



**HÁBITOS Y CONDUCTAS RELACIONADAS CON CAVIDAD ORAL Y SU ASOCIACIÓN
CON LA PRESENCIA DE DOS ONCOVIRUS (VIRUS DE EPSTEIN BARR Y VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO) EN ESTUDIANTES ENTRE 14 A 17 AÑOS EN COLEGIOS DE
SECUNDARIA DE CALI, COLOMBIA. ANÁLISIS SECUNDARIO**

María Alejandra Franco Rivas

**Universidad del Valle
Facultad de salud
Escuela de Odontología
Santiago de Cali, agosto de 2019**



**HÁBITOS Y CONDUCTAS RELACIONADAS CON CAVIDAD ORAL Y SU ASOCIACIÓN
CON LA PRESENCIA DE DOS ONCOVIRUS (VIRUS DE EPSTEIN BARR Y VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO) EN ESTUDIANTES ENTRE 14 A 17 AÑOS EN COLEGIOS DE
SECUNDARIA DE CALI, COLOMBIA, ANÁLISIS SECUNDARIO**

**Tesis de grado para optar al título de
Especialista en Periodoncia**

María Alejandra Franco Rivas

Tutores

**Dr. Andrés Castillo
Biologo PhD Ciencias Médicas**

Asesora metodológica

**Dra. Sandra Amaya
Od Periodoncista MSc Ciencias Odontológicas**

**Universidad del Valle
Facultad de salud
Escuela de Odontología
Santiago de Cali, agosto de 2019**

PÁGINA DE ACEPTACIÓN

Fecha de Sustentación

Jurados

Estado de Aceptación

Aprobado _____

No aprobado _____

Director del Proyecto _____

Santiago de Cali, _____ de 2019

DEDICATORIA

A mis padres por su amor incondicional y apoyo constante en todo este camino

*A Dios por iluminarme y darme la fuerza para continuar en este proceso de
obtener uno de los anhelos más deseados.*

AGRADECIMIENTOS

- *A la Doctora Sandra Amaya por el acompañamiento, la paciencia, dedicación, y el aporte de sus conocimientos para sacar este trabajo adelante.*
- *Al Doctor Andrés Castillo por la información brindada y el asesoramiento para la realización de éste trabajo.*
- *Al Registro Poblacional de Cáncer en Cali (RPCC), Departamento de Patología Universidad del Valle.*

TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	11
Introducción	12
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.1. Pregunta de investigación.....	15
2. JUSTIFICACION	15
3. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE	17
4. OBJETIVOS	34
4.1. Objetivo General.....	34
4.2. Objetivo Específicos.....	34
5. METODOLOGIA.....	34
5.1. Tipo de estudio.....	34
5.2. Procedencia de la información de la base de datos	35
5.2.1 Información de hábitos asociados con cavidad oral.....	35
5.2.2 Detección de oncovirus.....	36
5.2.3 Diseño y manejo de base de datos	37
5.2.4 Población de estudio	38
5.2.5 Variables.....	39
6. ANALISIS ESTADISTICO.....	41
7. RESULTADOS.....	42
8. DISCUSION.....	54
9. CONCLUSIONES.....	57
10. RECOMENDACIONES.....	57
11. BIBLIOGRAFIA.....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Carcinogénesis	20
Figura 2. Vías de latencia de VEB.....	25
Figura 3. Mecanismo patogénico de infección en mucosa del VPH.....	30

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Presencia de VEB y VPH

Tabla 2. Variables sociodemográficas

Tabla 3. Componente de higiene y salud oral

Tabla 4. Componente de comportamiento sexual

Tabla 5. Componente consumo de alcohol y cigarrillo

Tabla 6. Características generales

Tabla 7. Hábitos orales

Tabla 8. Tratamiento y lesiones en cavidad oral

Tabla 9. Consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol

Tabla 10. Variables de comportamiento sexual

Tabla 11. Análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente higiene y salud oral

Tabla 12. Análisis de asociación entre la detección positiva del VPH y las variables del componente higiene y salud oral

Tabla 13. Análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente comportamiento sexual.

Tabla 14. Análisis de asociación entre la detección positiva del VPH y las variables del componente comportamiento sexual.

Tabla 15. Análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol.

Tabla 16. Análisis de asociación entre la detección positiva del VPH y las variables del componente consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol.

Tabla 17. Distribución de los virus (VEB-VPH) según el género

LISTAS ABREVIATURAS

VPH:	Virus del papiloma humano
VEB:	Virus Epstein Barr
IARC:	International agency for reserach of cancer- Agencia internacional para investigación de cáncer
OMS:	Organización mundial de la salud
VPH-AR:	Virus de papiloma humano de alto riesgo
INC:	Instituto nacional de cancerología
HTLV-1:	Virus linfotropico T humano
HBV:	Virus de hepatitis B
HCV:	Virus de hepatitis C
KSHV:	Virus de herpes asociado a sarcoma de Kaposi
MCV:	Poliomavirus de células de Merkel
CB:	Cáncer de Cavidad bucal
NCCN:	Clinical Practice Guidelines in Oncology - Guías de prácticas clínicas en oncología
CEC:	Carcinoma escamocelular oral
EBNA:	Antígenos nucleares
LMP:	Proteínas de membrana latentes
EM:	Esclerosis múltiple
LB:	Linfoma de Burkitt
LH:	Linfoma de Hodgkin
PT-LPD:	Enfermedad linfoproliferativa postrasplante
NPC:	Carcinoma nasofaríngeo indiferenciado
NK:	Natural killer

RESUMEN

Introducción: Algunos agentes infecciosos como los virus se consideran como iniciadores de cáncer o con la capacidad de aumentar el riesgo de su desarrollo. Están implicados en un 12% en los cánceres humanos y pueden interrumpir las señales que controlan normalmente el crecimiento y la proliferación celular o incluso producir un estado inflamatorio crónico que puede conducir al desarrollo de la enfermedad. El Virus de Epstein Barr (VEB) y el virus de Papiloma Humano (VPH), son dos oncovirus relacionados con diferentes tipos de cáncer. El VEB se ha observado que se puede transmitir por contacto con saliva y besos y se ha asociado enfermedades tumorales como linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo, más del 90% de la población mundial se infecta con este virus. El VPH se transmite por contacto sexual directo siendo el portador el hombre y las más afectadas las mujeres por ser un factor etiológico de cáncer de cérvix y además asociarse a cáncer de orofaringe y cavidad bucal. Como estos dos oncovirus se relacionan por su afinidad con cavidad oral y para el cáncer se ha sugerido a nivel mundial establecer factores preventivos para disminuir la presencia de diferentes tipos de cáncer o identificar en estadios iniciales para una mejor respuesta al tratamiento y supervivencia. La distribución geográfica, algunos factores del medio ambiente y estilo de vida, como relaciones sexuales tempranas, higiene inadecuada, niveles socioeconómico y educacional bajos, dieta y comportamiento sexual en ambos sexos deberían ser identificables en edades tempranas con fines educativos y preventivos. **Objetivo:** Establecer los hábitos y conductas relacionadas con cavidad oral y la presencia de dos oncovirus (VEB y VPH) estudiados en una población adolescente de 14-17 años en una institución educativa. **Métodos:** se realizó un estudio de tipo observacional descriptivo de tipo retrospectivo a partir de una base de datos de un estudio previo de VPH16 y VEB en estudiantes de 14 a 17 donde se incluyeron 1565 participantes, se tomó en cuenta características socio-demográficas, hábitos de higiene y salud oral, comportamiento sexual, consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol y toda la población recibió vacuna de VPH con 4 años de anterioridad. Los participantes diligenciaron una encuesta en forma anónima para determinar hábitos y prácticas relacionadas con comportamientos sexuales. Las muestras de los 2 oncovirus se realizó por medio de enjuague bucal y de garganta por 30 segundos y se identificó por medio de PCR convencional y PCR en tiempo real- El análisis de los datos se realizó con la prueba exacta de Fisher. **Resultados:** Se identificó VEB en 601 adolescentes (38,40%), con una leve mayoría en mujeres n=309 (51.41%) que en hombres n=292 (48.59%). Con respecto al VPH se encontró en n=24(1,53%) más en hombres que en mujeres (n=8/33,33%vs n=16/66,67%). Se presentó una asociación significativa entre VEB y los hábitos orales y/o comportamientos sexuales relacionados con el número de compañeros que se habían dado besos, contacto con lengua, experiencia sexual previa y el uso de preservativo ($p < 0.05$). Con relación el VPH no se encontró una asociación significativa con las variables de hábitos orales, pero si con la presencia de verrugas. Ninguno se relacionó con los hábitos de higiene oral, consumo de cigarrillo o ingesta de alcohol en los jóvenes. **Conclusiones:** Se encontró una frecuencia alta de VEB en la población adolescente con una significancia con hábitos orales como besos y experiencia sexual previa. El VEB se relacionó significativamente con el comportamiento como el número de besos. El efecto protector de la vacuna del VPH a pesar de los hábitos relacionados con cavidad oral y prácticas sexuales, fue evidente presentándose en un bajo porcentaje

Palabras clave: oncovirus, virus de epstein barr, virus de papiloma humano, cáncer.

INTRODUCCION

Las presencias de algunos oncovirus se consideran como un factor de riesgo importante para desarrollar cáncer entre los humanos, de igual importancia como por ejemplo el tabaco. Se ha observado que cerca del 15% de los tumores en general están asociados a las infecciones ocasionadas por algunos virus, aunque no son suficientes para iniciar el desarrollo de tumores malignos, porque que se requieren largos periodos de latencia entre la infección primaria y su desarrollo con la presencia de algunos factores físicos o químicos. (Lowy, 2014).

Cerca de un 92% de los diferentes tipos de cáncer se asocian con la presencia de virus (Gao & Zheng, 2011) y algunos se consideran factores emergentes o de riesgo para el desarrollo de proceso de carcinogénesis como el virus del papiloma humano (VPH) en el cáncer de cérvix, orofaringe y cavidad oral y el virus de epstein barr (VEB) asociado a linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo (Harold Zur Hausen, 2009)

El VPH es un virus de ADN capaz de infectar las células epiteliales de piel y mucosas, y se considera un factor de riesgo asociado al carcinoma escamo celular de cérvix, orofaringe(K. Syrjänen, 1983) y cavidad bucal (Rethman, 1983). Se reconocen aproximadamente 200 subtipos diferentes VPH (de Villiers, 2013) con un subgrupo de alto riesgo por su potencial de malignización, siendo los genotipos más frecuentes el VPH 16 y VPH 18 para los cuales la Agencia Internacional para la Investigación de Cáncer (IARC) los considera como agentes oncogénicos por la presencia de oncoproteínas con capacidad de alterar el ciclo celular , y con una alta asociación específicamente para el VPH16 con cáncer bucal. Cerca de 70 % de los tumores malignos de orofaringe son causados por infección de VPH de alto riesgo, y su incidencia ha estado aumentando en países como los Estados Unidos en donde se ha reportado que más de la mitad de los tumores de orofaringe se relacionan a un solo tipo de VPH de alto riesgo, el VPH 16. (IARC,2012).

El herpesvirus humano tipo 4 o virus de Epstein-Barr (VEB), es un virus tumoral humano y está relacionado etiológicamente con diversas neoplasias malignas.

Ciertas enfermedades asociadas con el VEB, como los linfomas de Burkitt, linfoma no Hodgkin y carcinomas nasofaríngeos. (Harold Zur Hausen, 2009). Este virus tiene un acentuado tropismo por linfocitos B, aunque también puede infectar linfocitos T, Natural Killer y células epiteliales (Rezk, Zhao, & Weiss, 2018). Infecta a más del 90% de la población adulta del mundo. Puede persistir en el huésped de por vida, asintomático, sin provocar algún tipo de enfermedad. Esto se debe a que se mantiene un delicado equilibrio entre el sistema inmunitario del huésped, lo que limita la producción de viriones, la interrupción de este equilibrio, puede llevar al desarrollo de una enfermedad asociada al VEB.(Williams & Crawford, 2006). La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) y a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a clasificarlo como agente carcinógeno de tipo I.(Alva, Of, & Humans, 1997).

Evidencia reciente y políticas mundiales en salud sugieren que es importante identificar la presencia de oncovirus, por considerarse en algunos tipos de cáncer factores iniciadores, de riesgo o influyentes en el comportamiento y respuesta al tratamiento. Además, en algunos virus como el VPH el uso de la vacuna en edades tempranas podría interferir para disminuir o controlar el desarrollo de algunos tipos de cáncer asociados en la edad adulta.

