



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIDAD DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
MAESTRÍA EN CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL



TESIS DE POSGRADO TITULADA:

“CARACTERIZACIÓN DE LINFOMAS NO HODGKIN DE CÉLULAS T NATURAL KILLER TIPO NASAL Y SU RELACIÓN CON EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR EN PACIENTES DEL HOSPITAL ROOSEVELT EN EL PERÍODO 2017- 2023.”

ASESORES DE ESTUDIO

DR. JAIME ENRIQUE MATTA RIOS
ASESOR TÉCNICO

DR. BIENVENIDO ARGUETA HERNANDEZ
ASESOR METODOLÓGICO

PRESENTADO POR:

JUAN JOSE GUIFARRO SIERRA

PREVIO A LA OBTENCIÓN DE TÍTULO EN:

MAESTRÍA EN CIRUGÍA ORAL MAXILOFACIAL

Resumen

“CARACTERIZACIÓN DE LINFOMAS NO HODGKIN DE CÉLULAS T NATURAL KILLER TIPO NASAL Y SU RELACIÓN CON EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR EN PACIENTES DEL HOSPITAL ROOSEVELT 2017- 2023.”

Los linfomas de células T natural Killer son neoplasia maligna poco frecuente dentro de los linfomas no Hodgkin. Hay muchos antecedentes que se refieren a ciudad de Guatemala como uno de los países con mayor prevalencia de esta patología, tomando en cuenta estos antecedentes se tomó un rango de 2-8 % como porcentaje en cuanto a la prevalencia. **Objetivo:** caracterizar los linfomas de células T natural Killer tipo nasal y determinar si hay una relación con el virus de Epstein-Barr. **La metodología** fue con un estudio tipo retrospectivo y transversal, con un método observacional descriptivo; con un enfoque cuantitativo. **Resultados.** La muestra fueron todos aquellos expedientes de pacientes del departamento de estomatología y hematológica que, de un total de 4,547,227 pacientes, reportaron un diagnóstico de linfoma no Hodgkin. Se utilizó un instrumento de investigación para extraer datos de expedientes de los pacientes del Hospital Roosevelt, que cumplieran con los criterios de selección. De acuerdo a los hallazgos encontrados, se presentaron 36 pacientes nuevos con este diagnóstico de linfoma de células TNK tipo nasal, siendo el 15.8 %. En cuanto a la afectación por sexo tuvo una mayor afectación del sexo masculino, de los 36 pacientes que presentaron diagnóstico de linfomas de células T natural Killer tipo nasal el 61.1% fueron del sexo masculino y el 38% fueron del sexo femenino. De acuerdo a la agrupación de rango de edad, el que mayor presentó afectación fueron los de rango edad de 56 y más años con 18 casos de los 36 pacientes que corresponde al 50%. Con el fin de establecer una caracterización de esta neoplasia, se evaluaron cada una de las manifestaciones clínicas del paciente con esta patología, siendo la metástasis a órganos que más se presentó en estos pacientes con un 83.2%, esto seguido de una lesión en el paladar con un 69.3% de los pacientes. De igual manera en las evaluaciones clínicas. Se determinó que los pacientes con esta patología su sintomatología inicial fue la de congestión nasal con 44.4%. **Conclusiones:** tomando en cuenta la base importante en este estudio, es que no se encontró una significancia estadística en cuanto la relación con el virus de Epstein-Barr y linfoma de células TNK tipo nasal, tomando en cuenta los resultados de valor p tanto en sexo $p=0.57$ como en rango de edad $p=0.51$. sin embargo, siempre mostrando una significancia clínica, ya que de los 36 pacientes tanto en rango de edad como en sexo presentaron un 44.4% si positividad a este virus. Por otra parte, la caracterización del linfoma de células T/NK tipo nasal ayudará a mejorar los diagnósticos y tratamientos de los pacientes, de estos dos puntos nace la recomendación que de acuerdo a los resultados de esta investigación se pueda implementar un protocolo de atención a estos pacientes que presentan este tipo de linfoma. Para mejorar su supervivencia ya que los pacientes que lo presentan tienen un diagnóstico reservado o malo.

Palabras claves: Células T Natural Killer, Guatemala, Hospital Roosevelt, Linfomas No Hodgkin, Nasal, Virus de Epstein-Barr.

Abstract

“CHARACTERIZATION OF NON-HODGKIN LYMPHOMAS OF NATURAL T CELL KILLER NASAL TYPE AND ITS RELATIONSHIP WITH THE EPSTEIN-BARR VIRUS IN PATIENTS OF THE ROOSEVELT HOSPITAL 2017- 2023.”

Natural Killer T cell lymphomas are a rare malignant neoplasm within non-Hodgkin lymphomas. There are many antecedents that refer to Guatemala City as one of the countries with the highest prevalence of this pathology, taking into account this antecedents, a range of 2-8% was taken as a percentage in terms of prevalence. **Objective:** to characterize nasal-type natural killer T-cell lymphomas and determine if there is a relationship with the Epstein-Barr virus. **The methodology** was a retrospective and cross-sectional study, with a descriptive observational method; with a quantitative approach. **Results.** The sample was all those patient records from the stomatology and hematoncology department who, out of a total of 4,547,227 patients, reported a diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. A research instrument was used to extract data from records of patients at Roosevelt Hospital who met the selection criteria. According to the findings, 36 new patients were presented with this diagnosis of nasal TNK cell lymphoma, making up 15.8%. Regarding the involvement by sex, a greater involvement of the male sex, of the 36 patients who presented a diagnosis of nasal-type natural Killer T-cell lymphomas, 61.1% were male and 38% were female. According to the age range grouping, those with the greatest involvement were those in the age range of 56 and older with 18 cases of the 36 patients, which corresponds to 50%. In order to establish a characterization of this neoplasia, each of the clinical manifestations of the patient with this pathology were evaluated, with metastasis to organs that occurred most in these patients with 83.2%, followed by a lesion in the palate. with 69.3% of patients. Likewise in clinical evaluations. It was determined that patients with this pathology had initial symptoms of nasal congestion with 44.4%. **Conclusions:** taking into account the important basis in this study, it is that no statistical significance was found regarding the relationship with the Epstein-Barr virus and nasal type TNK cell lymphoma, taking into account the p value results in both sex $p=0.57$ as in age range $p=0.51$. However, always showing clinical significance, since of the 36 patients, both in age range and sex, 44.4% were positive for this virus. On the other hand, the characterization of nasal T/NK cell lymphoma will help to improve the diagnoses and treatments of patients. From these two points arises the recommendation that, according to the results of this research, a care protocol can be implemented. these patients who present this type of lymphoma. To improve their survival since patients who present it have a reserved or bad diagnosis.

Keywords: *Natural Killer T cells, Guatemala, Roosevelt Hospital, Non-Hodgkin Lymphomas, Nasal, Epstein-Barr Virus.*

ÍNDICE DE CONTENIDO

CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	1
1.1 Introducción	1
1.2 Antecedentes de la investigación	1
1.3 Justificación	5
1.4 Planteamiento del problema	6
1.5 Objetivos de la investigación	7
1.5.1 Objetivo general.....	7
1.5.2 Objetivos específicos	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1 Linfomas no Hodgkin.....	8
2.1.1 Clasificación de linfomas no Hodgkin.....	9
2.2 Linfomas de células t natural killer tipo nasal	10
2.3 Epidemiología	12
2.4 Etiología	14
2.4.1 Virus de Epstein-Barr (EBV)	14
2.4.2 Estilo de vida y factores ambientales	16
2.4.3 Trastornos autoinmunes.	16
2.5 Manifestaciones clínicas	17
2.6 Diagnóstico	18
2.7 Tratamiento.....	20
2.7.1 Tratamiento de VIPD + RT.....	21
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS	22
CAPÍTULO IV. METODOLOGÍA Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	23
4.1 Tipo de estudio	23
4.2 Enfoque, alcance y método	23
4.3 Población y muestra.....	24
4.3.1 Universo o población del estudio.....	24
4.3.2 Tamaño de la muestra	24
4.4 Unidad de análisis	24

4.5	Criterios de selección del estudio.....	24
4.6	Operacionalización de variables.....	26
4.7	Procedimientos para la recolección de información.....	29
4.7.1	Selección de muestra.....	29
4.7.2	Agrupación de pacientes.....	29
4.7.3	Análisis de datos.....	30
4.8	Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación.....	30
4.9	Fuente y obtención de información.....	31
CAPÍTULO V. RESULTADOS		32
CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS		42
6.1	Conclusiones	45
6.2	Recomendaciones.....	46
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		47
CAPÍTULO VIII. ANEXOS		58
	Anexo 1. Ficha de Recolección de datos	58
	Anexo 2. Expediente de un paciente con linfoma de células T Natural Killer Tipo nasal del Hospital Roosevelt.	59
	Anexo 3. Base de datos para ser analizados en SPSS de los pacientes con linfomas de células T Natural Killer tipo nasal.	60
	Anexo 4. Paciente con linfoma de células T natural Killer tipo nasal del Hospital Roosevelt.....	61
	Anexo 5. Estudios de imágenes que se realizan en pacientes con Diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal en el Hospital Roosevelt-Guatemala.....	62
	Anexo 6. Estudio de Histopatológicos de pacientes con diagnósticos de linfomas de células TNK tipo nasal del Hospital Roosevelt.	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de variables	26
Tabla 2 Pacientes con diagnóstico de Linfomas No Hodgkin que asistieron al hospital Roosevelt en el período de de 2017-2023.....	32
Tabla 3 Pacientes que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023 con diagnóstico de linfomas de células T natural killer tipo nasal.....	33
Tabla 4 Pacientes con diagnóstico de linfomas de células t natural killer tipo nasal acuerdo a sexo que se presentaron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023.....	34
Tabla 5. Pacientes con diagnóstico de linfomas de células t natural killer tipo nasal acuerdo a la edad que se presentaron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023.....	35
Tabla 6 Manifestaciones clínicas de acuerdo al género de los pacientes con diagnóstico de linfomas de células t natural killer tipo nasal que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023.....	36
Grafico 5. Manifestaciones clínicas de acuerdo al género de los pacientes con diagnóstico de linfomas de células t natural killer tipo nasal que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023.....	Error! Bookmark not defined.
Tabla 7 Manifestaciones clínicas de acuerdo a la edad de los pacientes con diagnóstico de linfomas de células T natural killer tipo nasal que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023.....	37
Grafico 6. Manifestaciones clínicas de acuerdo a la edad de los pacientes con diagnóstico de linfomas de células T natural killer tipo nasal que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023.....	Error! Bookmark not defined.

Tabla 8 Sintomatología inicial de acuerdo a género que presentaron los pacientes con diagnóstico de linfomas de células T natural killer tipo nasal que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023. 38

Grafico 7. Sintomatología inicial de acuerdo a género que presentaron los pacientes con diagnóstico de linfomas de células T natural killer tipo nasal que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023. **Error! Bookmark not defined.**

Tabla 9 Sintomatología inicial de acuerdo a la edad que presentaron los pacientes con diagnóstico de linfomas de células T natural killer tipo nasal que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023. 38

Tabla 10. Pacientes que presentan diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal y la relación con el virus Epstein Barr según el género que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023. 40

Tabla 11. Pacientes que presentan diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal y la relación con el virus Epstein Barr según rango de edad que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023. 41

ÍNDICE DE GRÁFICAS Y FIGURAS

Grafico 1. pacientes con diagnóstico de Linfomas No Hodgkin que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023 **Error! Bookmark not defined.**

Grafico 2. Total, de pacientes con linfomas de células T Natural Killer tipo nasal que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023. **Error! Bookmark not defined.**

Grafico 3 pacientes segundo el género con diagnóstico de linfomas de células T natural killer que se presentaron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023. **Error! Bookmark not defined.**

Gráfico 4 Pacientes con diagnóstico de linfomas de células t natural killer tipo nasal acuerdo a la edad que se presentaron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023..... **Error! Bookmark not defined.**

Grafico 8. Sintomatología inicial de acuerdo a la edad que presentaron los pacientes con diagnóstico de linfomas de células T natural killer tipo nasal que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023 **Error! Bookmark not defined.**

Grafico 9. Pacientes que presentan diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal y la relación con el virus Epstein-Barr según el género que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023 **Error! Bookmark not defined.**

Grafico 10. Pacientes que presentan diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal y la relación con el virus Epstein Barr según rango de edad que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023..... **Error! Bookmark not defined.**

CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 Introducción

Los Linfomas están dentro de los grupos de enfermedades de origen malignos que tienen su inicio en el sistema linfático del cuerpo, que se divide en dos grupos importantes que son: linfomas Hodgkin y linfomas no Hodgkin. Los linfomas no Hodgkin dentro de las familias de las patologías neoplásicas sigue siendo de las menos frecuentes, hay estudios que mencionan que representa entre el 0.17% a 1.6% dentro de todos los linfomas no Hodgkin con su mayor afectación al género masculino que al género femenino presentándose con mayor incidencia entre la cuarta y quinta década de la vida. (1,2). Guatemala, y entre otros países como ser México, Perú, el este de Asia y América latina, en estudios mencionan que es del 2.6 % a 8 % (2). De forma general, según los últimos datos de OMS publicados en 2020, las muertes causadas por linfomas en Guatemala llegan a 220 (0,26% de todas las muertes) y la tasa de mortalidad por edad es de 1,95 por 100,000 de población, dado estos resultados Guatemala ocupa el lugar número 174 en el mundo (3). Como la mayoría están situados en la cavidad nasal, seguidos del paladar, los síntomas son predominantemente: rinorrea, obstrucción nasal, aumento de volumen perinasal, presencia de masa tumoral, epistaxis, úlcera en el paladar, masa palatina, etc. (4). La evolución por lo general es rápida, progresiva, destructiva, con gran participación e involucro óseo, tejidos blandos periorbitarios y ulceración de la piel (5). Su principal manera de realizar un diagnóstico de estos tipos de linfomas es mediante un estudio de biopsia incisional de la región afectada para realizar un estudio histopatológico acompañado de inmunohistoquímica donde presentan en su mayoría positividad a CD3, CD56 y negativo a CD20 (6). El tratamiento es variado, según varios autores han descrito diversas maneras de poder tratar este linfoma centro facial, en la ciudad de Guatemala en el servicio de hematología de adulto del Hospital Roosevelt, se realiza el tratamiento de *VIPD + RT*. De igual forma, aun el pronóstico de esta enfermedad sigue siendo de manera reservada.

1.2 Antecedentes de la investigación

Se presentan estudios realizados referentes al tema de investigación, que han sido publicados en revistas científicas.

