

Identificación del Virus Epstein-Barr por Hibridación *in situ* en pacientes con Cáncer Gástrico que asisten al Instituto de Cancerología (Incan) de Guatemala

Identification of Epstein-Barr Virus by in situ Hybridization in Gastric Cancer patients attending the Cancer Institute (Incan) Guatemala

Karla J. Lange^{1*}, Marcos M. Siliézar², Nelly Y. López², Óscar F. Nave³, Vivian L. Matta¹

¹Escuela de Química Biológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala,

²Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología de Guatemala

³Departamento de Bioestadística, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: karlange@gmail.com

Recibido: 20 de febrero 2019 / Revisión: 16 de enero 2020 / Aceptado: 03 de marzo 2020

Resumen

El Virus Epstein Barr (EBV) está relacionado como agente oncogénico en el desarrollo del cáncer gástrico, atribuyéndosele el 10 % de los casos de esta neoplasia a nivel mundial. No existen estudios previos que identifiquen la presencia EBV en los pacientes con cáncer gástrico en Guatemala, por lo que en este estudio se evaluó por hibridación *in situ* la presencia del micro ARN EBER (*Epstein Barr –encoded RNAs*) de EBV en 71 pacientes con cáncer gástrico que asistieron al Instituto de Cancerología (Incan). Se determinó una prevalencia de 21.1 % (IC 95 % [10.9, 31.3]) (15 pacientes), mayor que la reportada en otros estudios latinoamericanos. Se determinó asociación significativa entre la expresión del EBER del EBV, y el género masculino OR = 4.9 (IC 95 % [1.4, 17.5]) $p < .05$. Los factores asociados fueron, el padecer diarrea OR 5.7 IC 95 % [1.5, 12.6] $p = .008$, y la detección del anticuerpos de *Helicobacter pylori* séricos, OR 7.2 (IC 95 % [1.1, 18.9]) $p = .03$. Aun cuando la mayoría de los pacientes que expresan el EBER de EBV desarrollaron cáncer gástrico del tipo difuso 66.67 % no existe asociación significativa $p = 0.13$ OR = 2.5 (IC 95 % [1.1, 8.2]).

Palabras claves: Cáncer gástrico, hibridación *in situ*, Virus Epstein Barr

Abstract

The Epstein Barr Virus (EBV) is related, as an oncogenic agent, in the development of gastric cancer, accounting for 10 % of the cases of this neoplasm worldwide. There are no previous studies that identify the presence of EBV in patients with gastric cancer in Guatemala, so in this study the presence of the EBER micro EBV of EBV was evaluated by *in situ* hybridization in 71 patients with gastric cancer who attended the Cancer Institute (Incan). A prevalence of 21.1% (95 % CI [10.9, 31.3]) was determined (15 patients), higher than that reported in other Latin American studies. A significant association was found between the EBER expression of EBV, and the male gender OR = 4.9 (95 % CI [1.4, 17.5]) $p < .05$. The associated factors were diarrhea OR 5.7 95 % (CI [1.5, 12.6]) $p = .008$, and detection of *Helicobacter pylori* serum antibodies, OR 7.2 95 % CI [1.1, 18.9] $p = .03$. Although the majority of patients expressing EBV EBER developed gastric cancer of the diffuse type 66.67% there is no significant association $p = 0.13$, OR = 2.5 (95 % CI [1.1, 8.2]).

Keywords: Gastric Cancer, *in situ* Hybridization, Epstein Barr Virusoma



Introducción

El virus de Epstein Barr (EBV) es un herpesvirus ubicuo, presente en el 90 % de la población mundial, adquirido principalmente por aerosoles. La edad en la que tiene lugar la infección primaria depende de las condiciones de desarrollo socioeconómico, así en las áreas de menor desarrollo ocurre en edades tempranas (menores de 3 a 16 años), en contraste con los países más desarrollados en los que más del 50 % de los casos se infectan entre la adolescencia y la adultez. Este virus puede cursar asintomático, cuando es adquirido en la infancia y adolescencia; desarrollar una fase sintomática con mononucleosis infecciosa o estar implicado en algunas neoplasias, como linfoma Hodgkin y cáncer gástrico (Medina-Ortega, López-Valencia, Mosqueira-Monje, Mora-Obando, & Dueñas-Cuéllar, 2016).