El propósito de esta investigación es identificar diferentes hábitos y conductas que involucren a la cavidad oral y la identificación de dos oncovirus (VEB y VPH) en una población adolescente de la ciudad de Cali, Colombia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección causada por algunos virus puede aumentar el riesgo de cáncer, como en el caso de la infección por virus de Epstein Barr (VEB) como posible factor etiológico del linfoma no Hodgkin o el virus de papiloma humano (VPH) que es la causa principal de cáncer de cuello uterino y también se ha asociado a cáncer de orofaringe y cavidad bucal. El hallazgo de los oncovirus ha llevado a enfoques preventivos y terapéuticos que han cambiado significativamente la epidemiología de

los cánceres relacionados. Identificar más oncovirus y tumores causados por virus hará avanzar la prevención del cáncer y la medicina, beneficiando a los individuos afectados y a la sociedad. (Cao & Li, 2018)

Su Identificación está aumentando, y la presencia de cáncer ha aumentado en los últimos años. Más del 60% de los nuevos casos totales anuales de cáncer del mundo se producen en África, Asia, América Central y Sudamérica representando el 70% de las muertes por cáncer en el mundo (Barnes L, 2005). La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que el cáncer de orofaringe y cavidad bucal se presenta con patrones diferentes de edad, género y raza preestablecidos y en su etiopatogenia considera que aproximadamente un 30% se relaciona con riesgos conductuales y dietéticos como dieta reducida de frutas y verduras, consumo de cigarrillo y alcohol e índice de masa corporal aumentada. Como factores de riesgo importantes en la iniciación y progresión de este tipo de cáncer se incluyen actualmente el tabaco, el alcohol e las infecciones por VPH-AR.

En Colombia el Instituto Nacional de Cancerología (INC) reportó que para el 2015 aproximadamente 79.660 personas presentarían algún tipo de cáncer con una incidencia mayor en mujeres menores de 65 años y para el 2035 se esperaría cerca del doble de casos (152.901) a expensas de los hombres mayores de 65 años. Para los hombres las principales localizaciones fueron próstata, estómago, pulmón, colon-recto y ano, y linfomas no Hodgkin. En mujeres, las principales localizaciones fueron mama, cuello del útero, colon-recto y ano, estómago y tiroides. (Instituto Nacional de Cancerología ESE; 2017)

El Linfoma de No Hodgkin y el cáncer de cuello uterino son localizaciones que tienen una alta incidencia en Colombia, y si consideramos estos dos oncovirus como factores de riesgo biológicos, es importante educar a toda la población sobre estos virus y la forma de contagio, y sobre todo a temprana edad para prevenir el desarrollo de ciertas enfermedades.

Además, es muy importante identificar otros factores de riesgo para cáncer como el consumo de tabaco y alcohol, observar comportamientos poblacionales relacionados con diferentes actividades como las de tipo social y en edades

tempranas como la adolescencia donde puede ser el inicio de contagio de varios virus y que puede ser un tema de total desconocimiento para los jóvenes en este rango de edad.

Se ha sugerido según evidencia reciente que diferentes tipos de cáncer como el de orofaringe y bucal se asocian con la presencia de VPH y con los subtipos de alto riesgo. El adquirir el VPH de alto riesgo también puede ser por prácticas sexuales y orogenitales, numero alto de parejas, sexo sin protección y el hombre es el portador para infectar a las mujeres. Se desconoce cuál es el conocimiento de los niños y jóvenes acerca de la adquisición o contagio de estos virus oncogénicos.

Una mejor visión del papel de los agentes infecciosos en la etiología del cáncer es un elemento fundamental en salud pública, ya que algunos se pueden prevenir mediante la vacunación, con un tratamiento temprano de la infección o con simples cambios en la conducta de su diario vivir. Además, las infecciones que causan cáncer a menudo causan una morbilidad y mortalidad importantes por enfermedades no malignas.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación en la detección de dos oncovirus (VEB y VPH) en cavidad oral con los hábitos y conductas orales y el comportamiento sexual en una población adolescente de colegios de la ciudad de Cali-Colombia?

JUSTIFICACIÓN

Es importante identificar en cavidad oral la presencia de oncovirus, como VEB y VPH y estudiar su comportamiento en diferentes edades y determinar a otros factores de comportamiento como los hábitos de higiene oral y prácticas sexuales.

Su asociación con cáncer y otras enfermedades de difícil diagnóstico y tratamiento, por estados avanzados, requieren un control con medidas de salud pública y políticas mundiales para disminuir su prevalencia identificando posibles factores de

riesgo o diagnósticos en estadios iniciales para una mejor respuesta al tratamiento. La identificación en edades tempranas permite intervenir con vacunas y/o educación de hábitos y conductas.

El cáncer a nivel mundial se considera una de las enfermedades más prevalentes y de difícil control con medidas de salud pública y políticas mundiales. El cáncer de cavidad bucal actualmente genera un impacto en salud pública, porque se diagnostica en estadios avanzados, con lesiones que suelen ser muy destructivas que a su vez generan tratamientos complicados y a veces deformantes que afectan la calidad de vida de los pacientes y de su entorno, presenta una tasa de supervivencia global a 5 años menor al 40%. Es claro que la incidencia de los tumores de cabeza y cuello ha disminuido en la última década, pero los tumores en cavidad oral asociados con la presencia de VPH han aumentado, se ha observado en pacientes jóvenes y en la ausencia de factores de riesgos establecidos de alcohol y cigarrillo. La clasificación de tumores de cabeza y cuello actualmente tiene en cuenta la presencia del VPH para su desarrollo y comportamiento el cual difiere en los casos de ausencia de VPH. Los VPH de alto riesgo como VPH16 y 18 son los más prevalentes y se incluyen como posibles factores de riesgo y al mismo tiempo se sugiere observarlos para determinar su comportamiento que afecta respuesta al tratamiento y sobrevida. En cavidad oral su presencia cada día va aumentando y es esencial estudiar su comportamiento en diferentes poblaciones del mundo, en diferentes edades y asociadas a otros factores de comportamiento como los hábitos de higiene oral y prácticas sexuales.

El presente trabajo se basó en un autoreporte para identificar algunos factores asociados a la presencia del VPH y VEB, que no solo se asocian con cáncer de cavidad bucal sino con sitios diferentes como cérvix.

Se podrían implementar o sugerir mucha educación y conocimiento a las personas jóvenes incluso desde su niñez para que sepan de su contagio y de su asociación con diferentes tipos de cáncer, el cual es totalmente prevenible con el control de ciertos comportamientos.

Este estudio es importante para delimitar las prioridades sanitarias y elaborar planes de prevención y control que respondan a la presencia de los oncovirus y los factores de riesgo como los anteriormente mencionados, pero de igual forma poder extenderlo a todo el país de tal forma que se eduque a la población en cuanto a estos temas.

Por lo tanto, un beneficio adicional de cualquier plan de salud pública para reducir la carga de cánceres causados por infecciones también implicaría una reducción de otras enfermedades.

MARCO TEORICO

Generalidades de Cáncer

El cáncer es una enfermedad multifactorial ocasionada por alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan las funciones de apoptosis, proliferación y envejecimiento celular. (Hanahan & Weinberg, 2011). Los tipos de cáncer son genéticamente distintos y se caracterizan por la alteración de numerosos oncogenes que se activan y el silenciamiento de genes supresores tumorales, sin embargo, la etiopatogénesis no se logra explicar solo con los mecanismos genéticos (Scully, 2011).

Existe una relación entre la presencia de mutaciones que alteran el ADN y el inicio del cáncer por la exposición a tres factores de riesgo principales: a). los carcinógenos químicos considerados así por tener la capacidad de realizar cambios locales en el ADN, b). las radiaciones ionizantes que son factores causantes de mutaciones espontáneas y c). las infecciones virales que inducen anomalías genéticas en las células y son capaces de integrar su genoma en el ADN del huésped (Hanahan & Weinberg, 2011)

Además, es clara la asociación directa del cáncer con diferentes factores riesgo como el consumo de tabaco, alcohol, factores de nutrición como baja ingesta de frutas y verduras, inactividad física, sobrepeso y obesidad (Bagan & Scully, 2008)

(Attner et al., 2010). Según la OMS, se consideran agentes carcinógenos la radiación ultravioleta e ionizante, carcinógenos químicos el benzopireno, formaldehído y aflatoxinas y de gran importancia los carcinógenos biológicos que incluyen las infecciones por virus como el VPH y el VEB, entre otros, e infecciones por bacterias y parásitos. (OMS 2018)

En el comportamiento de los factores de riesgo se ha observado que presentan variaciones en distintas partes del mundo y a su vez esto altera la proporción de muertes por cáncer atribuible a ellos. Se ha establecido que cerca del 40% de todos los tipos de cáncer son prevenibles si se identifican los factores de riesgo y se da un diagnóstico y tratamiento oportuno. Se ha establecido la necesidad de ampliar la evidencia en los diferentes factores de riesgo y el proceso de carcinogénesis (Gasche & Goel, 2012) . Entonces el cáncer se considera como la segunda causa de muerte a nivel mundial y en el año 2015 se asoció con 8,8 millones de muertes, de los cuales aproximadamente el 70% se reportaron en países de ingresos medios y bajos. En el 2017, solo el 26% de los países de ingresos medios y bajos tenían servicios de patología y solo un 30% podían acceder a un tratamiento de cáncer. En contraste, en los países de ingresos altos cerca del 90% tienen tratamiento a los enfermos oncológicos. Solo uno de cada cinco países de ingresos medianos o bajos dispone de los datos necesarios para impulsar políticas de lucha contra la enfermedad (OMS, 2018).

Carcinogénesis

Se define como un proceso de múltiples etapas donde las células iniciadas se someten a etapas concretas y bien definidas antes del crecimiento tumoral y con la capacidad de producir metástasis (Kulesz-Martin et al., 2017). Existe un primer modelo de carcinogénesis (1951) que explica su desarrollo por unos cambios genéticos (mutaciones) a nivel celular que ocurría antes de producirse formaciones tumorales con una característica muy clara de aumento de incidencia que aumentaba con la edad lo que explicaba porque aparecían en edades avanzadas (Armitage & Doll, 1954)

Actualmente, existe otro modelo de oncogénesis adaptativa, que considera las mutaciones, pero también la influencia del medio ambiente, porque se ha demostrado un impacto en el organismo capaz de alcanzar a las células con sus microambientes celulares y genomas. (Rozhok & DeGregori, 2015) (Martinez-Outschoorn, Peiris-Pagés, Pestell, Sotgia, & Lisanti, 2017). Las mutaciones ocurren por cambios citogenéticos producidos por factores físicos o químicos, alteraciones génicas en la replicación celular, alteraciones en los genes controladores del ciclo y progresión celular al igual que la reparación de ADN (Herceg et al., 2013).

A nivel celular se han identificado claramente las características de un proceso neoplásico que incluyen: un potencial replicativo celular ilimitado, autosuficiencia en señales de crecimiento, evasión al proceso de apoptosis (muerte celular), insensibilidad a inhibidores de crecimiento, proceso mantenido de angiogénesis, capacidad de invasión a tejidos adyacentes, capacidad de invasión y colonización a distancia (metástasis), irregularidad en el metabolismo energético, inestabilidad genética y aumento de mutaciones, además una evasión del sistema inmune en proceso de destrucción y presencia de un proceso inflamatorio que favorece la progresión tumoral (Hanahan & Weinberg, 2011) (Figura 1)- En los mecanismos endógenos de la carcinogénesis se tienen en cuenta factores genéticos y epigenéticos. En los genéticos se hace relación a las mutaciones cromosómicas como la pérdida de uno o más cromosomas, alteraciones estructurales o en el ADN. (Feinberg, 2014)

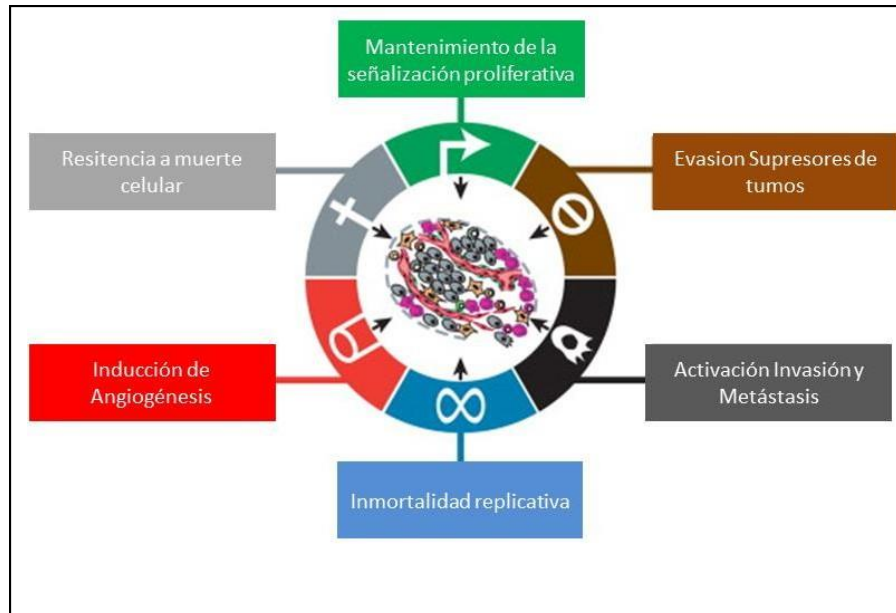


Figura 1 Carcinogénesis

Grafica adaptada Hanahan et al., Cell 2011

Virus y cáncer

Un oncovirus es un virus que tiene la capacidad de iniciar el cáncer. Hay siete oncovirus humanos bien aceptados, incluyendo el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus linfotrópico T humano 1 (HTLV- 1), el virus de la hepatitis B (HBV), el virus del papiloma humano (VPH), el virus de la hepatitis C (HCV), el virus del herpes asociado con el sarcoma de Kaposi (KSHV o HHV-6) y el poliomavirus de células de Merkel (MCV). (Cao & Li, 2018) .