1. *P. Khosravi Shahi, V. M. Díaz Muñoz De La Espada / Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. titulada: Linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal: caso clínico y revisión de la literatura.*

Determinan que el linfoma extra ganglionar de células T/NK, (tipo nasal) es una neoplasia maligna agresiva asociada con la infección por el virus de Epstein-Barr, con predilección geográfica y racial por algunos países asiáticos y latinoamericanos (7). Se manifiesta como un proceso necrótico que afecta estructuras nasales o aéreo digestivas, superiores y, raramente, sitios extra nasales como la piel y el tracto gastrointestinal. junto con una revisión actualizada de sus posibles factores etiológicos, características clinicopatológicas y moleculares, así como sus modelos de pronóstico, los protocolos de tratamiento actuales y las direcciones futuras sobre posibles tratamientos terapéuticos prometedores.

2. *Jorge Luis Alfredo Herrera Ariza y Perla Villamor Rojas en una publicación en el acta de otorrinolaringología de cirugía de cabeza y cuello realizaron una revisión de tema en el año 2015. Titulado: Linfoma de células T/natural killer extranodal, tipo nasal (8).*

Esta publicación se basó en la revisión de literatura para una actualización sobre los linfomas de células T natural killer tipo nasal, realizando una metodología de una búsqueda selectiva con diferentes términos que se relacionaran con esta patología en diferentes plataformas en el tiempo de 2004 al 2014 de esto se obtuvo 36 artículos determinando que la neoplasia de linfomas de células T Natural Killer tipo nasal es poco frecuente siendo el género masculino más afectado, en la cuarta década de la vida, representando el 2.6 % a 8 % con mayor incidencia en los países del este de Asia y Americana Latina: México, Guatemala y Perú. Determinaron que

esta patología representa entre el 0.17% y el 1.5% de todos los linfomas no Hodgkin (8).

3. *Antelmo Abelardo Meneses García con el estudio titulado: Linfoma angiocéntrico centrofacial y expresión de metaloproteasas (experiencia en 20 casos en el instituto nacional de cancerología México) en el 2009:(9).*

El principal objetivo de este estudio fue determinar la función de cada una de las metaloproteasas a través de los resultados de la inmunohistoquímica y determinar una clasificación de cada una de las células que actuaban en los linfomas de células T natural killer. Materiales y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, analítico, observacional. Recopilando la información de expedientes de 20 casos con el diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal relacionados al virus de Epstein Barr. Resultados: los análisis de la metaloproteasa de pacientes con linfomas de células TNK tipo nasal y la relación con el virus de Epstein Barr fueron: 13 de los casos análisis fueron del sexo masculino y 7 del sexo femenino, con una media de edad de 43 años. En 13 de los casos el tumor primario se determinó que se localizó en la cavidad nasal, 4 en región del paladar y 3 en nasofaringe. Al momento de terminar el análisis histológico se observó que todos los casos cumplían con un patrón de angiocentricidad y angiodestrucción. Concluyendo que todos los linfomas de células t natural killer relacionados con el Virus de Epstein Barr, tienen características histológicas de presentar positividad al marcador de CD56,30 Y 4. (9).

4. *M. Van De Rijn, Md, PhD, V. Bhargava, Md, H. Molina-Kirsch, Md, R. Carlos-Bregni. Con el estudio titulado: Linfomas extraganglionares de cabeza y cuello en Guatemala: Alta Frecuencia de Infecciones Asociadas Al Virus de Epstein-Barr con Linfomas Rinosiniales (1997) (10).*

Estudio que realizó una investigación sobre la distribución anatómica, el perfil inmunofenotípico y Estado del EBV de 33 casos de linfoma extraganglionar de cabeza y cuello de pacientes en Guatemala. La distribución anatómica de estos linfomas es similar a la observada en los países asiáticos: de los 17 (52%) fueron en el área sinonasal, 5 (15%) en el paladar y 11 (33%) en otras localizaciones de

cabeza y cuello . De acuerdo a los estudios histopatológicos, de los 17 pacientes con este tipo linfoma sinonasal, 15 (88%) mostraron un fenotipo de células T o nulo con una fuerte asociación con el EBV por hibridación in situ. En Guatemala, la frecuencia relativa de linfomas sinonasales dentro el grupo de linfomas de cabeza y cuello es significativamente mayor que la reportada para los países occidentales. Además, la frecuencia relativa de linfomas nasosinusales de células T/NK versus B es más alta que la descrita en América del Norte y similar a la observada en Asia y Perú (10).

5. *Erik Efraín Sosa Durán (Hospital Juárez, México, 2011) realizó el estudio titulado: Linfoma nasal de células T/NK: características epidemiológicas y clínicas: experiencia en el servicio de oncología del Hospital Juárez de México. 2010 (11).*

En el Servicio de Oncología del Hospital Juárez de México de la Secretaria de Salud, se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de 35 expedientes de pacientes con diagnóstico de linfoma angiocéntrico centrofacial del período de 1993 a 2009, donde se encontraron 35 pacientes con diagnóstico histopatológico de linfoma angiocéntrico centrofacial, de los cuales 32 casos correspondieron a inmunofenotipo TN/K, se eliminaron 5 pacientes por no encontrarse el expediente. De los 27 pacientes incluidos en este trabajo, 19 fueron mujeres y 8 hombres con una relación de 2.3 a 1, el intervalo de edad fue de 23 a 84 años con una edad promedio de 47 años, en el total de los pacientes no hubo un factor de riesgo identificable, con un tiempo de evolución promedio de 5 meses, clínicamente el 100% iniciaron como obstrucción nasal en un 85% unilateral de predominio derecho, rinorrea posterior 100%, halitosis 100% y dolor facial 100%, el 93% de los pacientes tuvieron al diagnóstico más de un sitio anatómico afectado y dentro de los principales sitios de afección están la cavidad nasal (100%),

1.3 Justificación

El linfoma no Hodgkin de células T natural killer tipo nasal durante el tiempo ha tenido diferentes cambios desde su nomenclatura (*granuloma necrótico de línea media o linfoma angiocéntrico según la OMS en el 2001*), manifestaciones clínicas y su manejo (12). En el Hospital Roosevelt se presentan muchos casos con este tipo de patología, dado que estos casos siempre se manejan de manera conjunta entre departamento de estomatología y el departamento de hemato oncología de adulto, donde cada departamento tiene un papel importante en estos pacientes tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Sin embargo, no existe ningún estudio en esta institución que enfatice en su prevalencia, esto a pesar de que hay estudios que determinan que Guatemala es uno de los países que más presenta de estos casos de linfomas de células T natural killer en el mundo. De acuerdo a lo antes descrito, nace el entusiasmo de querer realizar una caracterización de este tipo de neoplasias maligna que afecta de forma agresiva a los pacientes que lo presentan. Dar a conocer sus manifestaciones clínicas desde un inicio y durante el tiempo más complicado de esta enfermedad y de igual manera conocer tanto la edad como el sexo más afectado en este tipo de pacientes y aportar una herramienta más para mejorar su calidad de vida y su buen manejo, de esta forma beneficiar de forma académica y clínica al departamento de estomatología y hemato oncología que son los que más relación tienen con este tipo de lesiones.

1.4 Planteamiento del problema

En Hospital Roosevelt se presentaron aproximadamente 6 pacientes con diversos tipos de linfomas nuevos anualmente según esta investigación en el período de 2017-2023, siendo el departamento de estomatología quien realice las biopsias para su diagnóstico para luego remitirlos al departamento de Hemato-oncológica para su manejo y tratamiento, a pesar de esta relación entre departamentos para el manejo de este tipo de pacientes, en el Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala no se ha realizado un estudio de estas lesiones neoplásicas.

Al no existir un estudio que determine el número de casos, la edad, género y manifestaciones clínicas que pueda determinar una ayuda estadística y académica tanto al departamento de estomatología y al departamento de hematoncológica del Hospital Roosevelt, Se plantea la siguiente interrogante:

¿Cuál es la caracterización de linfomas extranodales de células TNK tipo nasal y su relación con el virus de Epstein-Barr en pacientes que se presentaron al departamento de estomatología del hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala en el período 2017-2023?

1.5 Objetivos de la investigación

1.5.1 Objetivo general

Caracterizar los linfomas de células T Natural Killer tipo nasal y su relación con el virus de Epstein-Barr en pacientes que asistieron al departamento de estomatología del Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala durante el año 2017 al 2023.

1.5.2 Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin que asistieron al departamento de estomatología del hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala en el período 2017-2023
2. Clasificar según sexo y edad a pacientes con diagnóstico de linfomas no Hodgkin de células T natural killer tipo nasal en pacientes que asistieron al departamento de estomatología del hospital Roosevelt en el período 2017-2023
3. Determinar las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes que presentan linfoma de células T Natural killer tipo nasal en el departamento de estomatología del Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala en el período de 2017-2023.
4. Establecer la prevalencia de la metástasis a otros órganos de los pacientes con diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal
5. Conocer si existe una relación de los pacientes con diagnóstico de linfomas de células T natural Killer tipo nasal y el virus de Epstein-Barr en pacientes que asistieron al departamento de estomatología del hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala en el período 2017-2023.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Linfomas no Hodgkin

Las neoplasias hematológicas pueden originarse en células mieloides o linfoideas, dependiendo de la línea celular afectada. Las neoplasias linfoideas son el resultado de una proliferación celular maligna en diferentes etapas de diferenciación linfocítica (14). Cuando la médula ósea y la sangre periférica se ven principalmente afectadas, se clasifica como leucemia linfocítica. Por otro lado, cuando la afectación ocurre principalmente en los ganglios linfáticos y otras áreas extraganglionares, se denomina linfoma. En ocasiones, puede haber una falta de claridad en la diferenciación entre linfoma y leucemia (1).

El término de “linfoma maligno” fue originalmente introducido por Billroth en 1871 para describir neoplasias del tejido linfoide (15). En sus primeros días, los linfomas se categorizaban en dos clasificaciones amplias: la enfermedad de Hodgkin y los linfomas no Hodgkin (LNH). Estas dos categorías se diferenciaban tanto por sus características histológicas como por su comportamiento clínico (16).

El linfoma es un término que engloba un conjunto de cánceres sanguíneos que se originan en el sistema linfático y representa aproximadamente el 54% de los diagnósticos anuales de cáncer sanguíneo (17). Este tipo de cáncer ocurre cuando un linfocito, un tipo de glóbulo blanco, experimenta una alteración maligna y comienza a multiplicarse, desplazando con el tiempo a las células sanas y formando tumores. Estos tumores causan inflamación en los ganglios linfáticos y se pueden propagar a otras áreas del sistema inmunológico, como la piel, el bazo, el hígado, la médula ósea y otros órganos vitales (18).

Las células malignas provienen de subgrupos de linfocitos B, linfocitos T y células NK, que se encuentran en diferentes etapas de maduración. Principalmente, existen dos tipos de esta enfermedad: el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. La diferencia fundamental entre ambos radica en el tipo de linfocito afectado y en las células cancerosas que se pueden observar a nivel histopatológico.

Si se detecta una célula específica llamada célula de Reed-Sternberg, se identifica como linfoma de Hodgkin. En ausencia de esta célula, se cataloga como linfoma no Hodgkin (19). Según los últimos datos de la OPS publicados en 2021, en Guatemala se registraron 220 muertes causadas por linfomas, lo que representa el 0,26% de todas las muertes. La tasa de mortalidad por edad es de 1,95 por cada 100,000 habitantes, situando a Guatemala en el puesto número 174 a nivel mundial (20).

2.1.1 Clasificación de linfomas no Hodgkin

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008, con una revisión en 2016 publicada en Blood¹, propuso una clasificación para las neoplasias maduras de células B, T y NK, basada en el trabajo de Jaffe. Esta clasificación reconoce y distingue diferentes entidades que son mutuamente excluyentes y estratificadas según el linaje celular del que provienen. Según esta clasificación, se establecen tres categorías principales:

1. *Neoplasias de células B maduras.*
2. *Neoplasias de células T y NK.*
3. *Linfoma de Hodgkin y trastornos linfoproliferativos post-transplante.*

Además, se han incluido nuevas entidades provisionales que aún están pendientes de una futura categorización definitiva (21).

2.2 Linfomas de células t natural killer tipo nasal

El linfoma de las T natural killer es un subtipo agresivo y poco común del linfoma no Hodgkin que ocurre de manera predominante en lugares extranodales. (22) La mayoría de los linfomas de células T natural Killer ocurre en el tracto aerodigestivo superior, como pueden ser las fosas nasales, nasofaringe, senos paranasales, amígdalas, hipofaringe o la laringe, y se denomina linfoma de células T natural Killer tipo nasal, también conocido como tipo nasal y subnasal, Linfoma de células T/NK, granuloma letal de línea media, reticulosis polimórfica, ulceración granulomatosa letal progresiva, granuloma maligno, granuloma que no cicatriza (15).

La reticulosis maligna de la línea media, estos tumores localmente invasivos, son más comunes en la población asiática y sudamericana en comparación con poblaciones norteamericanas y europeas (23). Es una de las lesiones en las que es difícil realizar un diagnóstico, ya que en muchos casos el paciente presenta como cuadro inicial de sinusitis crónica o recurrente. Sin embargo, el diagnóstico oportuno es importante, ya que es patología agresiva y el pronóstico es reservado o malo. El desarrollo de la inmunohistoquímica mejoró aún más la clasificación de este linfoma.

Inicialmente, la tinción de las muestras incluidas en parafina fijadas en formalina con anticuerpos policlonales mostró que el antígeno de células T CD3 se expresó en células neoplásicas (24). Además, las células de linfoma mostraron una propensión a invadir y destruir vasos sanguíneos con lesiones ulcerativas, necrotizantes y destructivas de naturaleza desconocida, afectando la parte media de la cara, la nariz y/o las vías respiratorias superiores con un fatal resultado. De acuerdo a sus manifestaciones clínicas en diversas áreas de la región de cabeza y cuello se fueron implementando otros términos como granuloma letal de la línea media y reticulosis polimórfica, algunos autores se refieren a granuloma letal de la línea media como diagnóstico de exclusión, una vez que otro proceso infeccioso se descartara se tomaba este término. Sin embargo, se desconocía la naturaleza de la enfermedad y la mayoría de estos pacientes fueron tratados con antibióticos, antimicóticos, cirugía, corticoides e incluso quimioterapia y radioterapia sin éxito. (25)

Con el desarrollo de métodos citogenéticos y moleculares, esta condición fue caracterizada como un linfoma de células T nasal por Ishii et al. en 1982. (13) Después de eso, el término linfoma angiocéntrico fue propuesto debido al patrón de crecimiento histológico característico de las células linfoides atípicas, y fue reconocido por el *Revised* European-American Lymphoma Classification (REAL) (21). Más tarde, se descubrió una relación entre el EBV y los linfomas nasales de células T. Finalmente, en 1996, el término linfomas de células TNK tipo nasal fue propuesta y posteriormente incluida en la clasificación de linfomas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2001, y se mantiene en la clasificación actual (26).

