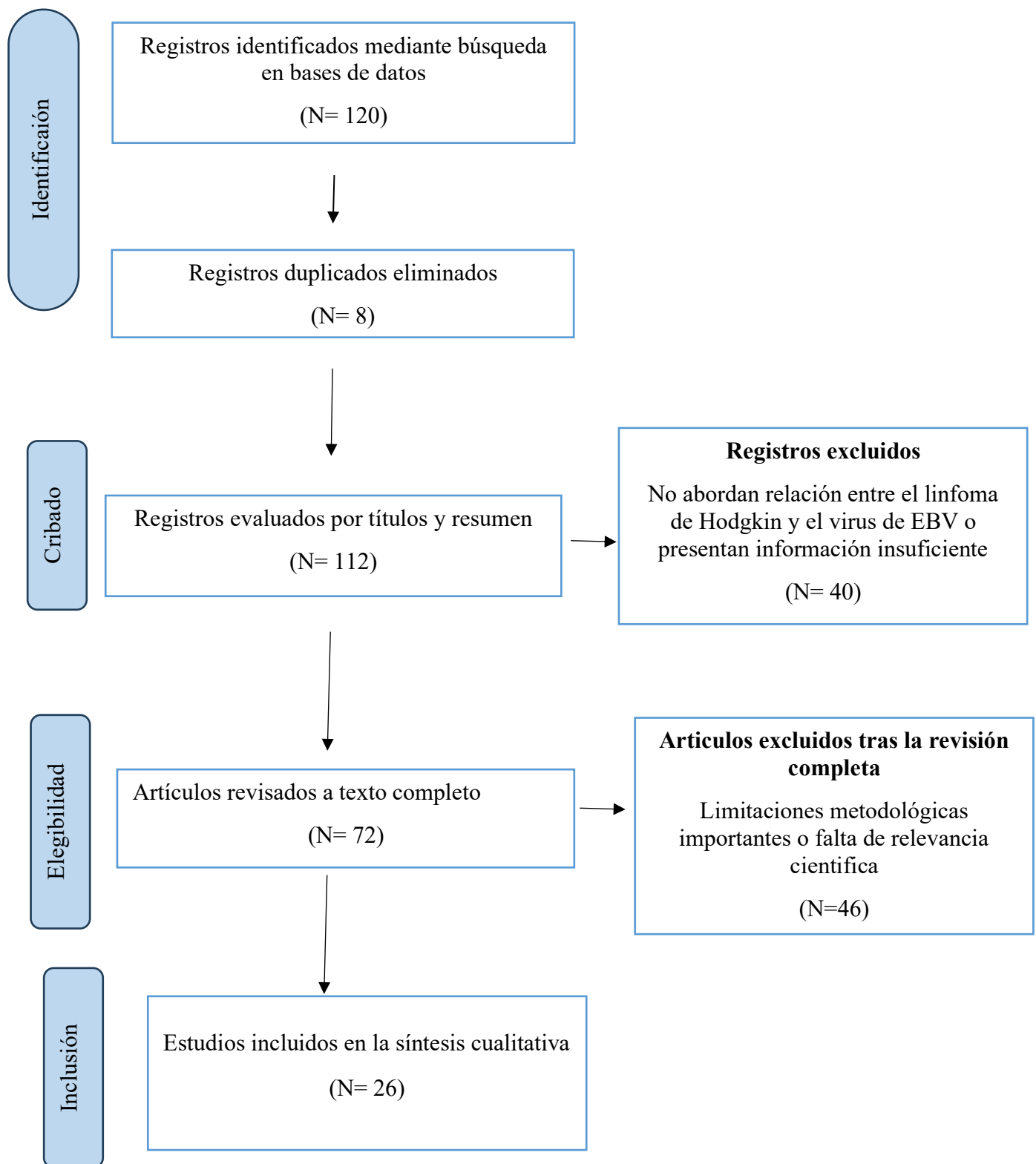


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA 2020.

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.