Aproximadamente el 20% de todos los cánceres están asociados con agentes infecciosos, y el 12% de todos los cánceres son causados por oncovirus. Los cánceres virales no surgen de manera aguda después de la infección, sino que se desarrollan 15-40 años después. Una excepción es una enfermedad linfoproliferativa asociada a VEB, que puede ocurrir poco después de la infección. (Mui, Haley, & Tyring, 2017)

Se han reconocido tres mecanismos principales de carcinogénesis para los agentes biológicos que podrían definirse como directos, indirectos (que actúan a través de la inflamación crónica) o indirectos (que actúan a través de la inmunosupresión). Los agentes infecciosos que se consideran carcinógenos directo se caracterizan

porque su genoma viral o parte de él se puede detectar en cada célula cancerosa, el virus puede immortalizar después del crecimiento de células diana in vitro y expresa varios oncogenes que interactúan con proteínas celulares y tienen propiedades multifuncionales que conducen a la interrupción de los puntos de control del ciclo celular, la inhibición de la apoptosis y la immortalización celular, dentro de estos agentes infecciosos se reconocen al VPH y AL VEB. (IARC, 2009)

Cáncer en cavidad bucal

El cáncer de cavidad bucal (CB) hace parte del grupo de cáncer de cabeza y cuello. Actualmente según las Guías de CNNC de 2018 se deben tener en cuenta los sitios y subsitios anatómicos sugeridos en donde se establece que la orofaringe incluye la base de la lengua, paladar blando y fosa y pilar tonsilar y la cavidad oral incluye labio, mucosa bucal, reborde alveolar y trigono retromolar, piso de boca, paladar duro y tercio anterior y medio de la lengua (Colevas et al., 2018)

La evidencia hasta el año 2000 en su mayoría no separaba cáncer de orofaringe y cavidad bucal, pero por las características de sus tejidos y comportamiento se empezó a separarlos para aumentar la evidencia en cáncer de cavidad bucal, sugerido por la OMS, por presentar cambios que impactaban a nivel de salud pública como el aumento de la incidencia en cáncer bucal y aumento de población a nivel mundial, el aumento de la tasa de mortalidad en la mayoría de los países y la tasa de supervivencia baja a 5 años.

La incidencia y prevalencia de CB varía de acuerdo a la localización geográfica y se asocia a factores de riesgo de hábito del cigarrillo y alcohol, factores genéticos y epigenéticos y asociación con presencia de infecciones por virus como el VPH. En décadas pasadas el cáncer bucal se reportaba con mayor frecuencia en género masculino y muy bajo en mujeres y en relación con la edad se reportaba por encima de los 50 años (Cancerization et al., 1996)

El hábito de cigarrillo aumenta el riesgo entre 5 a 25 veces relacionada con el número de cigarrillos por día y tiempo de exposición y relacionado también con un

bloqueo a las enzimas antioxidantes por parte de las nitrosaminas presentes en el tabaco (Scully, 2011). Se ha observado un comportamiento diferente en relación a los factores de riesgo establecidos en cáncer de cabeza y cuello estableciendo que aproximadamente un 20% no tienen asociación con los factores de riesgo establecidos (Cole, Polfus, & Peters, 2012).

Ocupa entre el sexto y octavo lugar de los diferentes tipos de cáncer en el mundo, representa aproximadamente el 4% de todos los tipos de cáncer y ocasiona del 3 al 10% de la mortalidad por cáncer. Es el más común de la región de cabeza y cuello, afecta sobre todo a hombres, el 75% de los casos se detectan alrededor de los 60 años y el 90% corresponden a carcinoma escamocelular oral (CEC), aunque existen reportes recientes de diferentes comportamientos en el género las mujeres y en el rango de edad, observándose un aumento en mujeres y en personas jóvenes. Se estima aproximadamente 529.000 casos nuevos por año y más de 300.000 muertes en el mundo por esta causa (Bagan & Scully, 2008) (S. Syrjänen et al., 2011)(Ordóñez, 2017)

Tiene una particularidad que tiene efectos psicológicos más que otros tipos de cáncer por afectar la calidad de vida porque además altera funciones de la masticación, fonación y estética porque en la mayoría de los diagnósticos tardíos el tratamiento es muy agresivo causando deformidad estética, alteración en el estado nutricional del paciente y secuelas psicológicas (Bagan & Scully, 2008)

Aunque en Colombia es limitada la información, el Instituto Nacional de Cancerología, reporta el carcinoma escamocelular como el más frecuente en cáncer oral, aunque se toma como cáncer de cabeza y cuello incluyendo en la información unidad de cavidad oral –labios y faringe con una relación por género de dos a uno siendo mayor para hombres. Se ha asociado a factores de riesgo previamente establecidos como el cigarrillo y el alcohol, además de un componente genético y nutricional. En relación a otros factores como la presencia de virus no se encuentra mucha literatura establecida claramente.

En Cali, en un estudio realizado en el periodo de 1962-2007 reportó que el tipo histopatológico más frecuente fue el carcinoma escamocelular, con incidencia y

mortalidad mayor en hombres que en mujeres, aunque la relación diferencial estaba disminuyendo. Ellos concluyeron que la incidencia tenía una tendencia a la disminución según los datos de este estudio, para ambos sexos y todos los grupos de edad (Ordóñez et al., 2017). Entre el periodo 1989 -2008 se reportó en Colombia, con base en los pacientes que asistieron a el Instituto Nacional de Cancerología, un incremento a en relación a décadas pasadas y con mayor frecuencia en hombres (Bernal-Baláez, 2016). En Medellín han reportado la frecuencia de cáncer oral en un 61,9 % mayores de 60 años y más en hombres con un 56,9 % (Álvarez Martínez et al., 2010)

Virus Epstein Barr

El VEB es un tipo de herpes virus, que pertenece a la subfamilia gamma estos son específicos para los linfocitos B y la latencia viral se encuentra típicamente en el tejido linfoide. (Jørgen Slots & Slots, 2019). Generalmente ocurre por contacto con secreciones orales, y más del 95% de la población adulta del mundo lo presentan. El virus se replica en las células epiteliales de la orofaringe, y casi todas las personas seropositivas presentan activamente el virus en la saliva. (Balasubramaniam & Kuperstein, 2014)

Pertenece a la familia Herpesviridae, a la subfamilia gamma. El virión está compuesto por una doble cadena. El núcleo de ADN contenido dentro de una nucleocápside icosaédrica de aproximadamente 100 nm de diámetro, que está rodeado por un tegumento proteico y una envoltura de bicapa lipídica derivada de la membrana nuclear interna de la célula huésped. El VEB codifica casi 100 antígenos diferentes durante la fase activa viral, lo que implica la expresión secuencial de proteínas inmediatamente tempranas (EI), tempranas (E) y tardías (L) y nueve antígenos en la fase latente, incluidos los antígenos nucleares (EBNA 1–6) y proteínas de membrana latentes (LMPs 1-3). Se ha implicado en una amplia variedad de tumores malignos y benignos, así como en enfermedades infecciosas clásicas. (J Slots, Saygun, Sabeti, & Epstein, 2006)

Fue uno de los primeros virus humanos en ser asignado potencial oncogénico, y se identificó originalmente en las células del linfoma de Burkitt en 1964.(Epstein MA,

Achong BG, 1964). Es conocido por causar mononucleosis infecciosa, mientras que la mayoría de las infecciones por VEB en bebés y niños son asintomáticas o tienen síntomas inespecíficos, las infecciones en adolescentes y adultos con frecuencia producen esta patología. La mononucleosis infecciosa tiene un período de incubación de hasta 7 semanas y los síntomas consisten en una tríada clásica de síntomas (fiebre, linfadenopatía y faringitis) y, por lo general, siguen un curso leve y auto-remitente. (Straus, SE; Jeffrey, MD; Cohen, 1993), también se ha relacionado con enfermedad linfoproliferativa ligada a X (XLP), en niños con una inmunodeficiencia particular; o como una infección crónica activa con hemofagocitosis severa cuando la infección se propaga a otros linajes linfoides. (Taylor, 2015)

También se asocia con ciertas enfermedades autoinmunes, particularmente la esclerosis múltiple (EM) y con varias neoplasias malignas de origen epitelial y linfocítico. Si bien la asociación entre el VEB y los trastornos linfoproliferativos de las células B ha sido bien documentada, en particular el linfoma de Burkitt (LB), el linfoma de Hodgkin (LH) y la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PT-LPD); un linfoma extranodal de origen de células T o natural killer (T / NK); carcinoma nasofaríngeo indiferenciado (NPC); un sarcoma de células musculares lisas; y un subconjunto distinto de carcinomas gástricos. (Taylor et al., 2015)(Mui et al., 2017)

Su capacidad oncogénica está dirigida principalmente por la proteína de membrana latente (LMP) 1, que actúa como un receptor CD40 activado de forma constitutiva y es responsable de la transformación de los linfocitos B en células linfoblastoides proliferativas. LMP-2A y los antígenos nucleares VEB también contribuyen a la tumorigénesis mediante la modulación de células involucradas en el proceso.(Mui UN, Haley CT, Vangipuram R, 2018)

El VEB puede infectar células epiteliales y de la línea linfóide, con especial tropismo por células B (Rezk et al., 2018). Una vez en el interior celular, el virus es regulado por mecanismos epigenéticos y ha evolucionado para aprovechar la maquinaria de la célula que ha invadido y establecer una infección latente, donde posteriormente avanza a la fase productiva del ciclo lítico (Woellmer & Hammerschmidt, 2013). Los

linfocitos B con infección latente dejan de proliferar, forman centros germinales, se diferencian a linfocitos B de memoria que contienen el genoma del VEB en forma de episomas, y expresan determinadas proteínas latentes de membrana (LMP), antígenos nucleares (EBNA) y dos micro-ARN (EBER-1 y -2), dependiendo del programa de latencia en que se encuentren (I, II, III). (Medina-Ortega, et al, 2017) Durante la latencia de tipo I el patrón de expresión de EBNA-1 y EBER se asocia con el cáncer gástrico y el linfoma de Burkitt; la latencia de tipo II se encuentra muy relacionada con el linfoma de Hodgkin y el carcinoma nasofaríngeo; y la latencia tipo III está ligada a enfermedades linfoproliferativas postrasplante y a linfomas asociados con el VIH/ SIDA. (Mui et al., 2017) (Figura 2)

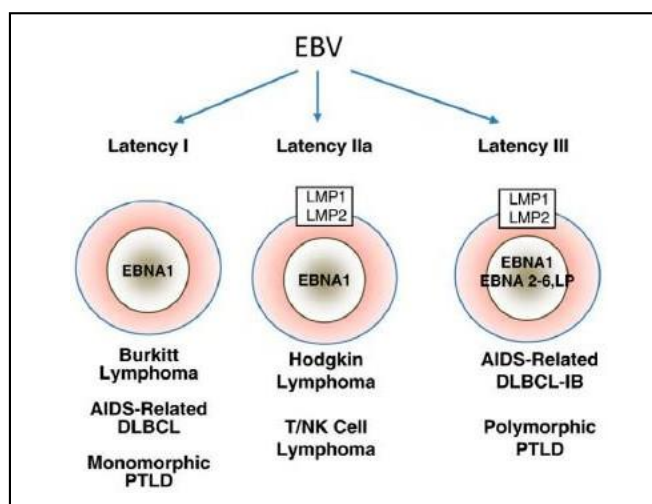


Figura 2

Gráfico adaptado: ui, U., Haley, C., & Tying, S. (2017). Viral Oncology: Molecular Biology and Pathogenesis. *Journal of Clinical Medicine*, 6(12), 111.

EL VEB fue el primer virus asociado a tumores humanos al ser detectado en linfoblastos cultivados de Linfoma de Burkitt (Epstein MA, Achong BG, 1964). Posteriormente, las observaciones de cultivos celulares del linfoma de burkitt, mediante microscopía electrónica, permitieron determinar la morfología y biología del virus (Epstein, 1965). Más recientemente, otro grupo de investigadores corroboraron la presencia del VEB en biopsias de linfoma de Burkitt y, además, demostraron su presencia en carcinoma nasofaríngeo (Young & Dawson, 2014); y

también se encontró la presencia de VEB en linfoma de Hodgkin, específicamente en células de Reed Sternberg que expresan EBER, EBNA-1, LMP-1 y 2 (Levine et al., 1994).