Figura 1 Evolución de los conceptos de linfomas T

Year	Author	Term
1897	McBride McBride (1897)	Ulceronecrotic proliferative lesions of the upper airways
1921	Woods Woods (1921)	Malignant granuloma of the nose
1933	Stewart Stewart (1933)	Lethal granulomatous ulceration
1951	Moore et al (Moore et al., 1951)	Idiopathic (lethal) granuloma of the midline
1954	Breckenridge et al (Breckenridge et al., 1954)	Granuloma gangraenescens
1966	Eichel et al (Eichel et al., 1966)	Polymorphic reticulosis
1969	Kassel et al (Kassel et al., 1969)	Midline malignant reticulosis
1982	Ishii et al (Ishii et al., 1982)	Nasal T-cell lymphoma
1984	Jaffe Jaffe (1984)	Angiocentric lymphoma
1992	Grange et al (Grange et al., 1992)	Ulcerative lymphoma of the midface
1996	Jaffe et al (Jaffe et al., 1996)	Nasal and nasal-type NK/T-cell lymphoma
2001	WHO (Jaffe et al., 2001)	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

ENKTCL-NT: Extranodal NK/T-Cell lymphoma, nasal type; WHO: World Health Organization.

Fuente: Critical Reviews in Oncology / Hematology, Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: An updated overview. (27)

2.3 Epidemiología

Los linfomas de células T natural killer es más frecuente en dos regiones geográficas principales: Asia (p. ej., China, Japón, Taiwán, Tailandia y Corea) y América Latina, principalmente en descendientes indígenas de México, Guatemala, Perú y Brasil, quienes son genéticamente relacionados con los asiáticos (28). En ambas regiones, el linfoma de células T Natural Killer representa aproximadamente el 10 % de los linfomas no Hodgkin (LNH) y el 30 % de los linfomas extraganglionares y es el más común T- y La neoplasia de células NK, mientras que en EE. UU., Canadá y Europa es rara, representando menos del 1,5 % de los LNH. La frecuencia de linfomas de células T natural killer parece estar aumentando en EE. UU. en (los) últimos años, aunque afecta principalmente a los habitantes de las islas del Pacífico asiático e hispanos (7).

Hay informes de ubicaciones geográficas poco comunes, como países africanos y europeos, que muestran que, aunque con menos frecuencia, puede manifestarse en diversas partes del mundo. La mayoría de los pacientes afectados son adultos, con una mediana de edad de 46 a 60 años, pero la edad oscila entre 9 y 89 años El linfoma de células T natural Killer es más prevalente en hombres, representando el 55-78 % de los casos en la mayoría de los estudios. En raras ocasiones, puede afectar niños y adolescentes, y la mayoría de los casos reportados son de China, Japón y Guatemala (7).

Los linfomas sinonasales son más comunes en países asiáticos donde constituyen del 2,6% al 6,7% de todos linfomas. (29) Por el contrario, en los países occidentales constituyen del 0,17% al 1,5% de todos los linfomas. Dos estudios han informado la frecuencia relativa de linfomas sinonasales dentro del grupo de cabeza y cuello Economopoulos informaron que el 8% de linfomas extraganglionares de cabeza y cuello fueron localizados en la nasofaringe o senos paranasales en Grecia (12). Wong y otros, demostraron que en los Estados Unidos el 9,3% de los linfomas extraganglionares de cabeza y cuello se localizaron en la zona de los senos paranasales (30). En Guatemala se informó que un grupo de los linfomas

extrangajoneros de cabeza y cuello el 52% de manifestó en la región sinonasal (31).

Parece, por tanto, que el paciente en Guatemala muestra una frecuencia de linfoma sinonasal (en relación con todos los linfomas de cabeza y cuello) que es significativamente mayor que la observada en los países occidentales. En un estudio realizado por Agustín Avilés sobre los Linfomas nasal de células TNK, realizando un análisis comparativo de una población mexicana con las demás poblaciones de América Latina concluyeron que: El número de casos de linfomas de células T natural killer tipo nasal encontrados en México fue similar a la encontrada en Guatemala y Perú, y también en China y Corea. sugiriendo que esta neoplasia podría tener una base racial, pero también había que tener en cuenta los factores ambientales (32).

Figura 2 Frecuencia de linfomas de células T por país

Table 4. Frequency of T-cell lymphoma and NNK subtype by country and region

Regions and Reports	Number of Cases	Number %
	T-cell lymphoma	Nasal NK T-cell lymphoma
North America, Europe, Asia⁸	1314	10.4
North America		5.1
Europe		4.3
Asia		22.4
South America, Europe, and Middle/Far East⁹	737	13
Europe	317	6
Italy		5
United Kingdom		4
Spain, Switzerland, Slovakia		11
USA		9
South-America	152	13
Chile		11
Brazil		15
Argentina, Uruguay		15
Middle/Far East (South Korea; Hong Kong; Israel)	338	31
Central and South America, North America¹¹	118	23
Argentina		4
Brasil		9
Chile		22
Guatemala		66
Peru		13
North America	38	0
Europe-North America, Asia¹⁹	1153	8
Europe-North America	689	3
Asia Total	464	15
Bangkok, Thailand		34
Hong Kong, China		21
Seoul, Korea		19
Japan Total	306	12
Tokyo, Japan		13
Nagoya, Japan		17
Okayama, Japan		20
Fukuoka, Japan		6

Fuente. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. Nasal NK/T-Cell Lymphoma. A Comparative Analysis of a Mexican Population with the Other Populations of Latin-America Agustín Avilés (32).

2.4 Etiología

2.4.1 Virus de Epstein-Barr (EBV)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2008 describió que el linfoma de células T natural Killer como una de las neoplasias que se caracteriza por una alta destrucción de paquetes vasculares, necrosis tanto de tejidos óseos y blandos con un fenotipo citotóxico y una gran asociación con el virus de Epstein-Barr. (33).

Aunque aún no se determina un mecanismo de acción concreto, se cree que el virus de Epstein-Barr tiene una gran significancia en la patogénesis de los linfomas de células T natural killer tipo Nasal, por presentarse en las mayorías de los grupos étnicos afectados por esta patología. Existen investigaciones que determinan que el virus de Epstein-Barr por sí solo no causa una transformación a un factor de malignidad, ya que esto depende si existe alguna alteración genética adicional (34).

Las células afectadas por el virus de Epstein-Barr producen interleucinas 2,9 y 10 que éstas con citoquinas que implementan la propagación y aumenta la expresión de las proteínas de la membrana latente tipo 1 que es una proteína oncogénica. Otras de las formas en que se desarrolla una vía oncogénica mediante el virus de Epstein-Barr es la activación de las proteínas que controlan las respuestas inmunitarias e inflamatorias que son las NF-Kb, esto contribuye a una inhibición de la apoptosis, ya que estas proteínas también tienen un papel importante en el crecimiento y supervivencia en las células. Esto hace que al encontrarse niveles altos de estas proteínas se generen trastornos inflamatorios e inmunitarios y que el Virus de Epstein-Barr aporte a la linfogenesis. (35)

Los aspectos clínicos del virus Epstein Barr se desarrolla con manifestaciones cutáneas, trastornos linfoproliferativo como puede ser fiebre, hepatoesplenomegalias y linfadenitis (36).

El virus de Epstein-Barr es el responsable causante de la mononucleosis infecciosa esta enfermedad tiene una característica clínica de: fiebre, faringitis, adenopatías y proliferación linfática atípica (37).

El virus de Epstein Barr tiene asociación con otras patologías en el cuerpo humano como lesiones Neoplásicas, nasofaríngeas y gástricos, con el linfoma de Burkitt y tumores de músculos lisos.

El virus de Epstein Barr es más prevalente en la infancia, seguida al final de adolescencia, por último, en la edad adulta, en un 90% de las personas han sido afectadas por el virus de Epstein Barr, esto hace que a esta edad se desarrollen algunos anticuerpos de este virus, este virus se cree que tiene afectación a grupos de personas de nivel socioeconómico bajo, con un ambiente sanitario comprometedor, ya que en los lugares que tienen un buen ambiente sanitario, el virus es de difícil rastreo.

El virus de Epstein Barr se transmite principalmente por secreciones orales, por eso tiene mayor incidencia en niños y la población joven por el intercambio de saliva durante el beso, al igual que tiene una gran prevalencia de ser transmitido por transfusiones sanguíneas o trasplante de médula ósea. De igual manera, el 90 % de las personas seropositivos asintomáticos el virus se elimina a través de las secreciones bucofaríngeas, la propagación se ve aumentada en las personas que se encuentran en un estado sistémico de inmunosupresión y los que se ven afectados por la mononucleosis infecciosa. (38)

2.4.2 Estilo de vida y factores ambientales

La ocupación o el nivel socioeconómico se ha sugerido como un factor de riesgo potencial para la enfermedad. Un caso de linfomas de células T Natural Killer tipo nasal, de una familia en granjeros japoneses (padre e hijo) sin alteraciones genéticas, sugirió que las exposiciones constantes a diversos tipos de plaguicidas pueden constituir un factor de riesgo (7). Un estudio metacéntrico asiático reveló una mayor frecuencia de linfomas de células T Natural Killer en agricultores y trabajadores de fábricas de productos químicos en comparación con autónomos y trabajadores especiales (39).

Aunque no fue contemplado en el estudio mencionado, en este subgrupo de pacientes, los factores socioeconómicos también podrían tener cierta correlación con la mayor incidencia de linfomas de células T Natural Killer y deben ser estudiados, principalmente, en países con altos índices de pobreza. Aunque pocos estudios mencionan la posible asociación entre el linfoma de células TNK tipo nasal y la pobreza, que puede estar relacionada con la desnutrición, la respuesta inmunitaria, los factores ambientales y la falta de servicios médicos y de saneamiento, este vínculo potencial fue destacado en un estudio guatemalteco, donde el 90,6 % de los pacientes afectados eran de descendencia maya y de nivel socioeconómico bajo (40).

2.4.3 Trastornos autoinmunes.

Las personas con trastornos autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, corren un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de linfoma no Hodgkin. Además, algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de trastornos autoinmunes pueden aumentar el riesgo de linfoma no Hodgkin (41).

2.5 Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes presentan una lesión localizada con obstrucción nasal causada por un tumor agresivo que invade los senos paranasales, el paladar y las fosas nasales. Los síntomas consisten en síntomas nasales inespecíficos (epistaxis, obstrucción nasal, secreción nasal), disfagia, dolor hemifacial o edema facial. (42) Del 20 al 40% de los casos presentan una forma diseminada que consiste en una granulomatosis generalizada con afectación cutánea, subcutánea, ocular, gastrointestinal, pulmonar y nerviosa (42).

El rasgo característico del linfoma extraganglionar de células NK/T, tipo nasal, es la presencia de lesiones vasculares con células tumorales dispuestas en manguitos perivasculares (angiocéntricos), con penetración ocasional de estas células a través de la pared del vaso y proliferación en la luz, causando trombos (lesiones autodestructivas) (7). Se observan áreas de necrosis y fibrosis, con hiperplasia pseudoepiteliomatosa marginal de la mucosa nasal (43).

La localización más frecuente del LNH oral corresponde, según la literatura, a las amígdalas, paladar, mucosa bucal, lengua, piso de boca y región retromolar, en orden decreciente, ocupando tejidos blandos y pasar por contigüidad al hueso, generalmente en el caso de localización de encía y hueso alveolar maxilar o mandibular o viceversa. De afectar al tejido óseo y tratarse de un paciente dentado, las piezas dentarias sufren movilidad y rizólisis (44).

En un estudio realizado en la ciudad de Guatemala. (28) con una serie de 86 casos con diagnósticos de linfomas de células T natural Killer tipo nasal, presentó que los signos iniciales de edema que afecta la nariz, las mejillas y la parte superior del labio progresó rápidamente a edema mediofacial severo, necrosis, y destrucción de las estructuras nasales (piel, mucosas, nasales) tabique, cornetes y seno maxilar). La úlcera palatina comúnmente condujo a perforaciones que resultaron en comunicación oroantrales.

La manifestación más frecuente fue la obstrucción de la vía aérea superior. El segundo más frecuente fue el edema centro facial, con aumento de la temperatura local y eritema. La ulceración oral fue el tercer hallazgo más común, afectando el paladar duro, encía, maxilar anterior, vestibular superior y más raramente, la orofaringe. Otros signos y síntomas incluyeron secreción nasal y úlceras dolorosas con mal olor. Movilidad del maxilar, los dientes anteriores se observaron en casos con paladar anterior o afectación gingival (45).

2.6 Diagnóstico

Una vez que se han manifestado los síntomas, se llevan a cabo diversas pruebas diagnósticas para confirmar la presencia de enfermedades asociadas a estas lesiones. Estos estudios pueden incluir tomografías contrastadas, resonancias magnéticas, PET scans e incluso gammagrafías (12). De igual forma, se realizan pruebas adicionales para complementar el diagnóstico de enfermedades, como el panel de perfil infeccioso y exámenes para descartar un proceso autoinmune. Sin embargo, el estudio más crucial es el histopatológico, que se realiza a través de biopsias incisionales para garantizar un diagnóstico definitivo. Esta técnica utiliza inmunohistoquímica con diferentes marcadores acordes a la lesión observada (46).

Desde una perspectiva histológica, el linfoma de células T natural killer de tipo nasal se caracteriza por la infiltración de células linfoides atípicas, con angiocentricidad, angioinvasión y necrosis coagulativa. Los marcadores utilizados para su inmunofenotipo son CD3 y CD56 debido a su linaje T/NK (13). Además, estos linfomas están asociados con el virus de Epstein-Barr (VEB), y, por lo tanto, resultan positivos para la expresión de la proteína latente de membrana (47).

Después de realizar todas las pruebas pertinentes y establecer el diagnóstico del linfoma de células T natural killer, se procede a la clasificación de la patología en los pacientes. La clasificación utilizada para este tipo de linfomas es la de Ann Arbor, la cual fue modificada por Lugano en 2014 (48).