La calidad de la metodología de los estudios incluidos fue evaluada considerando aspectos relacionados con el diseño del estudio, criterios de diagnósticos utilizados, métodos de detección del virus de Epstein- Barr y consistencia de los resultados reportados. Asimismo, se valoraron posibles fuentes de sesgo de selección, información y confusión. Los estudios fueron clasificados como de calidad alta, moderada o baja según el cumplimiento de estos criterios.

Extracción y síntesis de la información.

La extracción de la información se realizó de manera sistemática y estructurada a partir de los estudios incluidos en la revisión. Por cada artículo utilizado se recopilieron datos esenciales relacionados con las características metodológicas y clínicas, incluyendo autor, año de publicación, país de realización del estudio, diseño metodológico, tamaño y características de la población estudiada, métodos empleados para la detección del virus de Epstein-Barr y principales resultados reportados.

Por lo consiguiente, se extrajo información específica sobre los hallazgos fisiopatológicos asociados a la infección por el virus de Epstein-Barr, tales como la expresión de proteínas virales latentes, la activación de vías de señalización celular, la interacción con el microambiente tumoral y los mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria puntualizados en los estudios analizados. De igual manera, se seleccionaron datos relacionados con los aspectos clínicos y pronósticos, incluyendo la edad de presentación, la distribución geográfica y la evolución clínica de los pacientes cuando dicha información estuvo disponible.

La selección de la información se realizó a través de un análisis cualitativo narrativo, de acuerdo a la variedad observada en el diseño de los estudios, las poblaciones evaluadas, los métodos diagnósticos empleados y las variables clínicas analizadas. Esta heterogeneidad impidió la elaboración de un metaanálisis cuantitativo. Los resultados fueron organizados y contrastados de forma temática, identificando patrones consistentes, diferencias relevantes y tendencias generales en la asociación entre el linfoma de Hodgkin y el virus de Epstein-Barr.

Consideraciones éticas.



Al tratarse de una revisión sistemática de literatura científica previamente publicada, el presente estudio no requirió aprobación por un comité de ética, ya que no se realizó intervención directa en seres humanos ni se manejaron datos personales identificables.

RESULTADOS

Selección de estudios.

La búsqueda bibliográfica identificó aproximadamente 120 publicaciones potencialmente relevantes relacionadas con el linfoma de Hodgkin y su asociación con el virus de Epstein-Barr. Al eliminarse de la recopilación bibliográfica 8 registros duplicados, los artículos restantes fueron sujetos a un proceso de cribaje mediante la revisión de títulos y resúmenes. Como consecuente, se evaluó el texto completo de los estudios, verificando, de esta manera, que se efectúen los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

Finalmente, 26 estudios primarios satisficieron los requisitos metodológicos, así como los temas establecidos, por lo que fueron incluidos en la presente revisión sistemática, constituyendo la base para el análisis de los resultados.

Características generales de los estudios incluidos.

Los 26 estudios incluidos correspondieron exclusivamente a investigaciones primarias de tipo observacional, predominando los estudios retrospectivos y los estudios de cohortes. Las publicaciones procedían principalmente de países de Europa, América del Norte y Asia, con una representación limitada de estudios realizados en regiones en desarrollo. Las poblaciones analizadas incluyeron pacientes pediátricos, adultos jóvenes y adultos mayores diagnosticados con linfoma de Hodgkin. En relación con los subtipos histológicos, se observó un predominio del linfoma de Hodgkin clásico, particularmente de los subtipos de celularidad mixta y esclerosis nodular.

En cuanto a los métodos empleados para la detección del virus de Epstein-Barr, la mayoría de los estudios utilizaron hibridación in situ para EBER, seguida de técnicas de inmunohistoquímica y, en menor proporción, métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).



Tabla 1 Análisis comparativo entre guías sobre tratamiento.