En 1997, se realizó un estudio para hallar la relación entre el VEB y el linfoma de Hodgkin, los resultados mostraron que 50 % de los pacientes eran positivos para el virus y que este se relacionó mayormente con hispanos, con niños de recursos económicos bajos y provenientes de regiones menos desarrolladas y con hombres jóvenes.(Glaser et al,1997)

Su contagio se puede hacer a través de la saliva que ingresa al epitelio del anillo amigdalino de Waldeyer situado en la orofaringe, donde probablemente inicia una infección lítica que conduce a la amplificación del virus. Las células B de memoria finalmente regresan a la amígdala, donde ocasionalmente se someten a diferenciación de células plasmáticas, lo que desencadena la replicación viral. El virus resultante puede liberarse en la saliva para propagarse a otros huéspedes o puede infectar otras células B donde ocasionalmente se someten a diferenciación de células plasmáticas, lo que desencadena la replicación viral. (IARC, 2009)

La vía oral es la vía primaria de transmisión del virus; sin embargo, la transmisión por transfusión también se ha documentado. En los países en desarrollo, la infección se adquiere en los primeros años de vida, en individuos de edad temprana, con bajo nivel socioeconómico o desarrollo, de una familia más grande que el promedio y con estándares de higiene deficientes, además la infección a menudo se retrasa hasta la adolescencia, cuando la transmisión es más probable debido a la exposición oral íntima. Alrededor del 50% de las infecciones primarias por VEB durante la edad adulta resultan en mononucleosis infecciosa clínica, que generalmente se adquiere por contacto de saliva y probablemente después de iniciar la actividad sexual. Sin embargo, los datos respecto a esta hipótesis son limitados. (IARC, 2009)(Macswen & Crawford, 2003).

También se relaciona con diferentes enfermedades de cavidad oral, evidencia científica ha reportado que un trastorno particular causado por el VEB es la leucoplasia vellosa oral, que se caracteriza por un crecimiento exofítico de las

células epiteliales de la lengua y la mucosa bucal. Una lesión benigna que se encuentra comúnmente en personas infectadas con VIH y se asocia con síntomas mínimos o ninguno y puede resolverse espontáneamente. Esta es la única lesión que parece surgir como consecuencia directa de la replicación del genoma lineal del VEB y, por lo tanto, es susceptible de terapia antiviral. (Straus, SE; Jeffrey, MD; Cohen, 1993) Otra enfermedad que se relaciona es con periodontitis donde se ha encontrado presencia del virus en bolsas periodontales activas en comparación a pacientes sanos y los cuales han respondido al tratamiento con antivirales. (Jørgen Slots, 2015)

Se ha reportado su presencia en un 48,5% de los pacientes con periodontitis y en el 15,6% de los sujetos sanos, aunque otros factores pueden estar involucrados, la inflamación del tejido periodontal puede jugar un papel importante en la prevalencia del VEB salival. También se ha observado disminución en niveles de VEB después del tratamiento periodontal, no obstante, se requiere más investigación para tener resultados concluyentes. (Idesawa et al., 2004)

La comorbilidad entre las enfermedades sistémicas y orales constituye uno de los temas de investigación más estudiado en los últimos años. Los herpesvirus en cavidad oral pueden representar el vínculo entre infecciones orales y enfermedades sistémicas, ya que éstas producen un estado inflamatorio prolongado donde puede haber presencia de herpesvirus reactivados que pueden ingresar a circulación sistémica e infectar órganos a distancia. (Jørgen Slots & Slots, 2019)

Virus del papiloma humano

La infección por VPH se considera como la principal causa en el cáncer de cuello uterino, vaginal, vulvar y de pene (Zur Hausen, 2000) y en el cáncer orofaríngeo, labio y cavidad bucal se considera como un factor de riesgo. La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) reporta los subtipos VPH16 y VPH18 como oncogénicos por presentar oncoproteínas codificadas en el ADN con capacidad de alterar el ciclo celular. (IARC, 2007).

Pertenece a la familia Papillomaviridae, son pequeños de ADN que mide 55 nm y presentan un genoma de aproximadamente 8000 pb, de doble cadena, no encapsulados, epiteliotrópicos e icosahédricos. Actualmente se han identificado aproximadamente 200 subtipos, clasificado en cinco géneros (alfa, beta, gamma, mu y un) con afinidad a infecciones de epitelio cutáneo y solamente los de tipo alfa presentan afinidad con mucosas. Se consideran como VPH oncogénicos por sus características de mucosotrópicas a los VPH alfa que a su vez se consideran de alto riesgo (VPH-AR) y son los subtipos 16,18,31,33,35,36,45,51,52,56,58,59 (de Villiers, 2013) (McBride, 2017)

Desde 1983 se sugirió la presencia de VPH como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en cabeza y cuello después de observar que en un 40% presentaba características histológicas y morfológicas similares (K. Syrjänen, 1983) Estudios previos de cáncer de cérvix han demostrado el potencial del VPH en la malignización de las células del tejido epitelial (Zur Hausen, 1974); estudios posteriores empezaron a determinar un comportamiento similar en cavidad oral (Goon et al., 2009) (Rethman et al., 2010)(Zur Hausen, 2009)

Desde el año 2000 se empezó a observar que los factores de riesgo como el cigarrillo en presente disminución en su consumo pero la presencia de cáncer en cabeza y cuello no se disminuyó y por el contrario en algunos países aumento y más en entre 20 -40 años (Shiboski, Schmidt, & Jordan, 2005). También se ha establecido claramente que el proceso de carcinogénesis del carcinoma escamocelular de cabeza y cuello presenta dos formas de asociación directa a factores de riesgo: una asociada a los efectos mutagénicos del tabaco y del alcohol y la otra mediada por la presencia de VPH-AR, presentándose en forma aislada o relacionarse entre sí (Dahlstrom et al., 2003).

Los fumadores y personas con múltiples parejas sexuales tienen una prevalencia significativamente más alta en un 20% (Harden & Munger, 2017). La proporción de presencia de VPH en cáncer de cavidad bucal se ha reportado en Norte América en un 56%, en Japón en un 52%, Europa entre un 17-39% y en un 13 % en el resto del mundo (Gillison, Chaturvedi, Anderson, & Fakhry, 2015)

El proceso de oncogénesis se ha relacionado con los productos génicos que interactúan e inactivan las proteínas celulares derivadas de los genes supresores p53 y p105-Rb que promueven la degradación de los mismos bloqueando su función, también se ha establecido su oncogenicidad con el grado de afinidad entre las proteínas derivadas de los genes supresores tumorales y de las proteínas virales derivadas de los genes E6 y E7 (Weinberger et al., 2006)(McBride, 2017).

A nivel molecular la patogénesis del VPH ha determinado que es necesaria la continua expresión de los oncogenes virales, por lo menos durante 2 años, para la progresión histopatológica de la infección y la asociación del fenotipo maligno. Se ha establecido que la infección se inicia en la capa basal del epitelio escamoso infectando las células, replicando y expresando los genes virales tempranos E1, E2, E4, E5, E6 y E7; una vez infectada la célula basal, se van a presentar signos de disrupción celular, y continuando con el proceso de diferenciación y migración hacia la superficie epitelial, donde la célula escamosa comienza a expresar los genes VPH tardíos L1 y L2. La infección puede ser reversible espontáneamente o progresar a una lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, lesión intraepitelial escamosa de alto grado o carcinoma escamoso, permitiendo la invasión local o incluso la diseminación metastásica. Durante la progresión carcinogénica, el genoma del VPH se integra con frecuencia en un cromosoma de la célula huésped y, como resultado, las oncoproteínas virales, E6 y E7, son las únicas proteínas virales que se expresan consistentemente en carcinomas positivos para el VPH. Se ha demostrado que estos oncogenes virales inactivan dos genes supresores de tumores humanos cruciales: p53 (E6) y pRb (E7). Esta inactivación da como resultado la pérdida del control del ciclo celular, la diferenciación celular alterada, el aumento de las mutaciones y la inestabilidad cromosómica. Recientemente, se ha sugerido que en la expresión de VPH16, E6 / E7 inhibe la apoptosis y la necrosis en células vecinas normales (Miller et al., 2015)(Harden & Munger, 2017).

Los VPH de alto riesgo (VPH-AR) en su mecanismo de patogenicidad alcanzan las células de la capa basal de mucosas y cuello uterino ya que tienen un tropismo por las células epiteliales (queratinocitos). La vía de entrada al epitelio se da por

microabrasiones o microlesiones por medio de los viriones que tienen la capacidad de infectar epitelio escamoso sano (Ghittoni, Accardi, Chiocca, & Tommasino, 2015). En la mucosa oral también el VPH penetra cuando el epitelio tiene una pérdida de continuidad. El virus usa células en el estrato basal para integrarlas, si el sistema inmune no puede controlar el VPH, se integra en el genoma celular utilizando el mecanismo de división celular para su replicación. Los oncogenes virales E5, E6 y E7 afectan las quinasas, la proteína P53 y retinoblastoma (Rb) (Lafaurie, Perdomo, Buenahora, Amaya, & Díaz-Báez, 2018)

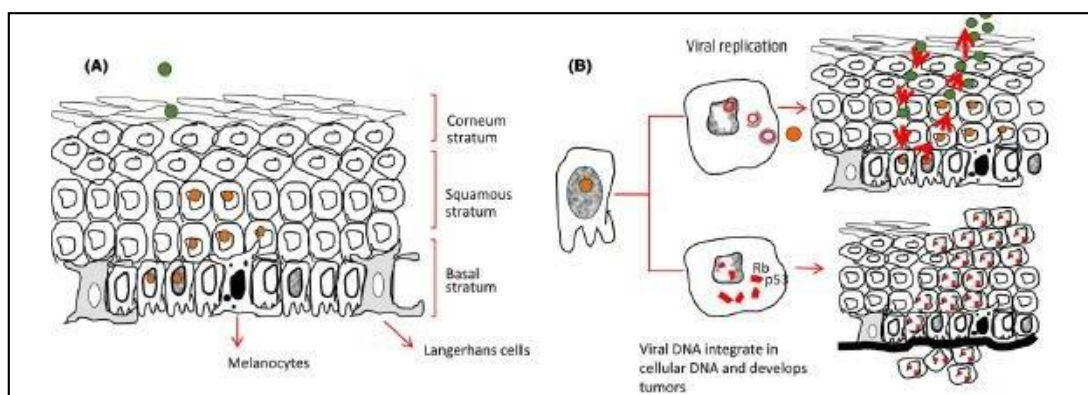


Figura 3 Mecanismo patogénico de infección en mucosa del VPH

Grafico adaptado: Lafaurie GI et al. Human papilloma virus. *J Invest Clin Dent*. 2018

Las lesiones en cavidad oral asociadas con VPH se han clasificado según su comportamiento biológico como lesiones benignas (papilomas escamosos, condiloma acuminado, verruga vulgar e hiperplasia epitelial focal), lesiones pre malignas y lesiones malignas con el carcinoma escamocelular. Se ha sugerido que como la boca es fuente de transmisión de muchos agentes virales por presencia de infecciones virales persistentes y/o repetitivas, la presencia de VPH de alto riesgo (AR) es un factor predisponente para la inducción cambios celulares que produce la transformación maligna (Goon et al., 2009)

En 2005 se analizó la evidencia de 60 estudios, realizados en 26 países distintos, con detección del VPH por medio de PCR, con 5046 casos de CCE que

correspondían a 969 de cáncer orofaríngeo, 1435 cáncer de laringe y 2642 de cáncer bucal. Los resultados mostraron una prevalencia de VPH de 35,6% en orofaríngeo, un 23,5% en cavidad oral y de 24,0% en laringe (Kreimer, Clifford, Boyle, & Franceschi, 2005) similar a lo reportado en estudios previos, se reportó la presencia de HPV 16 en un 84% de las lesiones positivas en cáncer de cabeza y cuello (Koskinen et al., 2003).

La presencia de VPH ha ido en aumento en diferentes grupos de edad en USA. En el 2016 se reportó en Estados Unidos el estudio de la Base de Datos Nacional de Cáncer con N=22.693, donde se identificó una prevalencia de VPH positivo en un 65.2% (n= 14,805) con un promedio de edad de 58 años (Liederbach, 2016)

Se ha reportado en 1600 pacientes de nueve países, utilizando protocolos similares para la recolección de muestras y datos y realizando una detección centralizada del VPH encontrando en el subgrupo de cáncer oral y orofaringe que el VPH tenía un papel preponderante en el desarrollo de la enfermedad (Herrero, 2003). En diferentes parte del mundo existe evidencia de VPH y cáncer de orofaringe y se ha reportado entre un 30% - 70% de los casos en cavidad bucal y orofaringe de acuerdo a las diferentes zonas geográficas, siendo el VPH-16 el tipo más prevalente (Parkin DM,2002) (D'Souza et al., 2007).

En la década pasada se reportó una disminución en la incidencia de cáncer de cabeza y cuello pero con un aumento en tumores de orofaringe sugiriendo una posible asociación con el aumento de presencia de infecciones por VPH (Attner et al., 2010), además que tiene un comportamiento diferente que el asociado a los hábitos de tabaco y cigarrillo en ausencia o no de VPH . Además, se ha reportado en pacientes más jóvenes y se ha demostrado que la biología molecular en VPH(-) es diferente. Se ha reportado que en se presenta también un pronóstico mejorado en VPH (+) (Brizel, 2015).