El cáncer gástrico se ubica dentro de los cinco principales tipos de cáncer a nivel mundial, con predominio en el sexo masculino. Según reportes del Instituto de Cancerología (Incan) en Guatemala, ocupa el tercer lugar en frecuencia en ambos géneros (Waldheim & Villeda, 2014) y su frecuencia ha aumentado de 1999 a 2013 con tasas que varían entre 15.9 a 18.7 x 100,000 habitantes (Matta & De León, 2015). Los principales factores de riesgo asociados a nivel mundial es la infección por *Helicobacter pylori*, a la que se atribuye más del 80 % de los casos y por el EBV, el cual a nivel mundial es responsable del 10 % de casos de este tipo de neoplasia (Thompson & Kurzrock, 2004).

EBV asociado a carcinoma gástrico es definido por la presencia de infección latente del virus en células neoplásicas (latencia I), con la expresión de varios genes, entre ellos el micro ARN EBER, el cual es abundante en las células infectadas por el virus en estado latente (arriba de 10^7 copias por célula). Estas moléculas están implicadas en el desarrollo de diferentes tipos de tumores de origen epitelial, linfoide y mesenquimal, así como en la alteración de las vías de señalización celular. Usando hibridización *in situ* para la detección de EBER, todas o por lo menos la mayoría de las células neoplásicas muestran una señal positiva. Por lo que la hibridización *in situ* de EBER ha sido usada como método estándar de oro para identificar a EBV asociado a carcinoma gástrico. Factores étnicos y ambientales han sido implicados en la variabilidad de las frecuencias, pero hasta la fecha no han sido conclusivos. La frecuencia varía del 15 % en Chile, 9.9 % para Estados Unidos, 9.2 % para Europa y 8.3 % para Asia. Un estudio de meta análisis reportó en 2011, una incidencia

anual de cáncer gástrico asociado a EBV alrededor del mundo de 900,000 casos, con 70,000 a 80,000 nuevos casos cada año (Young & Rickinson, 2004; Fukayama & Ushiku, 2011).

Las características clínicas del cáncer gástrico asociado a EBV incluyen predominio del género masculino y un mayor número de casos en edad juvenil. Frecuentemente se asocia por endoscopía con tumores ulcerados acompañados de daño en la pared gástrica. Muestra un bajo grado de nódulos linfáticos implicados, especialmente durante los estadios tempranos de ubicación en la submucosa. La incidencia de múltiples carcinomas parece ser mayor en cáncer gástrico asociado a EBV (Fukayama & Ushiku, 2011).

Al investigar la relación entre *H. pylori* y EBV en enfermedad gastrointestinal, Shukla y colaboradores (2011), determinaron que la presencia de ambos agentes fue más alta en pacientes con cáncer gástrico y úlcera péptica que en los pacientes que presentaban dispepsia no ulcerosa. No se encontró diferencia significativa en pacientes con cáncer gástrico y la presencia de EBV, por lo que se sugiere un posible papel de *H. pylori* en modular la conversión de EBV de su estadio latente al lítico y con ello favorecer el desarrollo de cáncer gástrico.

Es por ello que en este estudio se evaluó la presencia del EBER del VEB por hibridización *in situ* en biopsias de pacientes diagnosticados con cáncer gástrico, previo consentimiento informado y ficha epidemiológica, para identificar a este virus como agente etiológico de cáncer gástrico y se estableció la característica histológica asociada al tipo de cáncer desarrollado. No existen estudios previos en el país que analicen a este microorganismo como agente causal de cáncer gástrico, por lo cual es necesario establecer la importancia de evaluarlo dentro del protocolo de diagnóstico en los pacientes con esta neoplasia (Camargo et al., 2011).