Categoría	Guía MSP – Ecuador	Guía NCI – PDQ®
	Tratamiento en estadios tempranos (I–II):	Tratamiento en estadios tempranos (I–II):
1	Quimioterapia combinada con esquema ABVD asociada a radioterapia de campo comprometido.	ABVD por ciclos cortos con o sin radioterapia; posibilidad de omitir radioterapia si PET es negativa.
	Tratamiento en estadios tempranos desfavorables:	Tratamiento en estadios tempranos desfavorables:
2	ABVD con mayor número de ciclos más radioterapia adyuvante.	ABVD o BEACOPP modificado; radioterapia selectiva según respuesta metabólica.
	Tratamiento en estadios avanzados (III–IV):	Tratamiento en estadios avanzados (III–IV):
3	Quimioterapia sistémica con ABVD como esquema estándar; radioterapia solo en caso de masa residual.	ABVD, BV-AVD o N-AVD; radioterapia únicamente si persiste enfermedad activa.
	Tratamiento de recaída o refractariedad:	Tratamiento de recaída o refractariedad:
4	Quimioterapia de rescate y referencia a centros especializados; trasplante en casos seleccionados.	Quimioterapia de rescate seguida de trasplante autólogo de células madre e inmunoterapia.
	Uso de terapias innovadoras:	Uso de terapias innovadoras:
5	No se incluye de forma rutinaria inmunoterapia ni terapias dirigidas.	Inmunoterapia con nivolumab o pembrolizumab y terapias dirigidas como brentuximab vedotina.

Fuente: Ministerio de Salud Pública del Ecuador. National Cancer Institute.

El análisis de ambas guías muestra diferencias relevantes en la incorporación de terapias innovadoras. Principalmente las recomendaciones del MSP del Ecuador mantiene un enfoque



centrado en quimioterapia convencional y radioterapia, por otro lado, las guías del Instituto Nacional del Cáncer incluyen inmunoterapia basada en inhibidores de PD-1 y terapias dirigidas como brentuximab vedotina, reflejando la evolución reciente del tratamiento del linfoma de Hodgkin.

Asociación entre el virus de Epstein-Barr y el linfoma de Hodgkin.

La evidencia analizada mostró una asociación consistente entre la presencia del virus de Epstein-Barr y el linfoma de Hodgkin clásico en el 75% de los casos. La detección del genoma viral en las células de Reed-Sternberg fue reportada con mayor frecuencia en los subtipos de celularidad mixta (40-70%) y depleción linfocitaria (50- 80%). Asimismo, los estudios incluidos evidenciaron variaciones geográficas significativas en la prevalencia de casos EBV positivos, observándose proporciones más elevadas en países en desarrollo (60-80%). De manera similar, se identificó una mayor frecuencia de positividad para EBV en grupos etarios extremos, particularmente en población pediátrica y en adultos mayores.

Tabla 2 Factores de riesgo asociados al linfoma de Hodgkin.

Categoría	Factor de riesgo	Descripción
1	Infección por virus Epstein-Barr	Asociada a alteraciones linfocitarias
2	Edad	Mayor incidencia en jóvenes y adultos mayores
3	Inmunosupresión	VIH u otras condiciones
4	Antecedentes familiares	Riesgo aumentado

Fuente: Organización Mundial de la Salud; Cancer.gov.

La tabla 3 evidencia que el desarrollo del linfoma de Hodgkin está influenciado por múltiples factores. Entre los más relevantes se encuentran la infección por el EBV, la edad, la inmunosupresión y los antecedentes familiares, lo que resalta la participación de factores infecciosos, inmunológicos y genéticos en la patogénesis de la enfermedad.



Hallazgos fisiopatológicos asociados a EBV.

Los estudios incluidos describieron de forma consistente la expresión de proteínas virales latentes del virus de Epstein-Barr, principalmente LMP1, LMP2A y EBNA1, en las células tumorales del linfoma de Hodgkin. Estos hallazgos se asociaron con la activación de diversas vías de señalización celular implicadas en la supervivencia celular, la proliferación tumoral y la evasión de la respuesta inmunitaria.

De manera concordante, varios estudios señalaron la interacción del virus con el microambiente tumoral, caracterizada por la modulación de citocinas y la infiltración de células inflamatorias, lo que se relaciona con la persistencia del clon tumoral y la progresión de la enfermedad.