Recientemente el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) publicó un nuevo sistema de estadificación del cáncer (AJCC-8). El sistema tiene en cuenta la presencia o no de VPH en cáncer orofaríngeo por sus diferencias en comportamiento y respuesta al tratamiento. (Huang et al., 2015). Además de reportarse variaciones que muestran una mejor predicción de supervivencia general y la supervivencia específica en presencia de VPH (Geltzeiler et al., 2018).

Interacción entre virus de epstein barr y virus del papiloma humano

Varios herpesvirus humanos comparten rutas y sitios de infección similares al VPH. Las interacciones entre el VPH y los virus y microorganismos que comparten su afinidad por el tejido donde se localizan y podrían mejorar la replicación y la persistencia del VPH y acelerar la progresión del cáncer. (Guidry & Scott, 2017)

No está claro por qué los carcinomas inducidos por el VPH solo se observan en la amígdala y base de la lengua y no en otras áreas de la cavidad oral, estos sitios difieren de otros en la cavidad oral por ser un tejido linfóide. Los tejidos linfoides de estos sitios de orofaringe y nasofaringe se conocen como anillo de Waldeyer, y la nasofaringe también es el sitio de tumores causados por el virus oncogénico de Epstein-Barr. Esta afinidad que tienen ambos virus por un tejido puede explicar de alguna forma su relación como se decía anteriormente y acelerar la progresión. Se observó en un estudio la presencia de ambos virus (VEB y VPH) en 25% de las amígdalas y 70% en la base de la lengua en muestras de carcinomas de células escamosas. (Jiang et al., 2015)

Se ha reportado que al menos el 1% de las mujeres infectadas con algún tipo de VPH de alto riesgo desarrollarán cáncer, pero requiere la presencia de factores biológicos y ambientales adicionales, como el estado inmunológico, los cambios hormonales, los hábitos alimentarios, el consumo de tabaco y alcohol y la confección con otros agentes de transmisión sexual. En otras palabras, esto quiere decir que la presencia de una infección viral no es factor causal principal para el desarrollo de cáncer, si no es una consecuencia de cambios genéticos y

epigenéticos que conllevan a su desenlace. (Guidry & Scott, 2017)(Basrani & Haapasalo, 2012)

Recientemente se ha señalado que las oncoproteínas virales del VEB y del VPH de alto riesgo pueden estar presentes y, por lo tanto, favorecer el inicio y la amplificación de la transición epitelio-mesenquimatosa, que es el sello característico de la progresión del cáncer y la metástasis. Esto debido a unas vías de señalización que comparten las oncoproteínas de ambos virus como la β -catenina, JAK / STAT / SRC, PI3k / Akt / mTOR, y / o vías de señalización RAS / MEK / ERK. Por lo tanto, su coinfección podría tener un papel importante en el inicio y progresión del cáncer. Aunque se debe recalcar que la infección de estos por sí sola no es suficiente para la transformación celular, sino que depende de cambios genéticos y epigenéticos adicionalmente. (Cyprian, et al. 2018)

En evidencia reciente se realizaron dos estudios en la ciudad de Cali, Colombia sobre estos dos oncovirus (VEB y VPH). Respecto al virus de epstein barr el estudio quería detectar la presencia de éste en estudiantes de secundaria, ellos reportaron que el ADN viral se detectó en el 45%(167/374) de las muestras de cavidad oral y resaltan la importancia de tomar medidas de prevención y monitorear las implicaciones de esos hallazgos en la salud de los jóvenes. (Giraldo-ocampo, Osorio, Fernández, & Castillo, 2019). Con relación al VPH un estudio evaluó el efecto de la vacunación sobre la infección oral por VPH-16 en 1784 estudiantes de secundaria. Se observó que la vacuna contra el VPH se asoció con la reducción de los porcentajes de exposición al VPH-16 en la cavidad oral y orofaríngea. (Castillo et al., 2019)

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Establecer los hábitos y conductas relacionadas con cavidad oral y la presencia de dos oncovirus (VEB y VPH) estudiados en una población adolescente de 14-17 años en una institución educativa.

Objetivos específicos:

- Establecer características sociodemográficas de la población estudiada
- Determinar la presencia de dos oncovirus relacionados con los hábitos orales en estudiantes de 14-17 años
- Determinar la asociación entre la higiene y salud oral con la presencia de dos oncovirus en cavidad oral en estudiantes de 14-17 años de colegios de Cali.
- Determinar la asociación entre el consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol con la presencia de VEB y VPH en cavidad oral en estudiantes de 14-17 años de colegios de Cali.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Observacional descriptivo de tipo retrospectivo

La presente investigación se realizó a partir de la información almacenada en una base de datos bajo la custodia del grupo de investigación del Registro Poblacional de Cáncer de Cali (RPCC) de un estudio de Colciencias , que contiene resultados sobre la detección del VEB y VPH en muestras de cavidad oral de estudiantes entre los 14 a 17 años de la ciudad de Cali; e información socio-demográfica, de hábitos de higiene y salud oral, comportamiento sexual, consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol de esta mismo grupo poblacional para los años 2015-2016.

Los datos fueron obtenidos del estudio “Detección del Virus Epstein Barr en escolares adolescentes en la ciudad de Cali, Colombia” y del estudio: “Efecto de la vacunación contra la infección oral por el VPH16 en estudiantes de 14 a 17 años en colegios de secundaria de la ciudad de Cali”.

Procedencia de la información de la base de datos

Tanto la muestra biológica como la información epidemiológica consignada en la base de datos sobre características sociodemográficas y factores de riesgo fueron obtenidas del estudio previo: “Efecto de la vacunación contra la infección oral por el VPH16 en estudiantes de 14 a 17 años en colegios de secundaria de la ciudad de Cali”., en donde participaron 1885 estudiantes entre los 14 a 17 años de 21 colegios de las cinco zonas de la ciudad de Santiago de Cali, durante el año 2015. El muestreo fue no probabilístico ya que se invitó a instituciones educativas a través de la secretaria de educación municipal de Cali inscritas a esta dependencia, por lo tanto, la toma de las muestras biológicas y la aplicación de las encuestas se realizó por conveniencia en los colegios que permitieron que sus estudiantes fueran invitados. Los estudiantes para poder participar en el estudio debían cumplir con los siguientes criterios:

De inclusión

- Estudiantes de secundaria matriculados en Instituciones educativas inscritas ante la secretaría de educación municipal de Cali con edades entre los 14 a 17 años.
- Estudiantes que aceptaran a participar en el estudio mediante lectura y firma de un asentimiento informado.

De exclusión

- Estudiantes a quienes su representante legal negó su participación en el estudio al leer y no firmar el consentimiento informado.

Detección de Oncovirus

El estudio original realizó la identificación de los dos oncovirus a partir de la toma de la muestra biológica que consistió en un lavado de la cavidad oral por enjuague y gárgaras durante 30 segundos y posterior extracción del material genético usando el kit de extracción “PrepMan® Ultra Sample Preparation Reagent” de applied Biosystems™, siguiendo las instrucciones del fabricante. Para proteger la privacidad y confidencialidad de los estudiantes en ningún momento durante la

recolección de la muestra o aplicación de la encuesta se les preguntó el nombre, además, la encuesta fue auto diligenciada. La muestra biológica y la encuesta de cada estudiante fueron marcadas con una misma codificación para ser identificadas en los análisis posteriores. Importante, para poder utilizar la muestra biológica y la información recolectada en la encuesta en estudios futuros como el presente, el representante legal debía autorizarlo marcando afirmativamente a la pregunta sobre este requerimiento consignada en el consentimiento informado.

Se realizó detección de ADN viral con métodos moleculares: primero la detección del ADN viral se realizó por PCR convencional usando los cebadores VEB-F; 5'-CCT GGT CAT CCT TTG CCA-3' y VEB-R; 5'-TGC TTC GTT ATA GCC GTA GT-3' propuestos por Kato *et al.*, 2015. La reacción de PCR convencional amplificó un fragmento de 95 pb y se llevó a cabo en un volumen final de 20 µL con las siguientes concentraciones finales: buffer Green GoTaq 1X, 1,9 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTP's, 0,25 µM de cada cebador, 1 U de Taq polimerasa (BioTaq, Bioline) y agregando 1 µL (~50 ng/uL) de ADN. La amplificación se realizó en un termociclador Swift TM MiniPro Thermal Cyclers, empleando las siguientes condiciones: desnaturalización inicial a 95°C por 2 min seguido de 40 ciclos de 95°C por 15 seg, 60°C por 15 seg y 72°C por 30 seg; con una extensión final por 2 min a 72°C. El producto amplificado se corrió en gel de agarosa al 3%, con una concentración de 1:10000X del intercalante EZ-Vision®, mediante electroforesis por 50 min a 100 voltios, usando buffer de corrida TBE 1X. El gel se visualizó mediante un transiluminador UV. Para el control negativo se adicionó agua miliQ en lugar de ADN. El límite de detección mínimo de la PCR convencional se evaluó realizando una serie de diluciones (10⁻¹, 10⁻², 10⁻³, 10⁻⁴) de un control positivo para VEB que previamente había sido cuantificado y validado por secuenciación directa con el método de sanger y un análisis de porcentajes de identidad mediante el algoritmo BLASTn mediante el alineamiento con secuencias de referencia de VEB almacenadas en los repositorios del National Center for Biotechnology Information (NCBI) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/?term=EBV>).

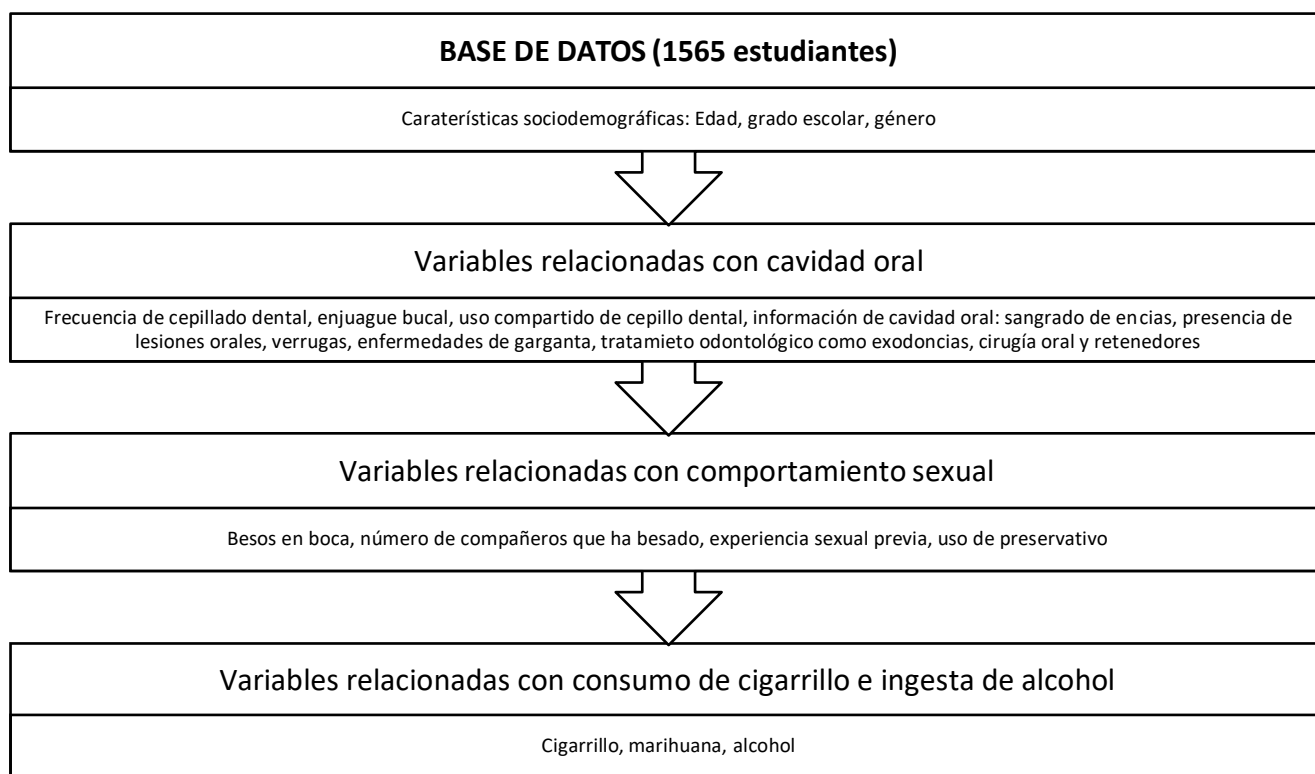
Las muestras de ADN con un resultado negativo para el análisis por PCR convencional, se evaluaron nuevamente por PCR en tiempo real con los mismos

cebadores, usando un termociclador CFX96 Touch™ Real-Time PCR (Bio-Rad): desnaturalización inicial a 95°C por 10 seg, seguido de 40 ciclos 95°C por 5 seg y 60°C por 30 seg, con una extensión final de 72°C por 5 min. La reacción se realizó en un volumen final de 20 µL conteniendo 10 µL de SYBR Green master Mix (por recomendación del fabricante, Bio-Rad), 0.4 µM de cada cebador y 1 µL (~50 ng/uL) de ADN. La especificidad de la amplificación se confirmó mediante el análisis de las curvas de disociación (Melting) de las muestras. Para esta prueba igual se evaluó el límite de detección mínimo de la PCR en tiempo real con una serie de diluciones (10⁻¹, 10⁻², 10⁻³, 10⁻⁴) del control positivo.