Materiales y métodos

Se evaluaron las biopsias gástricas de 71 pacientes adultos con diagnóstico de cáncer gástrico que asistieron al Incan, durante los años 2017 y 2018. Los pacientes de este estudio, fueron parte del Proyecto de Investigación Asociación entre las infecciones por *H. pylori* y Epstein Barr y la presencia de Cáncer Gástrico en pacientes que acuden al Incan (FODECYT 11-2017), el cual fue aprobado por el Comité de Bioética en Investigación en Salud de la Universidad de San Carlos de Guatemala. El cálculo de la muestra se realizó

con el programa OpenEpi, versión 3.1. Los criterios de inclusión considerados fueron ser mayor de edad, con diagnóstico de cáncer gástrico y aceptar por consentimiento informado participar en el estudio. Los datos clínicos y patológicos se obtuvieron al analizar las historias clínicas. Las biopsias gástricas embebidas en parafina obtenidas por endoscopia se montaron en láminas Superfrost plus® con carga positiva, en las que se realizó el proceso de hibridización *in situ*. Se siguieron las instrucciones del fabricante para procesar biopsias embebidas en parafina al utilizar el kit Epstein Barr Virus (EBER) (BioCare®) y la sonda complementaria a los transcritos ARN de EBER (RISH). Como control positivo se utilizó biopsias de linfoma Hodgkin. Previamente los tejidos se desparafinaron, hidrataron y se sometieron a pretratamiento con proteinasa K por 1 min a temperatura ambiente, se utilizó el recuperador DIVA (BioCare®) a 90°C por 15 min. Se adicionó suficiente cantidad de sonda RISH® que cubrió el tejido e incubó 1 hora a 55°C en cámara húmeda y luego se agregó el cromógeno durante 15 min. La contraindicación se realizó con hematoxilina. El diagnóstico de *H. pylori* se realizó por dos métodos, el histológico, que se basó en la observación de esta bacteria en biopsias gástricas teñidas con hematoxilina-eosina y el diagnóstico serológico de laboratorio, en el que se identificaron los anticuerpos IgG e IgA contra *Helicobacter pylori* por un inmunoensayo lineal que utiliza antígenos recombinantes, RecomLine® de Mikrogen Diagnostik®.

Procesamiento y análisis de información

Se determinó la prevalencia por medio de Excel para realizar el análisis descriptivo. Se realizó análisis univariado con cálculo de frecuencias y análisis de ji cuadrado a las variables cualitativas por medio del programa Epidat 3.1, intervalo de confianza de 95 %, con un nivel de significancia de 0.05.

Para establecer las razones de oportunidad, se realizó un análisis bivariado por medio de estimación de Odds Ratio (OR) de prevalencia con sus respectivos intervalos de confianza, por medio del programa Epidat 3.1, con un nivel de significancia de 0.05.

Resultados

De las 71 biopsias gástricas analizadas, de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico que asistieron al

Incan se identificó en 15 (21.1%) (IC 95 % [10.9-31.3 %]) de ellas la presencia del EBER del EBV por hibridización *in situ*.

La población analizada estuvo conformada por 37 (52.1 %) hombres y 34 (47.9 %) mujeres; al analizar al grupo con presencia del EBER del EBV es notorio el predominio del género masculino 11/15 (73.3%), con una mayor posibilidad de ocurrencia en este género, según OR 4.9 (IC 95 % [1.4, 17.5]) y significancia estadística $p < .05$. Por el contrario, en los pacientes que presentaron cáncer gástrico, pero fueron negativos al EBER del EBV hubo predominio del género femenino 30/56 (53.6 %) (Tabla 1). Lo cual contrasta con el predominio del género femenino 30/56 (53.6 %) en los pacientes que presentaron cáncer gástrico y fueron negativos al EBER de EBV (Tabla 1).

El rango etario estuvo comprendido entre 31 a 84 años. La frecuencia de pacientes con cáncer gástrico aumentó con la edad, de tal forma que, el 59 % fueron pacientes mayores de 56 años. Similar patrón se observó en los pacientes con la presencia de EBER, ya que fue identificado en 10 casos (66.7 %) en personas mayores de 56 años, pero sin diferencia con el grupo negativo. Tampoco se identificó diferencia significativa con el estado civil, escolaridad, ocupación, ni con el lugar de procedencia (Tabla 1).

De los datos clínicos analizados, los únicos con asociación significativa con la presencia de EBER de EBV fueron la diarrea OR 5.7 (IC 95 % [1.4, 12.6]), $p = .008$ y la infección por *H. pylori* diagnosticada por examen de laboratorio OR 4.5 (IC 95 % [0.75, 15.1]) $p = .03$ (Tabla 2).