Riesgo de sesgo y limitaciones metodológicas.

La evaluación global de los estudios incluidos evidenció un riesgo de sesgo variable, principalmente asociado al diseño retrospectivo de muchas investigaciones, a la heterogeneidad en los métodos de detección del virus de Epstein-Barr y a las diferencias en los criterios diagnósticos y de clasificación histológica empleados. Estas limitaciones metodológicas deben ser consideradas al interpretar los resultados de la presente revisión sistemática.

Implicaciones clínicas y pronósticas.

En relación con las implicaciones clínicas, los resultados mostraron que el estado EBV positivo se asoció con características clínicas diferenciadas según la edad y el contexto geográfico. En adultos mayores, varios estudios reportaron una tendencia hacia un pronóstico menos favorable, mientras que en adultos jóvenes la influencia del virus sobre la supervivencia mostró resultados variables

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática analiza de manera integral la evidencia disponible sobre la relación entre el linfoma de Hodgkin y el virus de Epstein-Barr (EBV), permitiendo interpretar los resultados obtenidos en base a lo fisiopatológico, lo clínico y lo epidemiológico descrito en



la literatura consultada. Los hallazgos muestran una relación constante entre la infección por el EBV y el desarrollo del linfoma de Hodgkin, especialmente con el tipo clásico, observación que coincide con lo reportado en múltiples investigaciones que mencionan al virus como un factor etiológico relevante en un gran número de casos.

Uno de los aspectos más discutidos en los estudios empleados para esta revisión es la detección del genoma del EBV en las células de Reed-Sternberg, particularmente en los subtipos de celularidad mixta y depleción linfocitaria. Este hallazgo resulta coherente con lo descrito por diversos autores, quienes reportan una mayor prevalencia de EBV positivo en regiones en desarrollo y en grupos etarios vulnerables como los niños y los adultos mayores. Estas diferencias geográficas y demográficas sugieren que los factores socioeconómicos, ambientales e inmunológicos influyen directamente en la interacción entre el virus y el huésped, reforzando la hipótesis de una etiopatogenia multifactorial del linfoma de Hodgkin.

Desde un punto de vista fisiopatológico, los resultados analizados muestran una clara implicación de proteínas virales latentes del EBV, como LMP1, LMP2A y EBNA1, en la activación de las vías de señalización celular clave, incluyendo NF- κ B, JAK/STAT y PI3K/AKT. Estas vías favorecen la proliferación celular, resistencia a la apoptosis y evasión de la respuesta inmune, lo que coincide con los mecanismos oncogénicos descritos en la literatura. La capacidad del EBV para ajustar el entorno del tumor mediante la secreción de citocinas y quimiocinas también juega un papel importante en cómo avanza la enfermedad, un punto que está respaldado por una gran cantidad de estudios experimentales y clínicos.

Cuando se trata de los resultados clínicos y pronóstico, los estudios revisados muestran una gran variedad de resultados, algunos autores mencionan que el estado de EBV positivo hace referencia a un peor pronóstico, de manera especial para las personas mayores, sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias significativas en las tasas de supervivencia, especialmente cuando se trata de adultos más jóvenes. Estas discrepancias pueden ser atribuidas a la variabilidad en los diseños metodológicos, el tamaño de muestras, los subtipos histopatológicos observados y los tratamientos aplicados. Esta variedad de resultados constituye una limitación importante en la evidencia disponible y por tanto hace difícil realizar un metaanálisis cuantitativo en la presente revisión.



No obstante, los resultados deben interpretarse con cautela debido a la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos. Las diferencias en los métodos de detección viral, criterios diagnósticos y diseños de investigación limitan la comparación directa entre los hallazgos. Asimismo, el predominio de estudios retrospectivos puede producir sesgos que afecten la estimación real del vínculo entre el EBV y el linfoma de Hodgkin.