Se realiza la identificación de VPH por medio de PCR en tiempo real. La secuencia consenso que se utilizó contenía varios nucleótidos que reconocían la región L1 conservada del virus y es común para los diferentes tipos virales mucosos. Las reacciones de amplificación se realizaron en un volumen final de 10 µl y. La PCR se realizó utilizando las siguientes condiciones de ciclaje: 3 min 95°C; 35 ciclos de 95°C por 30 s, 48°C por 30 s, y 72°C por 90 s; con una elongación final de 7 min a 72°C. La calidad de amplificación de la muestra de ADN se validó por la amplificación de un fragmento de 286-pb del gen housekeeping β-globina.

RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

A partir de la información de la base de datos de 1565 estudiantes, se analizaron variables sociodemográficas, hábitos de higiene oral, otros hábitos orales, conductas sexuales, presencia de oncovirus

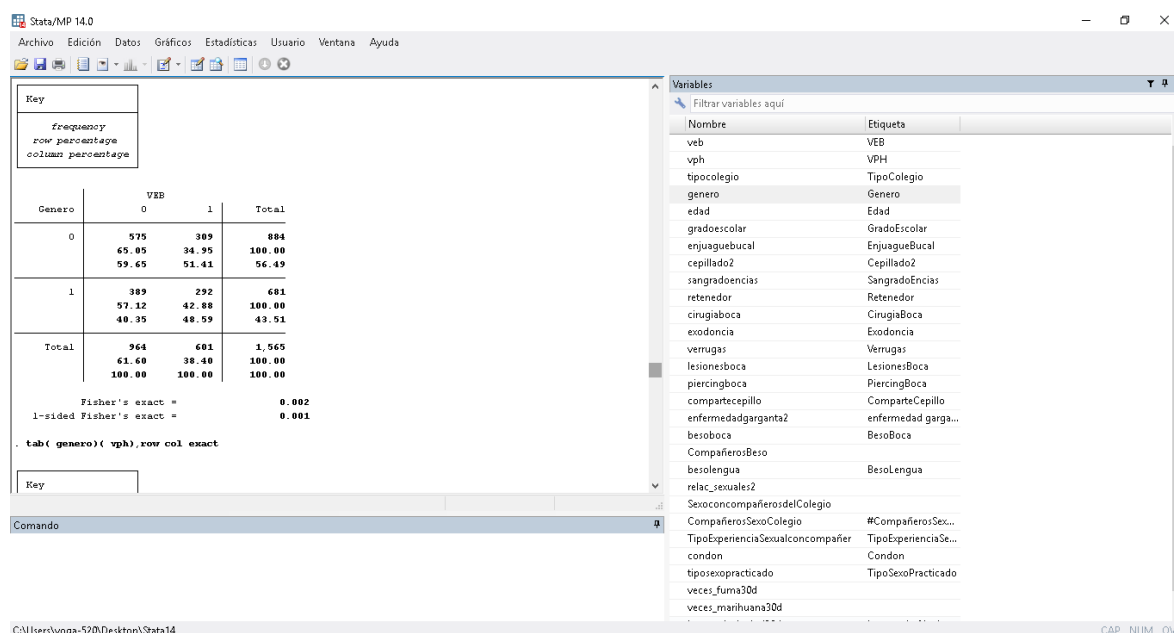


Información de Hábitos asociados con cavidad oral

Se registró la información obtenidas a partir de encuestas relacionadas con hábitos de cavidad oral y conductas sexuales, entre las cuales se determinó cepillado dental, uso de enjuague bucal, uso compartido del cepillo de dientes, lesiones en cavidad oral, sangrado de encías, enfermedades de garganta, así como la presencia de verrugas. Se preguntó también respecto a tratamientos odontológicos como exodoncias, cirugías o uso de retenedores. Respecto al comportamiento sexual se les pregunto si ya habían dado besos, si habían tenido contacto con lengua, experiencia sexual, uso de preservativo, así como también el número de compañeros. Y también se preguntó por otros hábitos como fumar o ingesta de alcohol.

Diseño y manejo de las bases de datos

La información registrada en una base de datos en Excel, se unifico, depuro y filtro para un posterior análisis en STATA para realizar su análisis de las variables dependientes e independientes. Se realizó un análisis bivariado para determinar la asociación entre la presencia de virus de epstein barr y virus de papiloma humano con las variables independientes.



VARIABLES

Variables dependientes

Tabla 1. Presencia de VEB y VPH

Variable	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
VEB	Cualitativa nominal	Negativo Positivo	Prueba de PCR
VPH	Cualitativa nominal	Negativo Positivo	Prueba de PCR

Variables Independientes

Tabla 2. Variables sociodemográficas

Variable	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Edad	Cuantitativa discreta	14, 15, 16, 17.	Encuesta
Género	Cualitativa nominal	Masculino Femenino	Encuesta
Grado en curso	Cualitativa ordinal	Sexto, séptimo, Octavo Noveno Décimo Undécimo	Encuesta

Tabla 3. Componente de higiene y salud oral

Variable	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Enjuague bucal	Categórica ordinal	Nunca 1 vez al día 2 o más veces al día	Encuesta
Cepillado dental	Categórica ordinal	Nunca o 1 vez al día 2 o 3 veces al día Más de 3 veces al día	Encuesta
Sangre en encías	Categórica ordinal	Nunca Algunas veces Siempre	Encuesta
Aparatología dental	Categórica nominal	Si No	Encuesta
Exodoncia	Categórica nominal	Si No	Encuesta
Lesiones en boca	Categórica nominal	Si No	Encuesta
Piercing en la boca	Categórica nominal	Si No	Encuesta
Enfermedades en garganta	Categórica nominal	Si No	Encuesta
Verrugas	Categórica	Si No	Encuesta

Tabla 4. Componente de comportamiento sexual

Variable	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Besos con estudiantes de la misma institución	Categórica nominal	Si No	Encuesta
Cuántos estudiantes ha besado	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, 3, 4, >4	Encuesta

Contacto entre lenguas	Categórica ordinal	No he besado Nunca Algunas veces Siempre	Encuesta
Experiencia sexual	Categórica nominal	Si No	Encuesta
Uso de condón	Categórica nominal	No he tenido experiencias sexuales Si No	Encuesta
Número de estudiantes con los que ha tenido experiencias sexuales	Categórica ordinal	No he tenido experiencias sexuales No he tenido experiencias sexuales con estudiantes 1 persona 2 personas 3 personas >3 personas	Encuesta
Tipo de Experiencia Sexual	Categórica nominal	No he tenido experiencias sexuales No he tenido experiencias sexuales con estudiantes Heterosexuales Homosexuales Bisexuales	Encuesta
Tipo de sexo practicado	Categórica nominal	No he tenido relaciones No he tenido experiencias sexuales con estudiantes Sexo Oral Sexo Genital Sexo Oral + Genital Otros	Encuesta

Tabla 5. Componente consumo de alcohol y cigarrillo

Variable	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Frecuencia del consumo de cigarrillo	Categórica Ordinal	Nunca he fumado No he fumado en los últimos 30 días Menos de 1 vez al día 1 vez al día Entre 2 y 4 veces al día Más de 4 veces al día.	Encuesta
Frecuencia del consumo de marihuana	Categórica ordinal	Nunca he fumado No he fumado en los últimos 30 días Menos de 1 vez al día 1 vez al día Entre 2 y 4 veces al día Más de 4 veces al día.	Encuesta
Frecuencia del consumo de licor	Categórica ordinal	Nunca he bebido No he bebido en los últimos 30 días Menos de 1 vez al día 1 vez al día	Encuesta

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó posterior a la obtención de los resultados de detección del VEB y VPH. Los resultados de la detección del EBV y VPH fueron correlacionados con la información brindada por los estudiantes por medio de las encuestas. Las estimaciones de los porcentajes de presencia del EBV y VPH fueron reportadas y la significancia estadística entre las categorías se realizó mediante el test exacto de Fisher con una significancia estadística del 5%. La variable dependiente del estudio fue la detección del VEB y de VPH.

RESULTADOS

De los 1565 adolescentes se observó que la mayoría eran mujeres $n= 884$ (56.49%) en relación con los hombres $n= 681$ (43.51%). La mayoría tenía entre 14 y 15 años ($n = 913$) (15 años: 29.90% - 14 años: 28.43%) y según el grado de escolaridad 4 (0.26%) estaban en sexto, 20 (1,28%) en séptimo, 249(15,41%) en octavo, 465(29,71%) en noveno, 516(32,97%) en decimo y 311(19,87%) en undécimo.

Se identificó presencia de VEB en 601 adolescentes (38,40%) y con una leve diferencia en mujeres ($n=309/51.41\%$) que en hombres ($n=292/48.59\%$). Con respecto al VPH se encontró en 24(1,53%) encontrándose más en hombres que en mujeres ($n=8/33,33\%$ vs $n=16/66,67\%$). (Tabla 6)

Tabla 6. Características generales

Variable	Total N = 1565 (100%)	Mujeres n= 884 (56.49%)	Hombres n=681 (43.51%)
Edad			
14 años	445 (28.43%)	259(58,20%)	186(41,80%)
15 años	468 (29.90%)	252(53,85%)	216(46,15%)
16 años	391 (24.98%)	227(58,06%)	164(41,94%)
17 años	261 (16.69%)	146(55,94%)	115(44,06%)
Grado Escolar			
Sexto	4(0,26%)	3(75,00%)	1(25,00%)
Séptimo	20(1,28%)	9(45,00%)	11(55,00%)
Octavo	249(15,91%)	141(56,63%)	108(43,37%)
Noveno	465(29,71%)	253(54,41%)	212(45,59%)
Decimo	516(32,97%)	299(57,95%)	217(42,05%)
Undécimo	311(19,87%)	179(57,56%)	132(42,44%)

Presencia de virus

Variable	Total N=1565 (100%)	Hombres n=681 (43.51%)	Mujeres n= 884 (56.49%)
Virus Epstein Bar			
Negativo	964(61,60%)	575(65.05%)	389(57.12%)
Positivo	601(38,40%)	309(34.95%)	292(2.35%)
Virus papiloma humano			
Negativo	1541(98,47%)	876(99.10%)	665(97.65%)*
Positivo	24(1,53%)	8(0.90%)	16(2.35%)*

*VPH: mujeres previamente vacunadas

En relación con los hábitos orales se encontró que la mayoría usan enjuague una vez al día (n=695/44,41%) y se cepillan de dos a tres veces al día (n=1014/64,79%). (Tabla 7)

Tabla 7. Hábitos orales

Variable	Total N = 1565 (100%)	Mujeres n= 884 (56.49%)	Hombres n=681 (43.51%)
Enjuague bucal			
Nunca	482(38,80%)	263(54,56%)	219(45,44%)
Una vez al día	695(44,41%)	398(57,27%)	297(42,73%)
>de dos veces al día	388(24,79%)	223(57,47%)	165(42,53%)
Cepillado			
Nunca o una vez al día	117(7,48%)	54(46,15%)	63(53,85%)
2 a 3 veces al día	1014(64,79%)	550(54,24%)	464(45,76%)
>3 veces al día	434(27,73%)	280(64,52%)	154(35,48%)
Comparte cepillo			
No	1515(96,81%)	847(55,91%)	668(44,09%)
Si	50(3,19%)	37(74,00%)	13(26,00%)
Piercing			
No	1362(87,03%)	744(54,63%)	618(45,37%)
Si	203(12,97%)	140(68,97%)	63(31,03%)

Con respecto al tratamiento y lesiones en cavidad oral se encontró que unos pocos se han sometido a tratamiento odontológico como exodoncias, cirugías o uso de aparatología (n=200/12,78%; n=179/11,44%; 455(29,07%) respectivamente. De las lesiones que se tuvieron en cuenta en la encuesta realizada las lesiones en cavidad

oral se reportaron más sangrado en la encía en 855 adolescentes (54,63%), seguido de lesiones orales en 815 (52,08%), ambas en mayor porcentaje en mujeres que en hombres. Las verrugas se reportaron en menor porcentaje (1,02%) pero se reportó más en hombres que en las mujeres (43,75%vs 56,25%). (Tabla 8)