De los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico y presencia de EBV, 4 (26.7 %) tienen familiares con historial de cáncer gástrico. Mientras que, en los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico sin evidencia de infección por EBV, esta frecuencia fue de 6 (10.7 %), refiriendo que dichos familiares eran los progenitores en la mayoría de los casos, sin diferencia entre grupos (Tabla 2).

En lo que respecta al diagnóstico de *H. pylori* por biopsia, 50 de los 71 pacientes tuvieron el reporte del análisis de este microorganismo en su boleta de resultados. De los 15 pacientes con presencia del ARN EBER de EBV se diagnosticó por microscopia en la biopsia, co-infección con *H. pylori* en 4 (26.7 %), en contraste con los 56 pacientes sin presencia del EBER de EBV, en quienes se evaluó en 35 biopsias y se informó la presencia de *H. pylori* en únicamente 5 de ellos (14.29 %) (Tabla 2).

Según la clasificación de Lauren, el cáncer gástrico se puede clasificar como difuso, intestinal o mixto.

Tabla 1

Frecuencia del EBER del Virus Epstein Barr según variables sociodemográficas en pacientes con cáncer gástrico que asisten al Instituto Nacional de Cancerología (N=71)

Variables sociodemográficas	Presencia de EBER de EBV		Ausencia de EBER de EBV		p
	n	(%)	n	(%)	
Género					0.02
• Masculino	11	73.33	26	46.43	
• Femenino	4	26.66	30	53.57	
Edad (años)					0.08
• 31-35	1	6.67	2	3.57	
• 36-40	1	6.67	2	3.57	
• 41-45	1	6.67	2	3.57	
• 46-50	1	6.67	9	16.07	
• 51-55	1	6.67	6	10.71	
• 56-60	3	20.00	5	8.93	
• 61-65	2	13.33	26	46.43	
• > 65	5	33.33	4	7.14	
Estado civil					0.93
• Casado/Unido	12	80	43	76.78	
• Soltero/Viudo	3	20	13	23.22	
Escolaridad					0.72
• Ninguna	3	20.00	17	30.36	
• Primaria	7	46.66	29	51.79	
• Secundaria	2	13.33	3	5.36	
• Diversificado	2	13.33	5	8.93	
• Universitario	1	6.67	2	3.57	
Ocupación					0.30
• profesional	1	6.67	1	1.78	
• comerciante	6	40.00	13	23.21	
• empleado	2	13.33	3	5.36	
• ama de casa	4	26.67	24	42.86	
• otros*	2	13.33	15	26.79	
Lugar de procedencia					0.25
• metropolitana	5	33.33	15	26.79	
• oriente	4	26.67	14	25.00	
• occidente	2	13.33	13	23.21	
• central	2	13.33	12	21.42	
• norte	2	13.33	2	3.57	

Nota. *otros: incluye maestro, agricultor, albañil, desempleado

Tabla 2

Frecuencia del ARN EBER del Virus Epstein Barr según signos y síntomas de pacientes con cáncer gástrico que asisten al Instituto Nacional de Cancerología (N=71)

Signos y síntomas	Presencia de EBER de EBV		Ausencia de EBER de EBV		p	OR [IC 95 %]
	n	(%)	n	(%)		
Disminución de peso					0.08	8.71 [0.49-15.59]
• Sí	15	100	44	78.57		
• No / No refiere			12	21.43		
Gases					0.43	1.65 [0.46-5.85]
• Sí	11	73.3	35	62.50		
• No / No refiere	4	26.7	21	37.50		
Vómitos					0.25	2.06 [0.58-7.28]
• Sí	11	73.3	32	57.14		
• No / No refiere	4	26.7	24	42.86		
Diarrea					0.008	5.74 [1.45-12.64]*
• Sí	12	80.0	23	41.07		
• No / No refiere	3	20.0	33	58.93		
Dolor de estómago					0.12	5.43 [0.29-99.62]
• Sí	15	100.0	48	85.71		
• No / No refiere			8	14.29		
Acidez estomacal					0.40	1.95 [0.39-9.85]
• Sí	13	86.67	43	76.79		
• No / No refiere	2	13.33	13	23.21		
Diagnóstico de laboratorio <i>H. pylori</i>					0.03	4.53 [0.75-15.11]*
• Sí	14	93.33	24	66.07		
• No	1	6.67	11	33.93		
Diagnóstico por biopsia <i>H. pylori</i>					0.28	2.16 [0.52-8.96]
• Sí	4	26.67	5	14.29		
• No	11	73.33	30	85.71		
Familiar con cáncer gástrico					0.09	3.03 [0.73-12.58]
• Sí	4	26.67	6	10.71		
• No / No refiere	11	73.33	50	89.29		
Tabaquismo					0.50	1.56 [0.27-9.02]
• Sí	2	13.33	5	8.93		
• No / No refiere	13	86.67	51	91.07		