La estadificación de este tipo de linfomas es de la siguiente manera:

- Estadio I. 1 ganglio linfático o 1 región linfática, o 1 alteración extraganglionar única sin afectación de ganglios linfáticos
- Estadio II.¹: ≥ 2 regiones ganglionares en un lado de diafragma o grado I o II para alteraciones ganglionares con afectación limitada de un órgano extraganglionar por continuidad.
- Estadio III. Ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma o ganglios linfáticos por encima del diafragma con afectación simultánea del bazo
- Estadio IV. Afectación de un órgano extra linfático, no por contigüidad con los ganglios linfáticos afectados (48).

Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo se consideran tejido ganglionar. Además, en el linfoma de Hodgkin: A — síntomas generales ausentes; B — síntomas generales presentes: fiebre (>38 °C) sin causa evidente, sudoración nocturna o pérdida de >10 % de la masa corporal en los últimos 6 meses (49). Con estos resultados se define que el pronóstico de los linfomas de células T natural Killer sigue malo o reservado. Otro problema causado por la presencia de necrosis y formación de costras en la mucosa nasal es la predisposición a infecciones secundarias, especialmente por hongos (50).

Esta condición puede ser un factor de confusión en la interpretación del examen histopatológico, lo que lleva a un diagnóstico erróneo de infección fúngica aislada en un paciente que en realidad tiene linfomas TNK tipo nasal con infección fúngica secundaria. Además, la infección secundaria puede empeorar significativamente el pronóstico de los pacientes con linfomas de células TNK nasal al empeorar la condición clínica del paciente y por ser una condición que contraindica la administración de quimioterapia (51).

¹ a Grado II masivo — grado II como más arriba y una alteración ganglionar voluminosa (bulky), es decir, una alteración ganglionar aislada de ≥ 10 cm de diámetro o que presenta $>1/3$ del ensanchamiento mediastínico valorado por TC a cada nivel de la columna vertebral torácica.

2.7 Tratamiento

1. Quirúrgico

Los linfomas son un tipo de neoplasia que no tienen criterios quirúrgicos como principal tratamiento, sin embargo, ameritan realizar intervenciones en quirófano que pueden ser: lavados y desbridamientos, toma de biopsias, tanto óseas y de tejidos blando para realizar pruebas de laboratorios.

2. No quirúrgico.

Inicialmente, la radioterapia (RT) se consideró el tratamiento más confiable para ENKTCL-NT, (52) y la quimioterapia (QT) con regímenes que contenían antraciclina, principalmente CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), se reservó para estadios avanzados (53). Sin embargo, la alta incidencia de recaída sistémica (25-40%) fue un problema restante en pacientes tratados con RT sola, y posteriormente, los estudios mostraron una tendencia de mejor supervivencia en pacientes tratados con QT y RT combinados (54).

Por lo tanto, se cree que esta modalidad combinada traerá mejor resultado terapéutico que la RT sola en la mayoría de los casos; además, el enfoque preferido respaldado por el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) es recomendar la quimio radiación para los pacientes que están apto para recibir TC (55).

Actualmente, en el Hospital Roosevelt, el departamento de hemato-oncología han establecido un tratamiento para los pacientes que presentan linfomas de células T Natural Killer tipo nasal que se basa de la siguiente manera:

2.7.1 Tratamiento de VIPD + RT

El VIPD ha sido implementado por la Dra. Silvana Torselli jefa del departamento de hemato-oncología del Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala desde el 2009. Que consiste en: 40-52.8 Gy y cisplatino 30 mg/m² IV por 3-5 semanas, seguido por 3 ciclos de VIPD: días 1-3 Etopósido 100 mg/m³ IV en 90 minutos + ifosfamida 1200 mg/m² IV en una hora + cisplatino 33 mg/m² en una hora + dexametasona 40 mg IV se repite la quimioterapia por 3 semanas por 3 ciclos. Este tratamiento ha tenido resultados favorables en pacientes con estas lesiones, esto sin hacer a un lado que según lo descrito la primera opción sigue siendo RT + CHOP, este no se aplica en esta institución por falta de presupuesto, ya que no cuenta con RT y ni con presupuesto para los componentes que contiene el protocolo CHOP.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS

- H01 Existe una prevalencia igual o menor a un 8% de linfomas de células T Natural Killer tipo nasal en pacientes con linfoma no Hodgkin que asisten a departamento de estomatología del Hospital Roosevelt en el período del 2017-2023.
- HA1 La prevalencia es mayor al 8 % de linfomas de células de T Natural Killer tipo nasal en pacientes con linfomas no Hodgkin que asisten a (al) departamento de estomatología del Hospital Roosevelt en el período de 2017-2023.
- H02 No Existe una relación de los pacientes con diagnóstico de linfomas de células T natural Killer tipo nasal y el virus de Epstein-Barr, que se presentaron al departamento de estomatología del Hospital Roosevelt de Guatemala en el período de 2017-2023
- HA2 Existe una relación de los pacientes con diagnóstico de linfomas de células T natural Killer tipo nasal y el virus de Epstein-Barr, que se presentaron al departamento de estomatología del Hospital Roosevelt de Guatemala en el período de 2017-2023.
- H03 Existe alta prevalencia de metástasis a órganos en pacientes con diagnóstico de linfomas de células de T Natural Killer tipo nasal en pacientes con linfomas no Hodgkin que asisten a departamento de estomatología del Hospital Roosevelt en el período de 2017-2023.
- HA3 No existe una alta prevalencia de metástasis a órganos en pacientes con diagnóstico de linfomas de células de T Natural Killer tipo nasal en pacientes con linfomas no Hodgkin que asisten a departamento de estomatología del Hospital Roosevelt en el período de 2017-2023

CAPÍTULO IV. METODOLOGÍA Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

4.1 Tipo de estudio

- **Retrospectivo:** Ya que indaga sobre hechos ocurridos en el pasado. Aplica la recolección de datos de los expedientes clínicos ya establecidos que serán analizados, mediante procedimientos estadísticos.
- **Transversal:** Por utilizar datos que ya están establecidos, y que se obtienen de los expedientes clínicos de todos los pacientes que debutaron con diagnóstico de linfomas de células T Natural killer tipo nasal en el período de tiempo de 7 años 2017-2023.

4.2 Enfoque, alcance y método

- **Enfoque cuantitativo:** se centra en proporcionar resultados numéricos que se pueden medir y generalizar a una población más amplia, empleando métodos estructurados y analíticos.
- **El alcance:** se limita y extiende específicamente al Departamento de Estomatología y Hematológica del Hospital Roosevelt en la Ciudad de Guatemala, con expedientes de pacientes adultos, garantizando que cumplan con criterios específicos de inclusión y exclusión del 2017 al 2023, relevantes para el objetivo del estudio.
- **Método observacional descriptivo:** se describirán los hallazgos clínicos en los expedientes de los casos con linfomas de células T natural killer tipo nasal. y poder determinar una prevalencia de los hallazgos más importantes. Por tanto, se lleva a cabo un análisis de contenido.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Universo o población del estudio

Se consideran todos aquellos expedientes de pacientes del departamento de estomatología y hemato-oncológica que, de un total de 4,547, 227 pacientes, reportaron un diagnóstico de linfoma no Hodgkin.

4.3.2 Tamaño de la muestra

La muestra cubrió el total de la población con linfoma no Hodgkin, lo cual constituyó el total de 227 expedientes. Enfatizando en los 36 pacientes diagnosticados con linfomas de células T natural killer tipo nasal.

4.4 Unidad de análisis

Los expedientes de pacientes que asistieron con diagnóstico de linfomas no Hodgkin a los servicios de estomatología y de Hemato-oncología de adultos del Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala en el período 2017-2023.

4.5 Criterios de selección del estudio

a. Criterios de inclusión:

- Pacientes de 18 o más años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de linfoma de células T natural Killer tipo nasal con estudio de histopatología.
- Expediente clínico completo.
- Pacientes que han llevado desde el inicio el tratamiento por ambos servicios, hemato-oncología y estomatología.

b. Criterios de exclusión:

- Pacientes sin estudio histopatológico.
- Pacientes que no llevaron control en el departamento de hemato oncología o tratados fuera del servicio de estomatología.
- Pacientes con diagnóstico histopatológico inconcluso.
- Pacientes que rechazaron el tratamiento por el servicio de hemato-oncología y con expedientes incompletos.

4.6 Operacionalización de variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Criterio de clasificación
Edad	Su palabra tiene origen en el latín aeta, es un vocablo que permite hacer mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Se establecerán los rangos de edad de acuerdo los pacientes que presentaron linfomas de células TNK.	Cuantitativa	Razón	Edad en años
Sexo	El sexo se refiere al sexo biológico de la persona. Según la OMS, el "sexo" hace referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Se seleccionará de acuerdo al sexo los pacientes con linfomas de células TNK	Cualitativa	Nominal	Mujer Hombre
Linfoma No Hodgkin	Los linfomas son un conjunto de enfermedades neoplásicas que se desarrollan en el sistema linfático. Linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés) es el término que se usa para denominar un grupo diverso de tipos de cáncer de la sangre que comparten una sola característica: surgen a partir de una lesión en el ADN de un linfocito progenitor	Se seleccionará los pacientes de acuerdo a la clasificación de los linfomas. dicotómicamente.	Cualitativa	Nominal polinómica	Con diagnóstico de linfomas de células T Natural Killer tipo nasal.

Tabla 1. Operacionalización de variables

Continúa en la siguiente página.

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Criterio de clasificación
-----------	-----------------------	------------------------	------------------	--------	---------------------------

Continuación de tabla 1

Manifestaciones clínicas						
Úlcera en paladar	Lesión que aparece en la piel o en el tejido de las mucosas a causa de una pérdida de sustancia y que no tiende a la cicatrización, donde su principal ubicación será el paladar	Le identificara la localización de la lesión ulcerosa en pacientes que presenten linfoma de células TNK.	Lesiones	Cualitativa	Nominal	Sí tiene. No tiene
Necrosis Nasal	Muerte de las células y los tejidos de una zona determinada de un organismo vivo, ubicado en región nasal.	Se identifica la región más afectada en la región nasal en pacientes ya con diagnóstico de linfoma de células TNK.	Deterioro	Cualitativa	Nominal	Sí No
EBV	El virus de Epstein-Barr (EBV) es un virus ubicuo y oncogénico, asociado con el desarrollo de enfermedades como la mononucleosis infecciosa, el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo y otras neoplasias.	Determinar si los pacientes que tienen diagnóstico de linfomas de células TNK presentan EBV	Infección	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Síntoma inicial	Problema físico o mental que presenta una persona, el cual puede indicar una enfermedad o afección. Los síntomas no se pueden observar y no se manifiestan en exámenes médicos.	Identificar los síntomas con el que iniciaron los pacientes que presentan linfomas de células T natural Killer tipo nasal	Manifestación.	Cualitativa	Nominal	Cefalea. Rinorrea fétida. Congestión nasal. Otros.
Metástasis a distancia	Se refiere al cáncer que se diseminó desde el tumor original (primario) hasta órganos o ganglios linfáticos lejanos. También se llama cáncer distante.	Se identifica que pacientes presentaron metástasis a otros órganos, siendo la lesión primaria el linfomas de células T natural Killer tipo nasal	Propagación	Cualitativa	Nominal	Sí presenta No presenta
Fístula oroantral	Es una condición o característica descriptiva que se presenta como una comunicación anormal entre la cavidad oral y el seno maxilar.	Describe un tipo específico de anomalía o complicación en el área de la boca y los senos paranasales.	Filtración, ruptura	Cualitativa	Nominal	Sí presenta No presenta
Epistaxis	Es un fenómeno clínico que describe el sangrado que se produce en la cavidad nasal.	La presencia o ausencia de epistaxis se considera una característica descriptiva de un individuo en un momento determinado.	Sangrado nasal, hemorragia	Cualitativa	Nominal	Sí presenta no presenta

Fuente: elaboración propia

4.7 Procedimientos para la recolección de información

Se solicita autorización por el departamento de estomatología y hemato oncología para la recolección de datos de los pacientes que presentan diagnóstico de linfomas de nasal, las T natural killer tipo nasal, respetando la privacidad de cada paciente. Atraves de su historia clínica. Se lleva a cabo en el siguiente orden:

4.7.1 Selección de muestra

Se seleccionará a los pacientes que asistieron al departamento estomatología en el área de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt, con las siguientes características:

- ✓ Paciente con lesión patológica en región de tercio medio facial en el rango de edad de 18 o más años edad. (otras patologías que no son linfomas)
- ✓ Pacientes que ya cuentan con estudio de imágenes de tomografía axial computarizada o resonancia magnética.
- ✓ Pacientes que cuentan con estudio histopatológico y con resultado de marcadores de inmunohistoquímica donde el diagnóstico es linfoma de células T natural Killer tipo nasal.
- ✓ Selección de los pacientes en la base de datos de hemato-oncología de todos los pacientes con linfoma no Hodgkin.

4.7.2 Agrupación de pacientes

- ✓ Se solicita la base de datos de hemato-oncología de todos los pacientes con diagnóstico de linfomas no Hodgkin
- ✓ Se seleccionan los pacientes que presentan diagnóstico de linfomas de células T natural killer tipo nasal.
- ✓ Se agrupan los pacientes con diagnóstico de linfoma de células T natural Killer tipo nasal de las siguientes maneras:
 - De acuerdo a la edad entre:
 - 18-25, 26-40
 - 41-55 y 55 – y más

- De acuerdo a sexo.
- Manifestación clínica
 - Síntoma inicial
 - Metástasis a distancia
 - Epistaxis
 - Fístula oroantral
 - Necrosis nasal
 - Úlceras en paladar

Virus de Epstein Bar

Con base en el diagnóstico de pacientes con linfomas de células T natural Killer tipo nasal, se determina si son positivos o no al virus de Epstein Bar.

4.7.3 Análisis de datos

Una vez recopilados todos los datos de acuerdo a lo antes descrito en el programa Excel, se utilizan esos datos para determinar frecuencias y porcentajes de acuerdo a cada variable establecida.

Fórmula:

$$\frac{\text{NÚMERO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE CÉLULAS TNK TIPO NASAL X 10N}}{\text{TOTAL DE PACIENTES CON LINFOMAS NO HODGKIN}}$$

4.8 Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación

El estudio plantea riesgos mínimos para los pacientes porque los datos solamente se obtienen de los registros o expedientes clínicos Tomando como base la Ley de Helsinki y las buenas prácticas clínicas, Hipócrates fue el primer médico en definir unos principios éticos para la investigación en humanos que siguen vigentes en la actualidad.