Tabla 8. Tratamiento y lesiones en cavidad oral

Variable	Total N = 1565 (100%)	Mujeres n= 884 (56.49%)	Hombres n=681 (43.51%)
Tratamiento odontológico			
Retenedores			
No	1110(70,93%)	591(53,24%)	519(46,76%)
Si	455(29,07%)	293(64,40%)	162(35,60%)
Cirugía oral			
No	1386(88,56%)	783(56,49%)	603(43,51%)
Si	179(11,44%)	101(56,42%)	78(43,58%)
Exodoncias			
No	1365(87,22)	753(55,16%)	612(44,84%)
Si	200(12,78%)	131(65,50%)	69(34,50%)
Lesiones			
Lesiones en boca			
No	750(47,92%)	415(55,33%)	335(44,67%)
Si	815(52,08%)	469(57,55%)	346(42,45%)
Enfermedades de garganta			
No	1096(70,03%)	585(53,38%)	511(46,62%)
Si	469(29,97%)	299(63,75%)	170(36,25%)
Sangrado en encías			
No	710(45,37%)	374(56,68%)	336(47,32%)
Si	855(54,63%)	510(59,65%)	345(40,35%)
Verrugas			
No	1549(98,98%)	877(56,62%)	672(43,38%)
Si	16(1,02%)	7(43,75%)	9(56,25%)

De acuerdo al hábito de fumar se encontró que en mayor porcentaje los jóvenes no han fumado cigarrillo (80,26%) o marihuana (84,86%). Menos del 20% si han fumado alguna vez en su vida. En mayor porcentaje los hombres fuman cigarrillo más de una vez al día (30,77% vs 69,23%), y se encontró que las mujeres fuman marihuana en mayor porcentaje que los hombres (66,67% vs 33,33%). Respecto a la ingesta de alcohol el 70,8% de los jóvenes ha tomado alguna vez en su vida, sin embargo, no se relacionó con la presencia de los virus. (tabla 9)

Tabla 9. Consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol

Variable	Total N = 1565 (100%)	Mujeres n= 884 (56.49%)	Hombres n=681 (43.51%)
Fuma cigarrillo			
Nunca ha fumado	1256(80,26%)	716(57,01%)	540(42,99%)
No ha fumado en los últimos 30 días	228(14,57%)	129(56,58%)	99(43,42%)
Menos de una vez al día	42(2,68%)	15(37,71%)	27(64,29%)
Una vez al día	26(1,66%)	20(76,92%)	6(23,08%)
Más de una vez al día	13(0,83%)	4(30,77%)	9(69,23%)
Fuma marihuana			
Nunca ha fumado	1328(84,86%)	764(57,53%)	564(42,47%)
No ha fumado en los últimos 30 días	148(9,46%)	79(53,38%)	69(46,62%)
Menos de una vez al día	43(2,75%)	18(41,86%)	25(58,14%)
Una vez al día	34(2,17%)	15(44,12%)	19(55,88%)
Más de una vez al día	12(0,77%)	8(66,67%)	4(33,33%)
Alcohol			
Nunca ha bebido	457(29,20%)	244(53,39%)	213(46,61%)
No ha bebido en los últimos 30 días	530(33,87%)	318(60,00%)	212(40,00%)
Menos de una vez al día	363(23,19%)	210(57,85%)	153(42,15%)
Una vez al día	158(10,10%)	84(53,16%)	74(46,84%)
Más de una vez al día	57(3,64%)	28(49,12%)	29(50,88%)

Con relación a las conductas relacionadas con cavidad oral y comportamiento sexual más de la mitad reportó dar besos en la boca con compañeros del colegio (n= 856 / 54,7%), con un bajo contacto de lengua (n=105/6,71%), En 569 (36,3%) adolescentes ya tenían experiencias sexuales y similar en hombres y mujeres (48% vs 51%). Respecto al uso de preservativo un bajo porcentaje lo utiliza (n=345(22,04%) similar al que no lo utiliza (n=224/14,31%). (tabla 10)

Tabla 10. Variables de comportamiento sexual

Variable	Total N = 1565	Mujeres n(%)	Hombres n(%)
Besos en la boca con compañeros del colegio en los últimos 6 meses			
No	709(45,30%)	449(63,33%)	260(36,67%)
Si	856(54,70%)	435(50,82%)	421(49,18%)
# compañeros - besos en la boca colegio en los últimos 6 meses			
No ha besado	709(45,30%)	449(63,33%)	260(36,67%)
1	387(24,73%)	227(58,66%)	160(41,34%)
2	205(13,10%)	99(48,29%)	106(51,71%)
3	115(7,35%)	61(53,04%)	54(46,96%)
4	44(2,81%)	16(36,36%)	28(63,64%)
<4	105(6,71%)	32(30,48%)	73(69,52%)

Besos en contacto con lengua			
No	709(45,30%)	449(63,33%)	260(36,67%)
Ha besado sin contacto	168(10,73%)	87(51,79%)	81(48,21%)
Algunas veces	530(33,87%)	267(50,38%)	263(49,62%)
Siempre	158(10,10%)	81(51,27%)	77(48,73%)
Experiencia sexual			
No	996(63,64%)	589(59,14%)	407(40,86%)
Si	569(36,36%)	295(51,85%)	274(48,15%)
Uso de preservativo			
No ha tenido experiencia sexual	996(63,64%)	589(59,14%)	407(40,86%)
No	224(14,31%)	131(58,48%)	93(41,52%)
Si	345(22,04%)	164(47,54%)	181(52,46%)

Análisis bivariado

En el análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente higiene y salud oral se encontró que, de los 1565 registros del estudio, 50 de 117 estudiantes que solo se cepillaban los dientes una vez al día o menos fueron positivos para el VEB con porcentaje de 42.7%, siendo este porcentaje mayor a la detección viral de los que se cepillaban los dientes más de una vez al día. Igualmente, los estudiantes que reportaron enfermedades en la garganta, el porcentaje del VEB también fue mayor en comparación a los que no presentaron enfermedad, 40.7% vs 37,4%, respectivamente. Ninguna de las variables del componente higiene y salud oral presento una asociación estadísticamente significativa con la detección del VEB en la cavidad oral. (Tabla 11).

Tabla 11. Análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente higiene y salud oral

Variable	N	VEB		p-valor
		Negativo (%)	Positivo (%)	
Cepillado dental en los últimos 6 meses				
Nunca o 1 vez al día	117	67(57,26%)	50(42,74%)	0,381
2 -3 veces al día	1014	620 (61,14%)	394 (38,86%)	
> de 3 veces al día	434	277 (63,82%)	157 (36,18%)	
Uso compartido de cepillo				
No	1515	937(61,85%)	578(38,15%)	0,301
Si	50	27(54,00%)	23(46,00%)	

Sangrado de encías después del cepillado				
No	710	435(61,27%)	275(38,73%)	0,835
Si	855	529(61,87%)	275(38,73%)	
Enjuague bucal en los últimos 6 meses				
Nunca	482	306 (63,49)	176 (36,51)	0,096
1 vez al día	695	437 (62,88)	258 (37,12)	
> 2 veces al día	388	221 (56,96)	167 (43,04)	
Uso de retenedores en los últimos 6 meses				
No	1110	686 (61,80)	424 (38,20)	0,819
Si	455	278 (61,10)	177 (38,90)	
Exodoncias en el último año				
No	1365	851 (62,34)	514 (37,66)	0,12
Si	200	113 (56,50)	87 (43,50)	
Uso de piercing en la boca				
No	1362	841 (61,75)	521 (38,25)	0,757
Si	203	123 (60,59)	80 (39,41)	
Lesiones en la boca				
No	750	463 (61,73)	287 (38,27)	0,917
Si	815	501 (61,47)	314 (38,53)	
Enfermedades en garganta en el último año				
No	1096	686 (62,59)	410 (37,41)	0,234
Si	469	278 (59,28)	191 (40,72)	
Verrugas				
No	1549	953(61,52%)	596(38,48%)	0,616
Si	16	11(68,75%)	5(31,25%)	

Prueba exacta de fisher, con un p-valor < 0,05

En la tabla 12 se observan los resultados de los análisis de asociación entre la detección positiva del VPH y las variables del componente higiene y salud oral. Ninguna de las variables del componente higiene y salud oral presento una asociación estadísticamente significativa con la detección del virus en cavidad oral, excepto la presencia de verrugas se encontró en el 62,5% en los casos positivos para VPH.

Tabla 12. Análisis de asociación entre la detección positiva del VPH y las variables del componente higiene y salud oral

Variable	N	VPH		Valor de P
		Negativo (%)	Positivo (%)	
Cepillado dental en los últimos 6 meses				0,349
Nunca o 1 vez al día	117	114(97,44%)	3(2,52%)	
2 a 3 veces al día	1014	1001(98,72%)	13(1,28%)	
> de 3 veces al día	434	426(98,16%)	8(1,84%)	

Sangrado de encías después del cepillado				0,683
No	710	698(98,31%)	12(1,69%)	
Si	855	843(98,60%)	12(1,40%)	
Enjuague bucal en los últimos 6 meses				0,067
Nunca	482	479(99,38%)	3(0,62%)	
1 vez al día	695	679(97,70%)	16(2,30%)	
> 2 veces al día	388	383(98,71%)	5(1,29%)	
Uso de retenedores en los últimos 6 meses				0,822
No	1110	1092(98,38%)	18(1,62%)	
Si	455	449(98,68%)	6(1,32%)	
Exodoncia en el último año				0,351
No	1365	1342(98,32%)	23(1,68%)	
Si	200	199(99,50%)	1(0,50%)	
Uso de piercing en la boca				0,759
No	1362	1340(98,38%)	22(1,62%)	
Si	203	201(99,01%)	2(0,99%)	
Lesiones en la boca				0,411
No	750	741(98,80%)	9(1,20%)	
Si	815	800(98,16%)	15(1,84%)	
Enfermedades en garganta en el último año				1,00
No	1096	1079(98,51%)	17(1,55%)	
Si	469	462(98,51%)	7(1,49%)	
Verrugas				0,00
No	1549	1540(99,42%)	9(0,58%)	
Si	16	1(6,25%)	15(93,75%)	

Prueba exacta de fisher, con un p-valor < 0,05

En la tabla 13 se observan los resultados de los análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del comportamiento sexual. De los 1565 registros del estudio, se asociaron significativamente con la detección del VEB en la cavidad oral las siguientes variables como el haber besado o no, el número de compañeros, si había contacto con lengua y las experiencias sexuales.

Tabla 13. Análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente comportamiento sexual.

Variable	N	VEB		Valor de P
		Negativo (%)	Positivo (%)	
Besos en la boca con compañeros del colegio en los últimos 6 meses				0,009
No ha besado	709	462(65,16)	247(34,84)	
Si ha besado	856	502(58,64)	354(41,36)	
Número de compañeros del colegio que ha besado en la boca				0,028
No ha besado	709	462(65,16)	247(34,84)	
1 compañero	387	238(61,50)	149(38,50)	
2 compañeros	205	108(52,68)	97(47,32)	
3 compañeros	115	65(56,52)	50(43,48)	
4 compañeros	44	29(65,91)	15(34,09)	
> 4 compañeros	105	62(59,05)	43(40,95)	
Besos en la boca con contacto de lengua con compañeros del colegio				0,03
No ha besado	709	462(65,16)	247(34,84)	
Ha besado sin contacto	168	101(60,12)	67(39,88)	
Algunas veces hay contacto	530	316(59,62)	214(40,38)	
Siempre hay contacto	158	85(53,80)	73(46,20)	
Experiencia Sexual (ES)				0,031
No ha tenido	996	634(63,65)	362(36,35)	
Si ha tenido	569	330(58,00)	239(42,00)	
Uso de preservativo en la ES				0,033
No ha tenido ES	996	634(63,65)	362(36,35)	
No uso de condón	224	122(54,46)	102(45,54)	
Si uso de condón	345	208(60,29)	137(39,71)	
ES con compañeros del colegio en los últimos 6 meses				0,084
No ha tenido ES	996	634(63,65)	362(36,35)	
No ha tenido ES con compañeros del colegio	378	220(58,20)	158(41,80)	
Si ha tenido ES	191	110(57,59)	81(42,41)	

Número de compañeros del colegio con que has tenido ES				
No ha tenido ES	996	634(63,65)	362(36,35)	0,348
No ha tenido ES con compañeros del colegio	378	220(58,20)	158(41,80)	
1 compañero	152	89(58,55)	63(41,45)	
2 compañeros	22	12(54,55)	10(45,45)	
3 compañeros	8	4(50,00)	4(50,00)	
> 3 compañeros	9	5(55,56)	4(44,44)	
Tipo de ES con los compañeros del colegio				
No ha tenido ES	996	634(63,65)	362(36,35)	0,091
No ha tenido ES con compañeros del colegio	378	220(58,20)	158(41,80)	
Heterosexual	182	105(57,69)	77(42,31)	
Homosexual	5	4(80,00)	1(20,00)	
Bisexual	4	1(25,00)	3(75,00)	
Tipo de sexo practicado con los compañeros del colegio				
No ha tenido ES	996	634(63,65)	362(36,35)	0,234
No ha tenido ES con compañeros del colegio	378	220(58,20)	158(41,80)	
Sexo Oral	16	9(56,25)	7(43,75)	
Sexo Genital	71	40(56,34)	31(43,66)	
Sexo Oral y Genital	94	57(60,64)	37(39,36)	
Otros	10	4(40,00)	6(60,00)	

Prueba exacta de fisher, con un p-valor < 0,05

En la tabla 14 se observan los resultados de los análisis de asociación entre la detección positiva del VPH y las variables del comportamiento sexual. De los 1565 registros del estudio, no se asociaron significativamente con la detección del VPH en la cavidad oral las siguientes variables de comportamiento sexual.