Nota. * n=50

En los 15 pacientes que por hibridación *in situ* se identificó la presencia del EBER del EBV, 10 (66.7 %) se clasificaron como cáncer difuso. En contraste, en los pacientes con cáncer gástrico sin presencia de EBV el tipo de cáncer que predominó fue el intestinal con 31 casos (55.4 %), pero sin asociación significativa $p = 0.13$, OR 2.5 (IC 95 % [1.0, 8.2]) (Tabla 3).

Discusión

El cáncer gástrico es la cuarta causa más común de cáncer y la tercera causa de mortalidad asociada al cáncer, está relacionado con el 6.8 % del total de casos de cáncer y el 8.8 % de muertes asociadas a cáncer alrededor del mundo. *H. pylori* es el principal agente carcinogénico asociado a la etiología de esta neoplasia, sin embargo, estudios han demostrado que al existir co-infección con EBV el riesgo se incrementa (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2018).

En este estudio, se estimó una prevalencia de 21.1 % (IC 95 % [10.9, 31.3]), de EBV en biopsias de pacientes con cáncer gástrico diagnosticados en el Instituto de Cancerología Incan, mediante la detección por hibridación *in situ* del EBER expresado por este virus, la cual es mayor a la reportada en otros países. A nivel mundial se asocia la infección del EBV en 1.7-20.7 % pacientes con cáncer gástrico, la menor frecuencia reportada es en Reino Unido, mientras que la más alta es en Taiwán, en donde hay también una alta incidencia de linfopitelioma nasofaríngeo asociado a EBV. A nivel latinoamericano, en Brasil ha reportado una prevalencia de 11.2 %, Colombia, 13 %, Chile 16.8%. Lo cual indica que Guatemala presenta una prevalencia más alta en relación con los estudios alrededor del mundo (Herrera-Goepfert et al., 2005; Shyam & Hem, 2016).

De forma similar, existen otras neoplasias en las que EBV está presente, como el linfoma T o NK nasal, el cual es altamente dependiente de la localización geográfica, con mayor incidencia en Asia y países latinoamericanos como México, Guatemala y Perú. En los que las poblaciones amerindias parecen tener una relación genética con las poblaciones asiáticas, que pueden haber migrado a través de la vía Aleutiana. Por lo que, analizar características genotípicas de la población y filogenéticas del EBV, pueden contribuir a identificar la relación geográfica que existe entre la mayor prevalencia de las neoplasias asociadas a EBV en estas regiones (van den Rijn et al., 1997; Park & Ko, 2014; Vilcahuamán, Moisés, Sánchez, & Carbajal, 2009).

Varios estudios reportan la mayor presencia del EBV en pacientes con cáncer gástrico del género masculino, así Nishikawa y colaboradores (2014) señalan que la incidencia de este virus en pacientes con cáncer gástrico varía de 11% en hombres a 6% en mujeres. En Portugal la relación hombre: mujer es de 8:1, con significancia estadística ($p = .04$). Muy diferente a la reportada en México, que es de 1.2:1. En este estudio, el 73.3 % de hombres presentó resultado positivo para la expresión de EBER del EBV, con una relación hombre: mujer de 2.7:1 lo cual señala un predominio en el género masculino, similar a la reportada en el resto del mundo (Nogueira et al., 2017).