Por último, esta revisión recalca la necesidad de continuar investigando la relación entre este tipo de linfoma y el virus de Epstein-Barr, de mayor manera en poblaciones subrepresentadas y mediante estudios prospectivos bien diseñados. Una mejor comprensión del vínculo entre ambas podría llegar a tener implicaciones importantes en el desarrollo de mejores estrategias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas personalizadas a cada paciente.

CONCLUSIONES

La evidencia científica analizada nos confirma que existe una relación significativa entre el linfoma de Hodgkin y el virus de Epstein-Barr, particularmente el linfoma Hodgkin de tipo clásico y en ciertos subtipos histológicos como la celularidad mixta y la depleción linfocitaria.

El virus de Epstein-Barr participa activamente en la fisiopatología del linfoma de Hodgkin mediante la expresión de proteínas virales latentes que activan vías de señalización celular involucradas en la proliferación tumoral, la inhibición de la apoptosis y la evasión de la respuesta inmune. Del mismo modo, la interacción del EBV con el microambiente tumoral genera un entorno inflamatorio que promueve la supervivencia de las células neoplásicas, lo que refuerza la importancia del virus en la progresión de la enfermedad.

Visto desde la epidemiología, la revisión nos confirma que la prevalencia del linfoma de Hodgkin asociado a EBV varía según la región geográfica y el grupo etario, siendo mayor en países en desarrollo y en poblaciones pediátricas y adultos mayores, lo que refleja la influencia de factores ambientales, inmunológicos y socioeconómicos en la relación virus-huésped.



El impacto del pronóstico del estado de EBV positivo es cambiante, por ende, va a depender del contexto clínico y demográfico de cada paciente. Aunque algunos estudios relacionan el EBV positivo con un pronóstico menos favorable, sobre todo en adultos mayores. No obstante, otros no muestran diferencias significativas en la supervivencia, reflejando la heterogeneidad de la evidencia disponible y con ello la necesidad de un enfoque individualizado en la evaluación clínica.

En conjunto, esta revisión sistemática permite concluir que la comprensión de la relación entre el linfoma de Hodgkin y el virus de Epstein-Barr resulta clave para profundizar en los distintos mecanismos biológicos de la enfermedad y mejorar la interpretación de su comportamiento clínico. La integración de los distintos aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos y pronósticos constituye una base sólida para orientar futuras investigaciones con objetivo de mejorar el abordaje diagnóstico e implementar abordajes terapéuticos personalizados y con ello se permita brindar un manejo efectivo del linfoma de Hodgkin.

En conclusión, la mejora en la comprensión de la relación entre el virus de Epstein-Barr y el linfoma de Hodgkin han permitido identificar variedad de oportunidades terapéuticas basadas en inmunoterapia y biomarcadores moleculares. Siendo así descubrimientos que respaldan la necesidad de continuar desarrollando investigaciones que favorezcan estrategias diagnósticas y terapéuticas centradas y personalizadas, aportando a una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society. ¿Qué es la enfermedad de Hodgkin? [Internet]. 2018 [citado 2025 nov 18]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/linfoma-hodgkin/acerca/que-es-enfermedad-de-hodgkin.html>
2. Rueda DA. Linfoma de Hodgkin [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2025 [citado 2025 nov 18]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-hodgkin?start=0>
3. Leonard JP. Linfoma de Hodgkin [Internet]. Manual MSD Versión para profesionales; 2024 [citado 2025 nov 19]. Disponible en:



<https://www.msmanuals.com/es/professional/hematologia-y-oncologia/linfomas/linfoma-de-hodgkin>.