La evaluación de documentos, garantiza el bienestar, la seguridad y la protección de las personas bajo consideración; mientras que en las investigaciones que involucran

experimentos con humanos, la aplicación de los principios de benevolencia, autonomía, justicia y no maleficencia es crucial. De igual manera de adjunta carta de aprobación de estudio por el comité de bioética de la escuela de estudios de posgrados e investigación. (véase anexo 7.)

4.9 Fuente y obtención de información

Primarias:

- Base de datos de los pacientes en el departamento de hemato-oncología de adultos, hospital Roosevelt
- Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímica.
- Evaluación clínica.
- Historia clínica de estomatología y hemato-oncología.

Secundarias:

- Ficha de recolección de datos (Véase en anexo [1](#))

CAPÍTULO V. RESULTADOS

Los resultados del presente estudio se obtuvieron mediante el análisis y recopilación de datos clínicos de los pacientes que presentaron un diagnóstico de linfoma de células T natural Killer tipo nasal en el Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala en el período 2017-2023

Tabla 2 Pacientes con diagnóstico de Linfomas No Hodgkin que asistieron al hospital Roosevelt en el período 2017-2023

<i>Variable</i>	<i>Cantidad de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Pacientes con linfomas No Hodgkin</i>	227	5 %
<i>Pacientes con otras patologías</i>	4320	95 %
<i>Total</i>	4,547	100.0 %

Fuente: base datos del departamento de hematología y estomatología, Hospital Roosevelt

En la tabla número 2 se puede observar que del total de la muestra de los 4,547 pacientes que asistieron al hospital Roosevelt, únicamente 227 (5%) presentaron un diagnóstico de linfomas no Hodgkin, a diferencia de otras patologías que fueron 4,320 (95%).

Tabla 3 Pacientes que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023 con diagnóstico de linfomas de células T natural killer tipo nasal.

<i>Diagnóstico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Total N=227 (%)</i>
<i>Linfomas No Hodgkin</i>	191	84.1%
<i>Linfoma de células TNK tipo Nasal</i>	36	15.8 %
<i>Total</i>	227	100.0 %

Nota: Datos obtenidos a través de análisis con programa Excel.

En la tabla 3 se demuestra que dentro del total de los 227 (100%) pacientes con linfomas no Hodgkin, 36 (15%) se encontraron con diagnóstico de linfomas de células T natural killer tipo nasal, haciendo un total de 191 (84.1%) pacientes con linfomas no Hodgkin de diferentes familias y orígenes. este resultado determina que la hipótesis nula se rechaza y se acepta la alterna, ya que según los antecedentes se tomó como referencia un 8% como máximo de prevalencia de los linfomas de células TNK tipo nasal dentro los linfomas no Hodgkin y en esta tabla habla que es mayor al 8% por lo que sí existe una prevalencia de esta patología. Por estos resultados observados en dicha tabla se rechaza la hipótesis nula y se acepta la alterna, ya que es mayor 8% de los linfomas de células TNK de los linfomas no Hodgkin.

Tabla 4 Pacientes con diagnóstico de linfomas de células t natural killer tipo nasal de acuerdo a género que se presentaron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023.

<i>Diagnóstico</i>	<i>Femenino</i>	<i>Masculino</i>	<i>Total N=36 (%)</i>
<i>LINFOMA DE CÉLULAS TNK TIPO NASAL</i>	<i>14 (38)</i>	<i>22 (61.1)</i>	<i>36 (100)</i>

Fuente: base de datos de estudio analizada de expedientes de pacientes con diagnóstico de linfoma de células TNK tipo nasal

En esta tabla número 4 se puede observar la prevalencia en cuanto al género de los pacientes con diagnóstico de linfomas de células T natural killer tipo nasal, observando que el género que se vio más afectado fue el masculino con un total de 22 (61.1%) casos de los 36, esto seguido del género femenino con únicamente 14 (38%) casos.

Tabla 5. Pacientes con diagnóstico de linfomas de células t natural killer tipo nasal de acuerdo a la edad que se presentaron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023

<i>Diagnóstico</i>	<i>Rango de edad F(%)</i>				<i>Total</i>
	<i>18-25</i>	<i>26-40</i>	<i>41-55</i>	<i>56-y más</i>	
<i>LINFOMA DE CÉLULAS TNK TIPO NASAL</i>	6 (16)	4 (11.1)	8 (22.2)	18 (50)	36 (100)

Fuente: base de datos de estudio analizados de expedientes de pacientes con linfomas de células TNK tipo nasal.

Tabla 5 representa los valores en porcentaje de acuerdo a la edad, donde el rango de mayor prevalencia es el de 56 y más años de edad, que representa el 50% de los pacientes con diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal, seguido del rango de 41-55 con un total de 8 pacientes (22%), el rango de menor porcentaje es el de 26-40 únicamente 4 pacientes en este grupo que equivale al 11.1%.

Tabla 6 Manifestaciones clínicas de acuerdo al género de los pacientes con diagnóstico de linfomas de células t natural killer tipo nasal que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023.

Manifestaciones clínicas	Femenino (%)	Masculino (%)	Total N=36 (%)
<i>Necrosis nasal</i>	2 (5.5)	4 (11.1)	6 (16.6)
<i>Lesión del paladar</i>	10 (27.7)	15 (41.6)	25 (69.3)
<i>Fístula oroantral</i>	3 (8.3)	4 (11.1)	7(19.4)
<i>Metástasis</i>	11 (30.5)	19 (52.7)	30 (83.2)
<i>Epistaxis</i>	3 (8.3)	2 (5.5)	5 (13.8)

Fuente: base de datos recopilada de expedientes y procesados mediante el programa Excel de pacientes con linfomas de células TNK tipo nasal.

Tabla 6 representa las manifestaciones clínicas que presentaron los 36 pacientes con linfomas de células TNK tipo nasal de acuerdo al género, donde revela que 30 pacientes presentaron metástasis a otros órganos, esto siendo el 83.2%, con mayor porcentaje en el género masculino con 19 (52.7%) en comparación al femenino con 11 (30.5%) seguido de la lesión en el paladar con 25(69.3%) pacientes 15 (41.6%) masculinos y 10 (27.7%) femeninas. De igual manera, la manifestación clínica que menos presentaron es la epistaxis, con 5 (13.8%) pacientes 3 (8.3%) femeninas y 2(5.5%) masculinos. Por estos valores se determina rechazar la hipótesis nula y se acepta la alterna donde demuestra que sí existe una alta prevalencia de la metástasis a distancia en los pacientes con diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal, ya que únicamente 6 no presentaron una metástasis a distancia.

Tabla 7 Manifestaciones clínicas de acuerdo a la edad de los pacientes con diagnóstico de linfomas de células T natural killer tipo nasal que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023.

Manifestaciones clínicas	Rango de edad F(%)				Total	Fuente: base de datos de estudio analizado a med
	18-25	26-40	41-55	56-y más		
Necrosis nasal	2 (5.5)	3 (8.3)	4 (11.1)	2 (5.5)	10 (27.7)	
Lesión del paladar	5 (13.8)	7 (19.4)	8 (22.2)	4 (11.1)	25 (69.4)	
Fístula oroantral	2 (5.5)	2 (5.5)	2 (5.5)	3 (8.3)	7 (19.4)	
Metástasis	5 (13.8)	7 (19.4)	10 (27.7)	9 (25)	31 (86)	
Epistaxis	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (5.5)	3 (8.3)	7 (19.4)	

iante programa Excel de los obtenidos de los expedientes clínicos.

La tabla número 7 determina la manifestación clínica más prevalente de acuerdo al rango de edad, donde el rango más afectado por la metástasis a órganos es el de 41-55 con 10 (27.7%) pacientes con un total de 31 pacientes de todos los rangos, seguido de lesión en el paladar el rango más afectado es el de 41-45 con 8 (22.2%) pacientes con un total de 25 (69.4%) de todos los rangos de edad. Siendo las manifestaciones clínicas que menos rangos afectos la de epistaxis, únicamente 7 (19.4%) pacientes la presentaron de todos los rangos de edad. De igual manera, esta tabla con los resultados de la tabla número 6 nos demuestra su alta prevalencia de la metástasis a distancia, rechazando la hipótesis nula que determina que no es alta prevalencia la metástasis a distancia.

Tabla 8 Sintomatología inicial de acuerdo a género que presentaron los pacientes con diagnóstico de linfomas de células T natural killer tipo nasal que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023.

Síntoma inicial	Rango de edad F(%)		Total N=36(%)
	Femenino f (%)	Masculino f(%)	
<i>Congestión nasal</i>	8 (22.2)	8 (22.2)	16 (44.4)
<i>Rinorrea fétida</i>	2 (5.5)	3 (8.3)	5 (13.8)
<i>Cefalea</i>	2 (5.5)	1 (2.7)	3 (8.3)
<i>Otros</i>	2 (5.5)	10 (27.7)	12 (33.3)
Total	14 (38.8)	27 (75)	36 (100)

Fuente: base de datos de estudio obtenidos de los expedientes clínicos y analizados en programa Excel

La tabla 8 interpreta la sintomatología inicial que presentaron los pacientes con linfomas de células TNK tipo nasal, siendo el de mayor prevalencia congestión nasal 16(44.4%) pacientes, entre ellos 8 (22.2%) del género masculino y 8 (22.2%) del género femenino. Seguido de rinorrea fétida con 5 (13.8%) pacientes 3 (8.3%) masculinos y 2 (5.5%) femeninos y el de menor prevalencia es la cefalea con 3 (8.3%) pacientes 2(5.5%) femeninas y 3(8.3%) masculinos.

Síntoma inicial	18-25	26-40	41-55	56-y más	Total
<i>Congestión nasal</i>	2 (5.5)	3 (8.3)	6 (16.6)	5 (13.8)	16 (44.4)
<i>Rinorrea fétida</i>	1 (2.7)	1 (2.7%)	2 (5.5%)	2 (5.5)	5 (13.8)
<i>Cefalea</i>	0%	1(2.7)	1(2.7)	1 (2.7)	3 (8.3)
<i>Otros</i>	2(5.5)	2(5.5)	5 (13.8)	3 (8.3)	12 (33.3)

Tabla 9 Sintomatología inicial de acuerdo a la edad que presentaron los pacientes con diagnóstico de linfomas de células T natural killer tipo nasal que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023.

Fuente: base de datos de estudio obtenidos de los expedientes clínicos y analizados en programa Excel

En los resultados de la tabla número 9 que determina la sintomatología inicial con la que se presentaron los pacientes con diagnóstico de linfomas de células TNK en cuanto a los rangos de edad, el más afectado fue el grupo de edad entre 41-55 años con 6 (16%) casos, seguido el rango de edad entre 56 y más años que presento un total de 5 (13.8%) casos, siendo la congestión nasal el síntoma inicial más prevalente con la que se presentaron los pacientes con esta patología.

Tabla 10. Pacientes que presentan diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal y la relación con el virus Epstein Barr según el género que asistieron al hospital Roosevelt en el período de 2017-2023.

Pacientes con VEB y linfomas TNK nasal.	Femenino f (%)	Masculino f(%)	Total N=36 (%)	Valor P
<i>Positivos</i>	6 (16.6)	10 (27.7)	16 (44.4)	0.57
<i>Negativos</i>	8 (22.2)	12 (33.3)	20 (55.5)	
<i>Total</i>	14 (38.8)	22(61.1)	36 (100)	

Fuente: base de datos de estudio analizada mediante programa SPSS, con datos de los expedientes clínicos.

La tabla número 10 determina los pacientes que presentaron diagnóstico de linfoma de células TNK tipo nasal y presentaron positivos o negativos al Virus de Epstein Barr según el género, donde se muestra que presentaron mayor prevalencia de positivos de masculino con un total 10 (27.7%) en comparación al femenino con 6 (16.6%) con un total de 16 (44.4%) positivos en comparación a los negativos que son 20 (55.5%) entre ellos 12 (33.3%) masculinos y 8 (22.2%) femeninos. Con una significancia estadística de valor p:0.57, lo que revela que no existe una significancia estadística en los pacientes con virus de Epstein-Barr y los pacientes con linfomas de células TNK tipo nasal en cuanto al género. Por lo que se rechaza la hipótesis alterna y se acepta la hipótesis nula.

Tabla 11. Pacientes que presentan diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal y la relación con el virus Epstein Barr según rango de edad que asistieron al hospital

<i>Rango de edad F (%)</i>						
<i>PACIENTES CON VEB Y LINFOMAS TNK NASAL.</i>	<i>18-25</i>	<i>26-40</i>	<i>41-55</i>	<i>56-y más</i>	<i>Total</i>	<i>Valor p</i>
<i>Positivos</i>	2 (5.5)	2 (5.5)	6 (16.6)	5 (13.8)	16 (44.4)	0.51
<i>Negativos</i>	4 (11.1)	4 (11.1)	8 (22.2)	4 (11.1)	20 (55,5)	

Roosevelt en el período de 2017-2023.

Fuente: base de datos de estudio analizada mediante programa SPSS, con datos de los expedientes clínicos de cada paciente.

En la tabla 11 podemos se observa los pacientes divididos en rangos de edad con diagnóstico de linfomas de células TNK y que presentaron o no el virus de Epstein Barr. Detallando que de los 36 pacientes en total con esta patología 20 (55%) casos resultaron negativos a este virus en camparon con los 16 (44.4) pacientes que dieron positivo a la presencia de este virus, con estos resultados se realizó un análisis estadístico en el programa SPSS para determinar la relación del virus de Epstein Barr en los pacientes con linfomas de células TNK tipo nasal obteniendo un resultado de valor $p=0.51$ siendo mayor 0.05, esto revelando que no existe una significación estadística entre las variables, en consecuencia a estos valores se rechaza la hipótesis alterna y se acepta la hipótesis nula.

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El estudio se basó en un diseño metodológico retrospectivo, de tipo transversal, recaudando la información por medio de un instrumento de recopilación de datos de los expedientes de cada paciente con el diagnóstico de linfoma de células TNK tipo nasal. En el departamento de estomatología se atienden pacientes con diversas patologías como ser: traumas faciales, deformidades dentoesqueléticas, trastornos de la articulación temporomandibular y tumores de cabeza y cuello.

Durante el proceso de desarrollo de estudio se evaluaron pacientes con diferentes patologías que representaron el 95 % (4,320) del total de los pacientes atendidos en el departamento de estomatología, en conjunto con pacientes que dieron positivos a linfoma no Hodgkin siendo el total de 227 casos representando el 5 %. Tomando en cuenta estos valores, se determina que aproximadamente en el hospital Roosevelt se presentan 32 pacientes nuevos anualmente con diagnóstico de linfomas no Hodgkin, siendo una cifra significativa ya que estos valores van de la mano con la última publicación en la página oficial de World Health que determina: el país de Guatemala ocupa el lugar número 174 en el mundo de muertes causadas por linfomas, reportando 220 (0.26%) casos de esta patología, en comparación a otras causas (3).