Además, se está evaluando la hipótesis que la exposición continua al efecto de estrógenos ya sea de origen ovárico o exógeno pueden disminuir el riesgo de cáncer gástrico, por lo que se ha propuesto que las hormonas sexuales femeninas tienen un papel protector para esta neoplasia, lo cual se refleja en que en la mayoría de poblaciones ya sea con alta o baja incidencia de cáncer gástrico, la incidencia promedio en hombres es aproximadamente el doble que en mujeres, situación

Tabla 3

Frecuencia del ARN EBER del Virus Epstein Barr según características histológicas de las lesiones neoplásicas en pacientes cáncer gástrico que asisten al Instituto Nacional de Cancerología (N=71)

Tipo de cáncer gástrico	Presencia de EBER de EBV		Ausencia de EBER de EBV		p	OR (IC 95%)
	n	(%)	n	(%)		
Difuso	10	66.67	25	44.64	0.13	2.48 (1.05-8.20)
Intestinal	5	33.33	31	55.36		

similar a lo que ocurre en el cáncer gástrico asociado a la expresión del EBER de EBV, pero sin estudios concluyentes al respecto (Constanza et al., 2012).

Se ha identificado mayor riesgo de expresar EBV asociado a cáncer gástrico en pacientes mayores de 50 años, con mayor prevalencia en el grupo de 50-68 años. En este estudio el cáncer gástrico en general, y con expresión de EBER de EBV en particular fue más prevalente en hombres mayores de 55 años. Similar a lo reportado por varios estudios en los que el cáncer gástrico predomina en población masculina mayor de 50 años, asociando este predominio no sólo a predisposición genética, sino a exposición a agentes oxidantes que en el caso de EBV pueden reactivar la infección, así como incrementar el daño celular (Herrera-Goepfert et al., 2005; Jácome et al., 2016).

Con referencia a la escolaridad y la ocupación de los pacientes, no se identificó una asociación con significancia estadística entre el nivel de escolaridad y la ocupación de los pacientes. Sin embargo, es importante resaltar que en la mayoría de la población analizada su escolaridad era nula (20.0 %) o llegaba hasta la primaria (46.7 %), sin diferencia significativa entre grupos ($p = .72$), lo cual puede estar relacionado con el ingreso socioeconómico y por tanto con el riesgo de desarrollo de esta neoplasia. Se ha demostrado que el cáncer gástrico es más prevalente en los países con menor desarrollo económico, hábitos higiénicos deficientes, menor nivel educativo y actividad ocupacional con menores ingresos económicos, lo cual supone una mayor exposición a agentes patógenos y almacenaje de alimentos sin refrigeración. Inclusive en un estudio de casos y controles en Holanda, determinaron asociación entre la presencia de cáncer gástrico e ingresos económicos bajos, baja escolaridad y ocupación laboral técnica o que incluye trabajo físico fuerte como agricultores, albañiles entre otros (van Loon, Goldbohm, & van den Brandt, 1997; Martel & Forman, 2013; Power, Hypponen, & Smith, 2005).

El lugar de procedencia de los pacientes es principalmente la región metropolitana con 33.3 % de los casos de cáncer gástrico y presencia de EBER de EBV, seguido de la región oriente (26.7 %) sin diferencia significativa. En el año 2011 la residencia del 35.6 % de los nuevos pacientes atendidos en el Incan provenían del departamento de Guatemala (región metropolitana), lo cual concuerda con los datos de este estudio y se relaciona con la ubicación de este centro de atención que favorece la movilidad de los habitantes del área metropolitana. Sin embargo, es necesario realizar es-

tudios que incluyan de manera homogénea a pacientes de todo el país a fin de poder llegar a una conclusión sobre la región geográfica y la prevalencia de este virus (Waldheim & Villeda, 2011).

Al evaluar los signos y síntomas clínicos se identificó que, el diagnóstico previo por laboratorio de *H. pylori* representa una Odds Ratio de 4.5 a desarrollar cáncer gástrico y presencia de EBER de EBV. En Taiwán, identificaron de manera similar la coinfección con EBV y *H. pylori*, e indicaron que la multiplicidad de agentes oncogénicos ocasiona distintos patrones clínicopatológicos y genéticos (Shukla et al., 2011).