4. MedlinePlus. Linfoma de Hodgkin [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2025 [citado 2025 nov 19]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000580.htm>
5. Botella R, Sanmartín O, Almenar S, Pujol RM, Sabater V, Palomar L, et al. Estudio de la asociación del virus de Epstein-Barr con los linfomas cutáneos de células T. *Actas Dermosifiliogr*. 1999;90(11).
6. American Cancer Society. Factores de riesgo del linfoma de Hodgkin [Internet]. 2018 [citado 2025 nov 19]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/linfoma-hodgkin/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>.
7. Tsoitridou E, Hatzipantelis E. Epstein- Barr Infection, Hodking's Lymphoma and the Inmune System: Insights into the Molecular Mechanisms Facilitating Inmune Evasion. *Cancers*. 2025; 17(9).
8. Vrzalikova K, Pugh , Mundo L, Murray. The contribution of ebv to the pathogenesis of classical hodgkin lymphoma. *Annals of Lymphoma*. 2021; 5.
9. Lorenzo CF. Nuevos Estudios Sobre el Linfoma de Hodgkin. *NPunto*. 2025; VIII(92).
10. Orejuela J, Bedoya M, Diaz D, Santiago V. Linfoma de Hodgkin Clásico: diferentes caras una misma identidad. *Medicina y Laboratorio*. 2023; 27(3).
11. Re D, Zander T, Diehl V, Wolf J. Genetic instability in Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*. 2002; 13.
12. Steidl C, Lee T, Farinha P, Han G, Nayar T, Delaney A, et al. Macrófagos asociados a tumores y supervivencia en el linfoma de Hodgkin clásico. *N Engl J Med*. ; XI.
13. Küppers , Engert A, Hansmann. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest*. 2012; 122(10).
14. Hoover K, Higginbotham K. Epstein-Barr Virus. *StatPearls*. 2023.
15. Toro A. Virus de Epstein-Barr: más que una mononucleosis infecciosa. *Medicina y Laboratorio*. 2023; 27(1).
16. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer*. 2008; 9.
17. Rickinson A, Young L. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(10).



18. Yu H, Robertson E. Epstein-Barr Virus History and Pathogenesis. VIRUSES. 2023; 15(714).
19. Karin P, Fernanda R. Asociación del virus de Epstein-Barr con el linfoma de Hodgkin: una revisión de literatura. Research, Society and Development. 2022.
20. Carbone A, Gloghini A. Epstein Barr Virus- Associated Hodgkin Lymphoma. National Library of Medicine. 2018; 10(6).
21. Bustos Villarreal MA, Jiménez Jiménez MJ, Chapi Chandi MM. Abordajes clínicos y retos terapéuticos en el linfoma de Hodgkin pediátrico en contextos hospitalarios complejos. Revista de Producción, Ciencias e Investigación. 2025; IX(60).
22. Pérez Zúñiga J, Aguilar Andrade C, Álvarez Vera J, Augusto Pacheco M. Linfoma de Hodgkin. Revista de Hematología. 2018; 20(2).
23. Vergara , Triantafilo N, Campbell J, García MJ, Rojas P, Sandoval V, et al. Análisis del manejo del linfoma de Hodgkin clásico durante 10 años en el Hospital Clínico Red Salud UC-Christus con énfasis en el uso del PET CT. Revista médica de Chile. 2023; 151(8).
24. Valdivieso DJC. Universidad Nacional Autónoma de México. [Online]; 2022. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/server/api/core/bitstreams/b44c220f-ddcc-4bba-b4e1-da2d3df36528/content>.
25. Social MdSPyA. Protocolo de Manejo de Linfoma de Hodgkin en Adultos. Gobierno de la República Dominicana: Salud Pública. 2024.
26. Damania B, Kenny SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr Virus: Biology and clinical disease. Cellpress. 2022.

Declaración de conflicto de interés

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Detallar la colaboración y contribución por autores en el manuscrito.

Los autores han participado en la construcción del documento en:

Conceptualización teórica: Deyna Flores, Vianka Delgado

Curación de datos: Deyna Flores, Melanie Santos

Análisis formal: Yuleidi Vera, Vianka Delgado



Investigación: Vianka Delgado, Deyna Flores, Melanie Santos, Yuleidi Vera

Metodología: Melanie Santos, Yuleidi Vera

Recursos: Yuleidi Vera, Deyna Flores

Software: Vianka Delgado, Melanie Santos

Validación: Deyna Flores, Yuleidi Vera, Melanie Santos, Vianka Delgado

Estilo y Redacción: Vianka Delgado