Existen diversas clasificaciones dentro de la familia de los linfomas no Hodgkin, entre estas existe el linfoma de células T natural killer tipo nasal que es la base de este estudio donde se recopiló 36 casos de pacientes nuevos con este diagnóstico, siendo el 15.8 % entre los linfomas no Hodgkin que fueron de 191 (84.1%) (3).

El 15.8 % de los linfomas de células T natural Killer tipo nasal es una cantidad significativa, tomando en cuenta que estos valores únicamente fueron del Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala, siendo este uno de los pilares del sistema de salud en el país, esto determinando una significancia con la publicación de ciertos

estudios como ser el de Herre y Col en el 2015 que menciona que; los linfomas de células T natural killer tipo nasal aumenta de 2.6% a 8% en el este de Asia y América Latina, en especial en países como México, Guatemala y Perú (2). De igual manera en un estudio realizado en la ciudad de Guatemala por el patólogo Román Carlos, concluyó que, la mayoría de los pacientes guatemaltecos con estos linfomas eran de ascendencia maya y que la frecuencia de linfomas sinonasales dentro el grupo de cabeza y cuello es significativamente mayor que la reportada para los países occidentales. (58) (59).

En cuanto a la afectación en géneros, en este estudio tuvo una mayor prevalencia el género masculino, dado que de los 36 pacientes que presentaron diagnóstico de linfomas de células T natural Killer tipo nasal, 22 (61.1%) casos fueron del sexo masculino en comparación con el sexo femenino que presento 14 (38%) casos del encontrado una concordancia en los casos publicados por la Dra. Sánchez y el Dr. Román Carlos en el 2019 donde determinaron que existe una incidencia de 2-3.6:1. en cuanto a la afectación de genero de estos linfomas. De igual manera en este estudio analizaron La mayoría de los pacientes afectados son adultos, con una mediana de edad de 46 a 60 años, en raras ocasiones, puede afectar niños y adolescentes, y la mayoría de los casos reportados son de China, Japón y Guatemala (27).Reflejando una similitud con este estudio donde los rangos de mayor afectación fueron dentro los grupos de 41-55 años de edad con 8 (22.2%) pacientes 56-y más años con 18 (50%) casos.

En este estudio al momento de realizar el análisis de las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes con esta neoplasia se recopiló que la metástasis la presentaron en mayoría de los pacientes de género masculino en el rango de edad de 41-55 años, esto es un factor importante que esta manifestación pude llegar a determinar el pronóstico de estos pacientes, sin duda que la metástasis en neoplasias de cabeza y cuello son más rápidas que en otras partes del cuerpo, ya que anatómicamente contamos con múltiples cadenas linfáticas y principalmente en la boca donde se encuentra en anillo de Walderller, al igual que áreas muy vascularizadas como ser el paladar y esto hace que linfomas tenga un a su favor este factor anatómico y así generar una angiodestrucción. Por todas estas estas

estructuras importantes en la cabeza y cuello los pacientes en este estudio presentaron en su mayoría una lesión en el paladar, de los 36 casos 25 (69.3%) presentaron este factor clínico el género masculino más afectado. Que al tener esta lesión en la región de paladar luego hacen una fistula orotrales.

La evaluación inicial es crucial en pacientes que presentan este tipo de lesiones, ya que presentan sintomatología que puede marcar un diagnóstico temprano y hacer un plan de tratamiento para mejorar la calidad de vida de cada paciente con estas patologías, en este estudio la sintomatología inicial que mayor se presentó fue la de congestión nasal que 16 (44.4%) pacientes la presentaron, donde ambos sexos presentaron la mismo número casos 8 (22.2%) , entre los rangos de edad 41-55 6 (16.6%) años. Esto marcando la importancia de hacer una buena evaluación de los síntomas iniciales, ya que se encontraron muchos casos que se trataron como sinusitis crónica, porque presentaban una clínica de: secreción nasal, halitosis y movilidad del maxilar.

En diversos estudios de menciona se una relación entre el virus de Epstein-Barr con los linfomas de células T natural killer tipo nasal, como ser el que se realizó en la ciudad de Guatemala por el doctor Van de Rijn (7,13,47) con la colaboración del Román Carlos, donde describen la relación de este virus con esta patología, llegaron a un análisis que: El EBV por sí sola no causa transformación maligna y que pueden estar involucradas anomalías genéticas adicionales. De igual manera la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2008 lo definió como un “linfoma predominantemente extraganglionar caracterizado por daño y destrucción vascular, necrosis prominente, fenotipo citotóxico y asociación con el virus de Epstein-Barr (62). A pesar que los resultados de este estudio determinaron que no existe una significancia estadística entre en EBV y el Linfomas de células TNK tipo nasal, sin embargo, los pacientes presentaron criterios de mucha importancia clínica que se manifestaron en los resultados de cada inmuno-histoquímica haciendo una relación clínica entre el EBV y este tipo de linfoma.

6.1 Conclusiones

1. Con base en los hallazgos del presente estudio, se determinó que no existe una relevancia significativa entre la presencia del virus de Epstein Bar y linfoma de células TNK tipo nasal. Sin embargo, es importante seguir investigando en esta área para comprender mejor los posibles vínculos y causas subyacentes con diferentes análisis.
2. Según los antecedentes encontrados sobre la prevalencia de linfomas de células TNK tipo nasal de células T natural killer en comparación del rango de 2-8% estudio que tiene un valor mayor que equivale al 15% haciendo esto un dato importante para el estudio de estas patologías, ya que únicamente se tomó un centro asistencial de la ciudad de Guatemala y tiene un valor importante.
3. El género que mayor afectación con linfomas de células T natural Killer tipo nasal fue el sexo masculino, al igual que en su rango de edad más prevalente de pacientes entre la edad de 41-45 y 55 y más años de edad, igual no hay una diferencia estadística significativa de edad y género.
4. El síntoma inicial que presentaron los pacientes con esta patología (linfomas TNK tipo nasal) es la congestión nasal, esto hace que tenga diferentes diagnósticos subjetivos a la clínica con otras patologías.
5. Los pacientes presentaron alto índice de metástasis a órganos, esto haciendo su pronóstico reservado.

6.2 Recomendaciones

1. Realizar un estudio donde se evalúe la supervivencia de los pacientes que presentan linfomas de células T Natural Killer tipo nasal.
2. Estudiar la efectividad del tratamiento a temprana detección de estos pacientes con linfomas de células T natural Killer tipo nasal atendidos en hemato oncología
3. Establecer un protocolo de atención de pacientes con linfomas de células T natural Killer tipo nasal en el hospital Roosevelt.
4. Elaborar un estudio donde se determine que órgano tiene mayor grado de metástasis en pacientes con esta patología.
5. Realizar una base de datos para establecer un centro de vigilancia de estos pacientes en el interior de país para tener un mejor control de ellos.
6. Hacer la gestión para incorporar este estudio en Proyecto Internacional de Linfomas T (International T-Cell Project) para tener un respaldo internacional de este estudio, ya que es un linfoma poco frecuente y pronóstico reservado.
7. Importante para futuras investigaciones es comprender mejor la respuesta inmune del cuerpo al virus de Epstein Barr y cómo esto puede influir en el desarrollo de enfermedades relacionadas. Esto podría ayudar a desarrollar estrategias de prevención y tratamiento más efectivas.
8. Realizar un estudio donde se elabore un panel genético a cada paciente con esta patología para establecer si existe una relación entre esta neoplasia y los pacientes con decendencia maya en la ciudad de Guatemala.

9. Como continuidad de este trabajo, además de seguir una caracterización clínica de esta patología, tomar en cuenta de que manera afecta psicológicamente este linfoma en cada paciente que lo presenta y evaluar si esto hace que los pacientes no busquen un tratamiento en un centro asistencial.

CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society. ¿Qué es el linfoma de Hodgkin? [Internet]. 2023 [citado 4 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/linfoma-hodgkin/acerca/que-es-enfermedad-de-hodgkin.html>
2. Herrera Ariza JLA, Villamor Rojas P. Linfoma de células T/Natural Killer extranodal, tipo nasal. Acta otorrino y cirugía cabeza cuello [Internet]. 16 de enero de 2017 [citado 4 de septiembre de 2023];43(3):216-21. Disponible en: <http://revistaacorl.org/index.php/acorl/article/view/31>
3. World Health Ranking. World Life Expectancy. 2020 [citado 4 de septiembre de 2023]. Linfomas en Guatemala. Disponible en: <https://www.worldlifeexpectancy.com/es/guatemala-lymphomas>
4. Nievas Díaz N, Àngels Fernández Saguera M, Prieto Cid M, Magrané Francesch E, del Socorro del Amo Benito M, Folch Pujol S. Ante una masa de larga evolución, ¿nos conformamos con un diagnóstico de benignidad? Medicina general [Internet]. 2019 [citado 4 de septiembre de 2023];8(1):4. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7132193>
5. Rodríguez JT, Cohrs DP. Microbiología, lo esencial y lo practico [Internet]. Universidad Francisco Marroquín; 2005. Disponible en: <https://books.google.hn/books?id=MqwDMwEACAAJ>

6. Morin B. Guías prácticas clínicas para diagnóstico y tratamiento de linfomas no Hodgkin. 2017;
7. Khosravi Shahi P, Díaz Muñoz de la Espada VM. Linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal: caso clínico y revisión de la literatura. Anales de Medicina Interna [Internet]. diciembre de 2005 [citado 4 de septiembre de 2023];22(12):597-600. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-71992005001200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Herrera Ariza JLA, Villamor Rojas P. Linfoma de células T/Natural Killer extranodal, tipo nasal. Acta de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello [Internet]. 16 de enero de 2017 [citado 14 de septiembre de 2023];43(3):216-21. Disponible en: <https://repositorio.fucsalud.edu.co/handle/001/1728>
9. Meneses García AA. Linfoma angiocéntrico centrofacial y expresión de metaloproteasas (experiencia en 20 casos en el instituto nacional de cancerología México) [Internet] [Tesis]. 2009 [citado 14 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://tesis.ipn.mx/xmlui/handle/123456789/3366>
10. Van de Rijn M, Bhargava V, Molina-Kirsch H, Carlos-Bregni R, Warnke RA, Cleary ML, et al. Linfomas extraganglionares de cabeza y cuello en Guatemala: alta frecuencia de linfomas sinonasales asociados al virus de Epstein-Barr. Hum Pathol. julio de 1997;28(7):834-9.
11. Sosa EED. Linfoma nasal de células T/NK : características epidemiológicas y clínicas : experiencia en el servicio de oncología del Hospital Juárez de México [Internet] [Especialidad]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2010 [citado 14 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/handle/20.500.14330/TES01000661014>
12. Castro B JI, Jiménez H MJ, Herrera L. S, Castro B JI, Jiménez H MJ, Herrera L. S. Linfoma nasal de células T/NK (granuloma letal de la línea media), una neoplasia agresiva. Reporte de un caso. Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello [Internet]. junio de 2018 [citado 4 de septiembre de

- 2023];78(2):197-201. Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0718-48162018000200197&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. Torre Iturraspe A, Llorente Pendás S, Vicente Rodríguez JC de, Junquera Gutiérrez LM, López-Arranz JS. Linfoma nasal de células T/NK. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial [Internet]. abril de 2005 [citado 14 de septiembre de 2023];27(2):100-8. Disponible en:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1130-05582005000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
14. Ulate MFU. Utilidad de las células t con receptor de antígeno quimérico (CAR T) en el tratamiento de las neoplasias hematológicas [Internet] [Posgrado]. Universidad de Costa Rica; 2021. Disponible en:
<https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/84274/TFG%20MARIA%20FERNANDA%20ULATE%20ULATE.pdf?sequence=1>
15. García Ramírez CA, Uribe Pérez CJ, Niño Vargas PM, Salazar Radi DS, Vásquez Pinto LE. Linfomas no Hodgkin: Área metropolitana de Bucaramanga. Revista de la Universidad Industrial de Santander Salud [Internet]. abril de 2011 [citado 14 de septiembre de 2023];43(1):39-47. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-08072011000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es
16. Rabasa MP. Factores pronósticos en los linfomas: linfomas no Hodgkin y linfoma de Hodgkin. Anales del sistema sanitario de Navarra [Internet]. 2001 [citado 14 de septiembre de 2023];24(Extra 1):141-58. Disponible en:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6643362>
17. Leukemia and Lymphoma Society. Linfoma no Hodgkin. 2014 [citado 14 de septiembre de 2023]; Disponible en:
https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_nhl.pdf

18. American Cancer Society. Signos y síntomas del cáncer de origen primario desconocido [Internet]. 2023 [citado 14 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-origen-primario-desconocido/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-sintomas.html>
19. Rajiv KP. Mayo Clinic. 2023 [citado 14 de septiembre de 2023]. La diferencia entre el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/hodgkins-lymphoma/expert-answers/lymphoma/faq-20058546>
20. OPS. Salud en las Américas. 2022 [citado 14 de septiembre de 2023]. Perfil de país - Guatemala. Disponible en: <https://hia.paho.org/es/paises-2022/perfil-guatemala>
21. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Clasificación de las neoplasias linfoides: el microscopio como herramienta para el descubrimiento de enfermedades. Blood [Internet]. 1 de diciembre de 2008 [citado 14 de septiembre de 2023];112(12):4384-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-077982>
22. Saavedra Ramírez JD. Linfoma Nasal de Células T/Natural Killer Extranodal Refractario Mal Diagnosticado, Tratado de Manera Exitosa: Informe de Caso. Case Rep. Oncol [Internet]. 11 de diciembre de 2017 [citado 14 de septiembre de 2023];10(3):1092-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5803716/>
23. Sánchez Ramón S. Estudio epidemiológico de patología dermatológica en el anciano y calidad de vida relacionada con la salud. [Internet] [Doctoral]. Universidad de Valladolid; 2014 [citado 14 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/4912>
24. Cohen BM. Análisis de la participación del virus de Epstein Barr en la patogénesis del linfoma difuso a grandes células B y su interacción con el microambiente tumoral [Internet] [Doctoral]. Universidad de Argentina; 2014.