Por otro lado, el 80% de los pacientes con expresión del EBER de EBV refirieron la presencia de diarrea, con asociación de ambos factores OR = 5.7 (IC 95 % [1.4, 12.6]). Sin embargo, la presencia de diarrea junto con otros síntomas como embotamiento, eructos, reflujo y estreñimiento son referidos como inespecíficos para los pacientes con cáncer gástrico en general y se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal (Paraskevas & Dimitroulopoulos, 2005).

Al analizar los factores de riesgo, el 26.7 % de los pacientes con cáncer gástrico y expresión de EBER del EBV refirieron que alguno de los progenitores había padecido de cáncer gástrico, frecuencia mayor a la reportada por otros autores quienes determinaron que 8% de casos de cáncer de estómago se relacionan con componentes familiares (Martel & Forman, 2013).

Se ha identificado que la presencia de EBER de EBV es más prevalente en pacientes fumadores regulares. Fumar es una causa de cáncer gástrico, pero actúa como un factor de riesgo moderado ocasionando un riesgo estimado de 1.62 (1.5-1.7) en hombres fumadores y 1.2 (1.0-1.4) en mujeres fumadoras. Por otro lado, se ha demostrado que el riesgo a desarrollar cáncer gástrico aumenta con el número de cigarrillos que se consumen al día y los años en que se ha fumado, sin embargo, el riesgo de esta neoplasia es menor en fumadores cotidianos que en aquellos que consumen cigarrillos ocasionalmente. En este estudio únicamente 13.3 % de los pacientes con identificación de EBV en las células neoplásicas de la biopsia gástrica refirieron que fuman, aunque no se registró la frecuencia ni el número de cigarrillos que consumen al día, por lo que sería necesario evaluar con más detalle este factor antes de emitir una conclusión (Koshiol et al., 2007; Martel & Froman, 2013; Sampieri & Mora, 2014).

Para este estudio, no se estableció asociación significativa entre el tipo de cáncer desarrollado y la presencia del EBER del EBV, $p = .13$. Sin embargo,

en otros estudios se ha identificado la asociación entre la infección por *H. pylori* y el cáncer gástrico de tipo intestinal, mientras que el tipo difuso está asociado con la infección por el EBV (Sampieri & Mora, 2014).

La prevalencia del EBV en biopsias de pacientes con cáncer gástrico diagnosticadas en el Incan fue de 21.1 % (IC 95 % [10.9, 31.3]), mayor a la reportada en otros estudios en Latinoamérica, por lo que es importante evaluar a nivel nacional la prevalencia en la expresión del EBER del EBV en pacientes con cáncer gástrico y asociar variables étnicas y ambientales en la población. La principal limitación del estudio fue el tamaño de la muestra.

Agradecimientos

Esta investigación fue cofinanciada por DIGI-USAC (2017), por el fondo de ayuda a tesis de postgrado. Además, se agradece la participación del Departamento de Patología del Instituto de Oncología (Incan), en cuyas instalaciones se procesaron y analizaron las muestras.

Referencias

- Camargo, M. C., Murphy, G., Koriyama, C., Pfeiffer, R. M., Kim, W. H., Herrera-Goepfert, R., ... Akiba, S. (2011). Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: An international pooled analysis. *British journal of cancer*, *105*(1), 38-43. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.215>.
- Constanza, M., Goto, Y., Zabaleta, J., Morgan, D., Correa, P., & Rabkin, C. (2012). Sex hormones, hormonal interventions and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers Preview*, *21*(1), 20-38. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0834>
- Fukayama, M., & Ushiku, T. (2011). Epstein Barr virus associated gastric carcinoma. *Pathology Research and Practice*, *207*(9), 529-537. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2011.07.004>
- Herrera-Goepfert, R., Akiba, S., Koriyama, C., Ding, S., Reyes, E., Itoh, T., ... Eizuru, Y. (2005). Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: Evidence of age-dependence among a Mexican population. *World Journal of Gastroenterology*, *11*(39), 6096-6103. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i39.6096>
- Jácome, A. A., Melo, E. I., Kazzi, A., Freitas, G., Cavalheiro, D., Mara, M., dos Santos, J. S., (2016). Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: A distinct molecular subtype of the disease? *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, *49*(2), 150-157. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0270-2015>.
- Koshiol, J., Qiao, Y. L., Mark, S. D., Dawsey, S. M., Abnet, C. C., Kamangar, F., ... Taylor, P. R. (2007). Epstein-Barr virus serology and gastric cancer incidence and survival. *British Journal of Cancer*, *97*(11), 1567-1569. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604063>
- Martel de, C., & Forman, D. (2013). Gastric cancer. Epidemiology and risk factors. *Gastroenterology Clinics of North America*, *42*(2), 219-240. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.003>
- Matta, V., & De León, J. (2015). Caracterización del cáncer gástrico en Guatemala. *Revista Científica*, *25*(2), 9-20.
- Medina-Ortega, A., López -Valencia, D., Mosquera-Monje, S., Mora-Obando, D., & Dueñas-Cuéllar, R. (2016). Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. *Iatreia*, *30*(2), 131-145. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v30n2a03>.
- Nishikawa, J., Yoshiyama, H., Iizasa, H., Kanehiro, Y., Nakamura, M., Nishimura, J., ... Sakaida, I. (2014). Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Cancers*, *6*(4), 2259-2274. <https://doi.org/10.3390/cancers6042259>
- Nogueira, C., Mota, M., Gradiz, R., Cipriano, M. A., Caramelo, F., Cruz, H., ... Leitão, M. (2017). Prevalence and characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas in Portugal. *Infectious Agents and Cancer*, *12*(41), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s13027-017-0151-8>
- Organización Mundial de la Salud. (12 de septiembre de 2018). Cáncer. Recuperado de <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Paraskevas, E., & Dimitroulopoulos, D. (2005). Epstein-Barr virus infection and gastrointestinal diseases. *Annals of Gastroenterology*, *18*(4), 386-390.
- Park, S., & Ko, Y. H. (2014). Epstein-Barr virus-

- associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorders. *Journal of Dermatology*, 41, 29-39. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12322>
- Power, C., Hypponen, E., & Smith, G. (2005). Socioeconomic position in childhood and early adult life and risk of mortality. *American Journal of Public Health*, 95(8), 1396-1402. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.047340>
- Sampieri, C., & Mora, M. (2014). Gastric cancer research in Mexico: A public health priority. *World Journal of Gastroenterology*, 20(16), 4491-4502. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4491>
- Shukla, S. K., Prasad, K. N., Tripathi, A., Singh, A., Saxena, A., Chand, U., ... Husain, N. (2011). Epstein-Barr virus DNA load and its association with *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal diseases. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 15(6), 583-590.
- Shyam, S., & Hem, C. (2017). Status of Epstein-Barr Virus coinfection with *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Journal of Oncology*, 2017, 356264. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/345626>
- Thompson, M., & Kurzrock, R. (2004). Epstein-Barr virus and cancer. *Clinical Cancer Research*, 10(3), 803-821. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-0670-3>
- van den Rijn, M., Bhargava, V., Molina-Kirsch, H., Carlos-Bregni, R., Warnke, R. Cleary, M. & Kamel, O. (1997). Extranodal head and neck lymphoma in Guatemala: High frequency of Epstein Barr virus-associated sinonasal lymphomas. *Human Pathology*, 28(7), 834-839. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(97\)90bb158-1](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(97)90bb158-1)
- van Loon, A., Goldbohm, R. A., & van den Brandt, P. A. (1998). Socioeconomic status and stomach cancer incidence in men: Results from the Netherlands Cohort Study. *Journal of Epidemiology of Community Health*, 52(3), 166-171. <https://doi.org/10.1136/jech.52.3.166>
- Vilcahuamán, V., Moises, C., Sánchez, G., & Carbajal, D. (2009). Linfoma T/NK nasal fenotipo T citotóxico. *Folia Dermatológica de Perú*, 20(3), 141-147.
- Waldheim, C., & Villeda, M. (2014). Registro Hospitalario del Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S." *Revista Médica Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala*, 151, 8-14.
- Young, L., & Rickinson, A. (2004). Epstein-Barr virus. 40 years on. *Nature Reviews Cancer*, 4(10), 757-769. <https://doi.org/10.1038/nrc1452>