Disponible en:
http://repositorioubi.sisbi.uba.ar/gsd/collect/posgraafa/index/assoc/HWA_796.dir/796.PDF

25. Resnick N, Skerrett PV. Granuloma letal de la línea media de la cara: reporte de caso y revisión de la literatura. *AMA Arch Intern Med.* enero de 1959;103(1):116-22.
26. OPS - OMS. Organización Panamericana de la Salud. 2001 [citado 14 de septiembre de 2023]. Comité Clínico de Linfoma de Burkitt (Iniciativa Mundial contra el Cáncer Infantil en Perú). Disponible en: <https://www.paho.org/es/iniciativa-mundial-contra-cancer-infantil-peru/comite-clinico-linfoma-burkitt>
27. Sánchez-Romero C, Bologna-Molina R, Paes de Almeida O, Santos-Silva AR, Prado-Ribeiro AC, Brandão TB, et al. Linfoma extraganglionar de células NK/T, tipo nasal: descripción general actualizada. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 14 de septiembre de 2023];159:103237. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842821000251>
28. Boletín de la academia chilena de medicina. Discursos de incorporación a la academia chilena de medicina [Internet]. 2019 [citado 14 de septiembre de 2023]; Disponible en: https://www.academiachilenademedicina.cl/wp-content/uploads/2019/06/boletin_academia-med-2018.pdf
29. ASCO. Cancer.Net. 2012 [citado 15 de septiembre de 2023]. Linfoma no Hodgkin - Subtipos de LNH. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/linfoma-no-hodgkin/subtipos-de-lnh>
30. NCI. Cáncer de seno paranasal y de cavidad nasal en adultos [Internet]. 2023 [citado 15 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/pro/adulto/tratamiento-seno-paranasal-pdq>

31. Pineda-Daboin KM, Rosas-García G, Rosas-García MI, Luna MA, Rosas-Uribe A. Linfomas extraganglionares en la cabeza y el cuello: características clínicas, patológicas, inmunofenotípicas y genotípicas. 2009;
32. Avilés A, Neri N, Fernández R, Calva A, Huerta-Guzmán J, Nambo MJ. Linfoma nasal de células NK/T con enfermedad diseminada tratada con terapia combinada agresiva. *Med Oncol*. 2003;20(1):13-7.
33. Lara-Torres C. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. *Revista Patología* [Internet]. 2009;47(1):35-45. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2009/rlp091g.pdf>
34. Tsao SW, Tsang CM, To KF, Pathol J. El papel del virus de Epstein-Barr en las neoplasias malignas epiteliales. 2015;
35. Plata S LM, Oviedo L JF, Rincón-Orozco B, Plata S LM, Oviedo L JF, Rincón-Orozco B. Revisión sistemática: estrategias virales para la inducción de cáncer “virus de Epstein-Barr: latencia y mecanismos asociados a la oncogénesis viral”. *Revista de la Universidad Industrial de Santander Salud* [Internet]. septiembre de 2018 [citado 15 de septiembre de 2023];50(3):257-68. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-08072018000300257&lng=en&nrm=iso&tlng=es
36. Sangüeza M. Virus de Epstein Barr y piel. *Dermatología Argentina* [Internet]. 10 de junio de 2011 [citado 15 de septiembre de 2023];17(3):184-92. Disponible en: <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/829>
37. Cohen JI. McGraw Hill Medical. 2022 [citado 15 de septiembre de 2023]. Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida la mononucleosis infecciosa. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=267959481&bookid=3118>

38. Department of Health New York. Mononucleosis Infecciosa (mono, mononucleosis VEB) [Internet]. 2023 [citado 15 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.health.ny.gov/es/diseases/communicable/mononucleosis/fact_sheet.htm
39. García C, Fuertes X, Villegas R, Salinas J, Anze G, García C, et al. Pronostico desfavorable de linfoma T/NK: reporte de casos. Revista Médica La Paz [Internet]. 2023 [citado 15 de septiembre de 2023];29(1):69-74. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-89582023000100069&lng=es&nrm=iso&tlng=es
40. Lentini E. Servicios de agua potable y saneamiento en Guatemala: beneficios potenciales y determinantes de éxito [Internet]. CEPAL; 2010. Disponible en: <https://repositorio.cepal.org/server/api/core/bitstreams/a8774c53-5338-41c6-ad1c-0314419d40c4/content>
41. López-Pintor RM, Fernández Castro M, Hernández G. Afectación oral en el paciente con síndrome de Sjögren primario. Manejo multidisciplinar entre odontólogos y reumatólogos. Reumatol Clin [Internet]. 1 de noviembre de 2015 [citado 15 de septiembre de 2023];11(6):387-94. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-afectacion-oral-el-paciente-con-articulo-S1699258X15000571>
42. López IG, Rivas EM, Marco IC. Tumores malignos de las fosas nasales y senos paranasales. granulomas malignos. En: Libro virtual de formación en ORL. Hospital Ramón y Cajal. Madrid; 2016.
43. Abadías-Granado I, Diago A, Cerro PA, Palma-Ruiz AM, Gilaberte Y. Leishmaniasis cutánea y mucocutánea. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 15 de septiembre de 2023];112(7):601-18. Disponible en: <http://www.actasdermo.org/es-leishmaniasis-cutanea-mucocutanea-articulo-S0001731021001083>

44. Santoyo ZM. La imagenología como auxiliar de diagnóstico de lesiones asociadas al linfoma No Hodgkin [Internet] [Grado]. UNAM; 2020 [citado 15 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000819222/3/0819222.pdf>
45. Barreiro ÁL, García VS, Fernández JLR. Lesiones preneoplásicas, tumores benignos y malignos de la cavidad oral. 2019; Disponible en: <https://seorl.net/PDF/Cavidad%20oral%20faringe%20esofago/084%20-%20LESIONES%20PRENEOPL%C3%81SICAS,%20TUMORES%20BENIGNOS%20Y%20MALIGNOS%20DE%20LA%20CAVIDAD%20ORAL.pdf>
46. AAOS. Radiografías, tomografías computarizadas (TC) e imágenes por resonancia magnética (IRM) (X-rays, CT Scans, and MRIs) [Internet]. 2023 [citado 15 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.orthoinfo.org/es/treatment/radiografias-tomografias-computarizadas-tc-e-imagenes-por-resonancia-magnetica-irm-x-rays-ct-scans-and-mris/>
47. Botella-Estrada TR, Sanmartín O, Almenar S, Pujol RM, Sabater V, Palomar F, et al. Estudio de la asociación del virus de Epstein-Barr con los linfomas cutáneos de células. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 1 de noviembre de 1999 [citado 15 de septiembre de 2023];90(11):561-74. Disponible en: <http://actasdermo.org/es-estudio-asociacion-del-virus-epstein-barr-articulo-13003551>
48. Vidal M. Medscape. 2018 [citado 15 de septiembre de 2023]. ¿Es posible utilizar la clasificación de Lugano para la estadificación de linfomas en México? Disponible en: <http://espanol.medscape.com/verarticulo/5903135>
49. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recomendaciones para la evaluación inicial, estadificación y evaluación de la respuesta del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin: clasificación de Lugano. JCO [Internet]. 20 de septiembre de 2014 [citado 17 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.29.3951>

2023];32(27):3059-67. Disponible en:
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.54.8800>

50. MedlinePlus enciclopedia médica. Mucormicosis. En: MedlinePlus [Internet]. 2022 [citado 17 de septiembre de 2023]. (Enciclopedia médica). Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000649.htm>
51. ASCO. Cancer.Net. 2021 [citado 17 de septiembre de 2023]. Linfoma no Hodgkin - Tipos de tratamiento. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/linfoma-no-hodgkin/tipos-de-tratamiento>
52. iTAcC. Cuatro momentos clave en el origen de la radioterapia [Internet]. iTAcC. 2015 [citado 17 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://itaccancer.es/noticias/cuatro-momentos-clave-en-el-origen-de-la-radioterapia/>
53. American Cancer Society. Cancer Org. 2020 [citado 17 de septiembre de 2023]. Quimioterapia para el linfoma de Hodgkin. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/linfoma-hodgkin/tratamiento/quimioterapia.html>
54. Pulla MP. Análisis de la supervivencia a largo plazo del linfoma folicular [Internet] [Doctoral]. Universidad Autónoma de Madrid; 2017 [citado 17 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/679909/calvo_de_juan_virginia.pdf?sequence=1&isAllowed=y
55. Sociedad Americana contra el cáncer. Tratamiento del linfoma no Hodgkin [Internet]. Cancer Org.; 2018 [citado 17 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9082.00.pdf>
56. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. México, D.F.: McGraw-Hill Education; 2014.

57. Sánchez Antillón A. Proceso de discernimiento de la unidad de análisis y muestreo en la investigación sobre el ideal formal y de contenido de los psicoanalistas. *Subjetividad y procesos cognitivos* [Internet]. diciembre de 2009 [citado 17 de septiembre de 2023];13(2):174-82. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1852-73102009000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
58. Orozco R. Perfil del Dr. Román Carlos como investigador médico. *Revista médica (Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala)* [Internet]. 8 de diciembre de 2021 [citado 17 de septiembre de 2023];160(3):337-8. Disponible en: <https://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/456>
59. Boffetta P. Epidemiología del linfoma no Hodgkin en adultos. *Annals of Oncology* [Internet]. 1 de junio de 2011 [citado 17 de septiembre de 2023];22:iv27-31. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)41238-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)41238-6/fulltext)
60. Chiattonne C, Civallero M, Fischer T, Miranda E, Manni M, Zing NPC, et al. Características y resultados clínicos de pacientes con linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo: Informe del proyecto internacional prospectivo de linfoma de células T. *Hematological Oncology* [Internet]. 2022 [citado 17 de septiembre de 2023];40(5):953-61. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hon.3074>
61. Museo de arte chileno precolombino. Museo precolombino. 2021 [citado 17 de septiembre de 2023]. Poblamiento-Americano: Los primeros habitantes del continente. Disponible en: <https://museo.precolombino.cl/wp-content/uploads/2021/03/Poblamiento-Americano.-Educacion-Media.pdf>
62. Hidalgo CO. La nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2008, de tumores del tejido hematopoyético y linfoide. 2009;47(1):3-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2009/rlp091b.pdf>

CAPÍTULO VIII. ANEXOS

Anexo 1. Ficha de Recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA -UNIDAD DE CIRUGÍA MAXILOFACIAL	
HOSPITAL ROOSEVELT-GUATEMALA	
CARACTERIZACIÓN DE LINFOMAS NO HODGKIN DE CÉLULAS T NATURAL KILLER TIPO NASAL EN PACIENTES QUE ASISTEN AL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA DEL HOSPITAL ROOSEVELT.	
NÚMERO DE REGISTRO _____	
NOMBRE DEL PACIENTE _____ EDAD _____ GÉNERO _____	
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO _____	
MANIFESTACIÓN CLÍNICA:	
1. VIRUS DE EB POSITIVO ___ NEGATIVO _____	
2. NECROSIS NASAL SI ___ NO ___	
3. LESIÓN EN PALADAR SI ___ NO ___	
4. FOA SI ___ NO ___	
METÁSTASIS SI ___ NO ___	
SÍNTOMAS PRINCIPALES _____	
EN TRATAMIENTO SI _____ NO _____	
EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD _____	
OBSERVACIONES	

ELABORO _____	

Anexo 2. Expediente de un paciente con linfoma de células T Natural Killer Tipo nasal del Hospital Roosevelt.

Hospital Roosevelt
GUATEMALA, G.A.

EVOLUCION

Fecha	Hora	Evolución - Información adicional - Datos, etc.	Indice
10/11/2020	11:30	<p>* 5 meses sin tx cu. ot (capulo) (locos info) - Completo RT (agosto 2020) - Seguimiento coext RT en NCCN</p> <p>Plan: pdo TAC SINDS paraneoplásico</p> <p>cita 1 vez</p>	
10/12/2020	11:00	<p>* 6 meses sin tx Capulo RT (4 m)</p> <p>TAC SINDS PARANEOPLASICO (15/12/2020) suposición sero max pcc obstrucción pda nasal RT</p> <p>Plan: observación</p> <p>cita 3 veces</p>	
15/03/2021	11:30	<p>* 9 meses sin tx - completo RT (agosto 2020) - pda nasal RT (agosto 2020) para seguir. no se observa mejoría</p> <p>Plan: - Retorno a otorrinolaringología para evaluación - Observación - 1 vez 5 meses</p>	

DEPARTAMENTO Medicina SECCION H.O
NOMBRE [Redacted] Historia Clínica No. 685581

Hospital Roosevelt
GUATEMALA, G.A.

EVOLUCION

Fecha	Hora	Evolución - Información adicional - Datos, etc.	Indice
22/05/2020	11:30	<p>yo tiene cita 9 días en NCCN mejorado aunque aún en proceso de masa (no visible) nose buenas respuestas se nota la respiración estó mejor.</p> <p>Plan: (5) VPD cita 4 veces</p>	
27/06/2020	11:00	<p>Antes de 15 años Linfoma NK. Finalizó RT el 08/Ago/20 25/25 sesiones Reevaluación en 3 semanas</p>	
16/09/2020	10:30	<p>- Capulo ot + RT - curo RT que curó la obstrucción de max. no (aún visible) no se ve mejoría en no respiración RT - se ve obstrucción en nariz RT Evaluación 3?</p> <p>Plan: yo tiene cita repetido en NCCN cu obstrucción</p> <p>cita 2 veces</p>	

DEPARTAMENTO [Redacted] SECCION [Redacted]
NOMBRE [Redacted] Historia Clínica No. [Redacted]

Expediente de pacientes donde se detalla el tratamiento que se está realizando por el departamento de hemato-oncología del Hospital Roosevelt-Guatemala.

Anexo 3. Base de datos para ser analizados en SPSS de los pacientes con linfomas de células T Natural Killer tipo nasal.

SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO	VEB	NECROSIS NASAL	LESION EN PALADAR	FOAN	EPIX	MX	SINTOMA INICIAL
1	40	LINFOMAS DE CELULAS TNK EXTRANODAL TIPO NASAL	1	2	1	2	1	1	CONGESTION NASAL
1	55	LINFOMAS DE CELULAS TNK EXTRANODAL TIPO NASAL	1	2	1	2	2	2	1 CEFALEA
2	45	LINFOMA NO HODGKIN NATURAL KILLER TIPO NASAL	1	1	1	2	2	2	1 CEFALEA
2	53	LINFOMA DIFUSO DE CELULAS TNK CENTROFACIAL	1	1	1	2	2	2	1 RINORREA
1	51	LINFOMA DIFUSO DE CELULAS TNK TIPO NASAL	1	2	1	2	2	2	1 DISATRIA
1	58	LINFOMA CUTANEO DE CELULAS TNK NASAL	2	2	1	2	1	1	1 CONGESTION NASAL
2	46	LINFOMA NASAL TIPO TNK	2	1	1	2	2	2	1 CONGESTION NASAL
1	46	LINFOMA ANGIOCENTRICO DE CEULAS TNK NASAL	2	1	1	2	2	2	1 CONGESTION NASAL
2	42	LINFOMA NASAL DE CELULAS TNK	2	1	1	1	2	2	1 DISATRIA
1	40	LINFOMA DE CELULAS NK EN CELULAS T CENTROFACIAL	2	1	1	1	1	1	2 CONGESTION NASAL
1	40	LINFOMA DE CELULAS TNK EXTRANODAL TIPO NASAL	2	2	1	1	1	2	1 CONGESTION NASAL
2	40	LINFOMA DE CELULAS TNK EN REGION NASAL	2	2	1	2	2	2	1 CONGESTION NASAL
2	52	LINFOMA DE CELULAS TNK/ANAPLASIA DE ORIGEN NASAL	2	2	1	2	2	2	1 CONGESTION NASAL
2	59	LINFOMAS DE CELULAS TNK EN PALADAR ANGIOCENTRICO	1	2	1	2	2	2	1 RINORREA FETIDA
1	60	LINFOMAS DE CELULAS TNK ANGIOCENTRICO	1	2	1	2	2	2	1 RINORREA FETIDA
1	22	LINFOMAS DE CELULAS TNK ANGIOCENTRICO	1	2	1	2	2	2	1 CEFALEA
1	60	LINFOMAS DE CELULAS TNK ANGIOCENTRICO	2	2	2	1	2	2	2 CONGESTION NASAL
1	54	LINFOMAS DE CELULAS TNK ANGIOCENTRICO	2	2	2	2	2	2	1 CONGESTION NASAL
1	54	LINFOMAS DE CELULAS TNK ANGIOCENTRICO	2	2	2	2	2	2	1 CONGESTION NASAL
2	43	LINFOMAS DE CELULAS TNK ANGIOCENTRICO	2	2	2	2	2	2	1 CONGESTION NASAL
2	40	LINFOMAS DE CELULAS TNK ANGIOCENTRICO	2	2	2	2	2	2	2 CONGESTION NASAL
2	57	LINFOMA DE CELULAS TNK PULMUNAR CON INVASION CENTROFACIAL	2	2	1	1	2	2	1 RINORREA FETIDA
1	24	LINFOMA NASAL DE CELULAS TNK	2	2	2	2	2	2	1 RINORREA FETIDA
2	50	LINFOMA NASAL DE CELULAS TNK	1	2	2	2	2	2	1 RINORREA FETIDA
2	20	LINFOMA NASAL DE CELULAS TNK	1	2	1	2	1	1	1 MAREOS
1	28	LINFOMA NASAL DE CELULAS TNK	1	2	1	2	2	2	1 PERDIDA DE AGUDEZA VISUAL
2	47	LINFOMA NASAL DE CELULAS TNK	1	2	1	2	2	2	1 DIFICULTAD RESPIRATORIA
2	43	LINFOMA NASAL DE CELULAS TNK	2	2	1	2	1	1	1 CONGESTION NASAL
2	43	LINFOMA NASAL DE CELULAS TNK	2	2	1	2	2	2	1 CONGESTION NASAL
2	40	LINFOMA PERIFERICO NASAL DE CELULAS TNK	2	2	1	1	2	2	1 RINOLALIA
2	70	LINFOMA NO HODGKIN NATURAL KILLER TIPO NASAL	2	2	1	1	2	2	2 RINOLALIA
2	25	LINFOMA NO HODGKIN NATURAL KILLER TIPO NASAL	2	2	1	2	2	2	2 RINOLALIA
2	29	LINFOMA NO HODGKIN NATURAL KILLER TIPO NASAL	1	2	2	2	2	2	1 PRURITO NASAL
2	45	LINFOMA NO HODGKIN NATURAL KILLER TIPO NASAL	1	2	2	2	2	2	1 DISETESIA EN PALADAR
2	45	LINFOMA NO HODGKIN NATURAL KILLER TIPO NASAL	1	2	2	2	2	2	1 DISFAGIA
2	50	LINFOMA NO HODGKIN NATURAL KILLER TIPO NASAL	1	2	2	2	2	2	1 CONGESTION NASAL

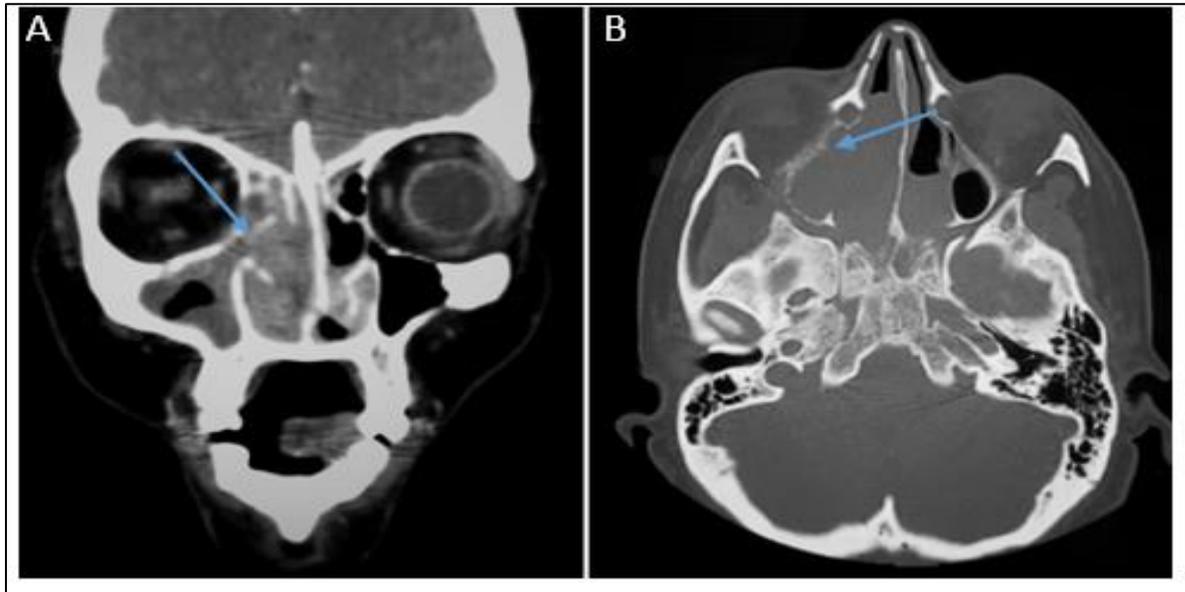
Agrupación de pacientes con linfomas de células TNK de acuerdo edad, género, manifestaciones clínicas. Para procesar su análisis en SPSS.

Anexo 4. Paciente con linfoma de células T natural Killer tipo nasal del Hospital Roosevelt



A. Paciente con lesión centro facial con 1 mes de evolución con un diagnóstico de linfoma de células TKN tipo nasal, servicio de estomatología Hospital Roosevelt. **B** Paciente con 4 meses de evolución ya con tratamiento establecido por el servicio de hemato-oncología con el protocolo VIPD + RT Hospital Roosevelt. **C** lesión en región de paladar blando en su extremo derecho con 15 días de evolución en paciente con diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal, servicio de estomatología Hospital Roosevelt. **D.** Paciente Femenina con edema en región de hemicara derecha con diagnóstico de linfoma de células TNK tipo nasal del Hospital Roosevelt— servicio de estomatología.

Anexo 5. Estudios de imágenes que se realizan en pacientes con Diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal en el Hospital Roosevelt-Guatemala.



A. Tomografía axial computarizada con medio de contrastada con representación de un corte coronal de paciente con diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal, donde la flecha marca invasión de la región centrofacial y con ocupación de seno maxilar de lado derecho. **B** tomografía axial computarizada en su ventana ósea con corte coronal en paciente con diagnóstico de linfomas de células TNK tipo nasal donde la flecha señala destrucción ósea en región pared medial de la fosa nasal derecha.

Anexo 6. Estudio de Histopatológicos de pacientes con diagnósticos de linfomas de células TNK tipo nasal del Hospital Roosevelt

A	B																																							
<p style="text-align: center;">HOSPITAL ROOSEVELT - INFORME ANATOMOPATOLÓGICO</p> <p>Quirúrgica: S-2022 6380 Reg.Med: 889516 Nombre: [REDACTED] Edad: 51 Sexo: F Servicio: CLINICA DE TUMORES Especimen: REVISION DE CASO/3 BLOQUES Y 3 LAMINILLAS/TUMOR EN FOSA NASAL DERECHA Fecha de ingreso: 2022-07-15</p> <hr/> <p>DIAGNOSTICO Lesion en fosa nasal derecha, Revision -Compatible con linfoma de células T/NK de la region nasal</p> <p>COMENTARIO/NOTA No se cuenta con EBER en nuestra institucion pero el mismo es necesario para completar la adecuada categorizacion de la neoplasia</p> <p style="text-align: right;"><i>[Signature]</i> Dra. Aguilar PATOLOGO</p>	<p style="text-align: center;">HOSPITAL ROOSEVELT - INFORME ANATOMOPATOLÓGICO</p> <p>Quirúrgica: S-2022 6380 Reg.Med: 889516 Nombre: [REDACTED] Edad: 51 Sexo: F Servicio: CLINICA DE TUMORES Especimen: REVISION DE CASO/3 BLOQUES Y 3 LAMINILLAS/TUMOR EN FOSA NASAL DERECHA Fecha de ingreso: 2022-07-15</p> <hr/> <p>INFORMACION ADICIONAL</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Inmunohistoquímica</th> <th style="text-align: left;">Caso</th> <th style="text-align: left;">Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anticuerpo</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CK</td> <td>Negativo en células neoplásicas</td> <td>Positivo</td> </tr> <tr> <td>CD45</td> <td>Positivo en células neoplásicas</td> <td>Positivo</td> </tr> <tr> <td>CD34</td> <td>Negativo en células neoplásicas</td> <td>Positivo</td> </tr> <tr> <td>CD20</td> <td>Negativo en células neoplásicas</td> <td>Positivo</td> </tr> <tr> <td>CD3</td> <td>Negativo en células neoplásicas</td> <td>Positivo</td> </tr> <tr> <td>CD4</td> <td>Positivo en células neoplásicas</td> <td>Positivo</td> </tr> <tr> <td>CD8</td> <td>Positivo focal en células neoplásicas</td> <td>Positivo</td> </tr> <tr> <td>CD56</td> <td>Positivo en células neoplásicas</td> <td>Positivo</td> </tr> <tr> <td>CD5</td> <td>Positivo focal en células neoplásicas</td> <td>Positivo</td> </tr> <tr> <td>GRANZIMA B</td> <td>Positivo en células neoplásicas</td> <td>Positivo</td> </tr> <tr> <td>CD30</td> <td>Positivo en más de 60% de células neoplásicas</td> <td>Positivo</td> </tr> </tbody> </table>	Inmunohistoquímica	Caso	Control	Anticuerpo			CK	Negativo en células neoplásicas	Positivo	CD45	Positivo en células neoplásicas	Positivo	CD34	Negativo en células neoplásicas	Positivo	CD20	Negativo en células neoplásicas	Positivo	CD3	Negativo en células neoplásicas	Positivo	CD4	Positivo en células neoplásicas	Positivo	CD8	Positivo focal en células neoplásicas	Positivo	CD56	Positivo en células neoplásicas	Positivo	CD5	Positivo focal en células neoplásicas	Positivo	GRANZIMA B	Positivo en células neoplásicas	Positivo	CD30	Positivo en más de 60% de células neoplásicas	Positivo
Inmunohistoquímica	Caso	Control																																						
Anticuerpo																																								
CK	Negativo en células neoplásicas	Positivo																																						
CD45	Positivo en células neoplásicas	Positivo																																						
CD34	Negativo en células neoplásicas	Positivo																																						
CD20	Negativo en células neoplásicas	Positivo																																						
CD3	Negativo en células neoplásicas	Positivo																																						
CD4	Positivo en células neoplásicas	Positivo																																						
CD8	Positivo focal en células neoplásicas	Positivo																																						
CD56	Positivo en células neoplásicas	Positivo																																						
CD5	Positivo focal en células neoplásicas	Positivo																																						
GRANZIMA B	Positivo en células neoplásicas	Positivo																																						
CD30	Positivo en más de 60% de células neoplásicas	Positivo																																						

A. Resultado histopatológico con diagnóstico compatible con linfomas de células TNK tipo nasal de paciente del Hospital Roosevelt-Guatemala. **B.** Resultado de Inmunohistoquímica de paciente con diagnóstico de linfoma de células TNK tipo Nasal del Hospital Roosevelt.

Anexo 7. Aprobación de comité de bioética de la escuela de estudios de posgrado e investigación de la facultad de odontología universidad de San Carlos de Guatemala.



**Escuela de Estudios de
 Postgrado Facultad de
 Odontología**



**APROBACIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA
 MAestrÍA EN ORTODONCIA Y ORTOPEDIA MAXILOFACIAL**

La infrascrita Comisión de Bioética de la Maestría en Cirugía Oral y Maxilofacial de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Odontología, Universidad de San Carlos de Guatemala, por este medio hace constar que fue presentado ante este comité el proyecto de investigación titulado:

"CARACTERIZACIÓN DE LINFOMAS NO HODGKIN DE CÉLULAS T NATURAL KILLER TIPO NASAL Y SU RELACIÓN CON EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR EN PACIENTES DEL HOSPITAL ROOSEVELT 2017-2023."

Presentado por el **Dr. Juan José Guifarro Sierra**, Registro académico: 201690454.

Por lo cual, informamos que este comité otorga el siguiente dictamen de la evaluación Bioética:

APROBADO

Debido a que no presenta ningún conflicto de interés y cumple con las normas bioéticas de investigación científica.

En la Ciudad de Guatemala el diecinueve de febrero del año dos mil veinticuatro.

"Id y Enseñad a Todos"

Dr. Erwin Alejandro Curan Cantoral
 Coordinador, Maestría en Cirugía Oral y Maxilofacial

Dr. Jaime Enrique Matta Ríos
 Docente, Maestría en Cirugía Oral y Maxilofacial

Dr. Carlos Guillermo Alvarado Barrios
 Director, Escuela de Estudios de Postgrado



C.c. Archivo
 /kycb



FOUSAC
Facultad de Odontología
Universidad de San Carlos de Guatemala



Dr. Carlos Alvarado Barrios
Director de Unidad de Posgrados e Investigación


Firma

Dr. Juan Jose Guifarro Sierra.
Autor de Investigación



DR JUAN JOSÉ GUIFARRO
CIRUJANO DENTISTA
C T 470

Firma