Tabla 14. Análisis de asociación entre la detección positiva del VPH y las variables del componente comportamiento sexual.

Variable	N	VPH		Valor de P
		Negativo (%)	Positivo (%)	
Besos en la boca con compañeros del colegio en los últimos 6 meses				0,683
No ha besado	709	697(98,31%)	12(1,69%)	
Si ha besado	856	844(98,60%)	12(1,40%)	

Número de compañeros del colegio que ha besado en la boca	709	697(98,31%)	12(1,69%)	0,5
No ha besado	387	381(98,45%)	6(1,55%)	
1 compañero	205	203(99,02%)	2(0,98%)	
2 compañeros	115	115(100%)	0(0,00%)	
3 compañeros	44	43(97,73%)	1(2,27%)	
4 compañeros	105	102(97,14%)	3(2,86%)	
> 4 compañeros				
Besos en la boca con contacto de lengua con compañeros del colegio	709	697(98,31)	12(1,69%)	0,862
No ha besado	168	165(98,21%)	3(1,79%)	
Ha besado sin contacto	530	522(98,49%)	8(1,51%)	
Algunas veces hay contacto	158	157(99,37%)	1(0,63%)	
Siempre ha contacto				
Experiencia Sexual (ES)	996	983(98,69%)	13(1,31%)	0,393
No ha tenido	569	558(98,07%)	11(1,93%)	
Si ha tenido				
Uso de preservativo en la ES	996	983(98,69%)	13(1,31%)	0,518
No ha tenido ES	224	220(98,21%)	4(1,79%)	
No uso de condón	345	338(97,97%)	7(2,03%)	
Si uso de condón				
ES con compañeros del colegio en los últimos 6 meses	996	983(98,69%)	13(1,31%)	0,507
No ha tenido ES	378	371(98,15%)	7(1,85%)	
No ha tenido ES con compañeros del colegio	191	187(97,91%)	4(2,09%)	
Si ha tenido ES				
Número de compañeros del colegio con que has tenido ES	996	983(98,69%)	13(1,31%)	0,142
No ha tenido ES	378	371(98,15%)	7(1,85%)	
No ha tenido ES con compañeros del colegio	152	150(98,68%)	2(1,32%)	
1 compañero	22	21(95,45%)	1(4,55%)	
2 compañeros	8	7(87,50%)	1(12,50%)	
3 compañeros	9	9(100%)	0(0,00%)	
> 3 compañeros				
Tipo de ES con los compañeros del colegio	996	983(98,69%)	13(1,31%)	0,521
No ha tenido ES	378	371(98,15%)	7(1,85%)	
No ha tenido ES con compañeros del colegio	182	178(97,80%)	4(2,20%)	
Heterosexual	5	5(100%)	0(0,00%)	
Homosexual	4	4(100%)	0(0,00%)	
Bisexual				

Tipo de sexo practicado con los compañeros del colegio				
No ha tenido ES	996	983(98,69%)	13(1,31%)	0,432
No ha tenido ES con compañeros del colegio	378	371(98,15%)	7(1,85%)	
Sexo Oral	16	16(100%)	0(0,00%)	
Sexo Genital	71	68(95,77%)	3(4,23%)	
Sexo Oral + Genital	94	93(98,94%)	1(1,06%)	
Otros	10	10(100%)	0(0,00%)	

Prueba exacta de fisher, con un p-valor < 0,05

En la tabla 15 y 16 se observan los resultados de los análisis de asociación entre la detección positiva del VEB - VPH, y las variables de consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol. Ninguna de las variables del componente consumo de cigarrillo, tabaco o marihuana, e ingesta de alcohol presento una asociación estadísticamente significativa con la detección de los virus en la cavidad oral.

Tabla 15. Análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol.

Variable	N	VEB		Valor de P
		Negativo (%)	Positivo (%)	
Consumo de cigarrillos de tabaco en los últimos 30 días				0,804
Nunca ha fumado	1256	777(61,86)	479(38,14)	
No ha fumado en los últimos 30 días	228	139(60,96)	89(39,04)	
Menos de una vez al día	42	25(59,52)	17(40,48)	
Una vez al día	26	17(65,38)	9(34,62)	
Más de una vez al día	13	6(46,15)	7(53,85)	
Consumo de cigarrillos de marihuana en los últimos 30 días	1328	520(61,75)	508(38,25)	0,454
Nunca ha fumado	148	93(62,84)	55(37,16)	
No ha fumado en los últimos 30 días	43	21(48,84)	22(51,16)	
Menos de una vez al día	34	23(67,65)	11(32,35)	
Una vez al día	12	7(58,33)	5(41,67)	
Más de una vez al día				
Ingesta de alcohol en los últimos 30 días				0,196
Nunca ha bebido	457	298(65,21)	159(34,79)	
No ha bebido en los últimos 30 días	530	331(62,45)	199(37,55)	
Menos de una vez al día	363	210(57,85)	153(42,15)	
Una vez al día	158	91(57,59)	67(42,41)	
Más de una vez al día	57	34(59,65)	23(40,23)	

Prueba de Fisher exact, con un p-valor < 0,05

Tabla 16. Análisis de asociación entre la detección positiva del VPH y las variables del componente consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol.

Variable	N	VPH		Valor de P
		Negativo (%)	Positivo (%)	
Consumo de cigarrillos de tabaco en los últimos 30 días				0,748
Nunca ha fumado	1256	1237(80,27%)	19(79,17%)	
No ha fumado en los últimos 30 días	228	224(14,54%)	4(16,67%)	
Menos de una vez al día	42	41(2,66%)	1(4,17%)	
Una vez al día	26	26(1,69%)	0(0,00%)	
Más de una vez al día	13	13(0,84%)	0(0,00%)	
Consumo de cigarrillos de marihuana en los últimos 30 días	1328	1307(84,82%)	21(87,50%)	0,828
Nunca ha fumado	148	146(9,47%)	2(8,33%)	
No ha fumado en los últimos 30 días	43	42(2,73%)	1(4,17%)	
Menos de una vez al día	34	34(2,21%)	0(0,00%)	
Una vez al día	12	12(0,78)	0(0,00%)	
Más de una vez al día				
Ingesta de alcohol en los últimos 30 días				0,512
Nunca ha bebido	457	450(29,20%)	7(29,17%)	
No ha bebido en los últimos 30 días	530	520(33,74%)	10(41,67%)	
Menos de una vez al día	363	360(23,36%)	3(12,50%)	
Una vez al día	158	154(9,99%)	4(16,67%)	
Más de una vez al día	57	57(3,70%)	0(0,00%)	

Prueba exacta de fisher, con un p-valor < 0,05

Según la distribución de los virus por género, los hombres presentan mayor porcentaje en cuanto a la presencia de los virus VEB (42,88%) y VPH (66,6%) en comparación el género femenino. (tabla 17)

Tabla 17. Distribución de los virus (VEB-VPH) según el género

Variable	N	VEB		Valor de P
		Negativo	Positivo	
Femenino	884	575(65,05%)	309(34,95%)	0,002
Masculino	681	389(57,12%)	292(42,88%)	
Variable	N	VPH		Valor de P
		Negativo	Positivo	
Femenino	884	876(99,10%)	8(0,90%)	0,023
Masculino	681	665(97,65%)	16(2,35%)	

Prueba exacta de fisher, con un p-valor < 0,05

DISCUSIÓN

Se ha sugerido que los virus oncogénicos están involucrados en el desarrollo del cáncer. Este estudio investigó la prevalencia de los virus del papiloma humano (VPH) y el virus de Epstein-Barr (VEB) en 1565 estudiantes de la ciudad de Cali, Colombia, relacionándolo con hábitos de higiene oral, comportamiento sexual, cigarrillo y consumo de alcohol.

La presencia de VPH en cáncer de cavidad bucal se ha reportado en Norte América en un 56%, en Japón en un 52%, Europa entre un 17-39% y en un 13 % en el resto del mundo (Gillison et al., 2015). En Colombia la prevalencia del VPH en una serie de casos de cuatro laboratorios de la ciudad de Medellín, fue del 18,9%. El VPH se encontró en el 23,9% en cavidad oral, el 17,5% en laringe y el 13,3% de los casos en orofaringe. (Quintero et al., 2013)

De igual forma la prevalencia del virus de epstein barr se ha reportado en otros estudios, Sand y cols. reportaron que la prevalencia del VEB en la mucosa oral clínicamente sana fue del 7,3% y del 32,7% de los pacientes con lesiones orales en Suecia (Sand, Jalouli, Larsson, & Hirsch, 2002). En otro estudio el VEB se encontró en el 100% de los carcinomas orales de células escamosas, en el 77.8% de las lesiones premalignas y en el 8.3% de tejidos normales. (Cruz, V, S, & Snijders, 1997). En un estudio similar al nuestro realizado en Brasil encontraron una prevalencia del 54% y 71% de VEB, utilizando dos métodos de identificación realizado en una población de 283 individuos entre niños y adolescentes.(Figueira-silva & Pereira, 2004). En Colombia se reportó en 1990 una seroprevalencia para el virus del 94%, en una población aparentemente sana, en un estudio realizado con 129 escolares de primaria y una edad promedio de 6 años. (Ossa & Arango, 1990)

En el presente estudio se encontró que el porcentaje de exposición del virus de epstein barr en cavidad oral en los adolescentes fue del 38,40% y del virus de papiloma humano fue del 1,53%.

Existe una gran variabilidad en los resultados debido a que depende de muchos factores, como el método de la recolección de las muestras. Los frotis orales,

raspaduras y enjuagues de garganta parecen dar una mayor prevalencia de VEB, con una positividad del 20% al 90% en adultos, en comparación con las muestras de biopsia, de acuerdo con los resultados encontrados en un estudio.(Sand et al., 2002). También depende del método de detección que sea empleado por ejemplo el diagnóstico serológico se usa ampliamente en la investigación de la infección por VEB, siendo la detección de anticuerpos VCA-IgG la mejor prueba serológica individual para indicar la exposición previa al EBV. Las pruebas moleculares también son una herramienta de diagnóstico importante, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, donde los resultados de la serología pueden ser confusos y poco claros debido a la respuesta humoral incompleta. Sin embargo, una combinación de métodos moleculares y serológicos daría como resultado la detección temprana de virus y un diagnóstico preciso de la infección. (Smatti et al., 2018)

Respecto a los hábitos de higiene oral con los virus no se encontró ninguna asociación significativa, no se encuentra evidencia que relaciones hábitos de salud oral y la presencia de virus. Igualmente, el consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol no se relacionó con la presencia de los oncovirus en sí, pero se han considerado como un factor de riesgo para el cáncer, este mismo hallazgo fue reportado por Jalouli y cols., sin obstante, ellos tampoco encontraron una asociación de estos hábitos con la presencia de los virus. (Jalouli et al., 2012).

En las variables del comportamiento sexual relacionada con el virus de Epstein Barr, si se encontró una asociación donde la prevalencia del virus aumento significativamente en los que ya habían dado besos en la boca, besos en contacto con lengua y que tenían experiencia sexual previa. Los resultados fueron similares a otros estudios publicados como el de Higgins en el 2007, donde la prevalencia de la seropositividad al VEB aumento significativamente en y los que eran sexualmente activos, especialmente si habían tenido numerosas parejas sexuales, o el estudio de Balfour en el 2012, donde encontraron que besarse fue un riesgo significativo de infección primaria por VEB. (Higgins et al., 2007) (Balfour et al., 2013)

La presencia de VPH se observó en el 1,5% de los estudiantes, esto debido a que

la población había sido sometida en su mayoría a la vacuna contra la infección oral por el VPH16, donde encontraron una reducción del 72% en las mujeres que habían sido vacunadas, ya que el porcentaje de exposición del VPH fue de 0.7% en niñas vacunadas, 3.2% en no vacunadas, lo que demuestra que la vacuna contra el VPH se asoció con la reducción de los porcentajes de exposición al VPH-16 en la cavidad oral y orofaríngea.(Castillo et al., 2019). De igual forma en otros estudios la vacuna ha demostrado ser altamente eficaz en la prevención de infecciones por este virus. Y se ha observado disminución en la prevalencia del virus al recibirla de 15,2% vs. 4,1% (Hirth et al., 2018).

CONCLUSIONES

Se encontró una frecuencia alta de VEB en la población adolescente con una significancia con hábitos orales como besos y experiencia sexual previa. El efecto protector de la vacuna del VPH a pesar de los hábitos relacionados con cavidad oral y prácticas sexuales, fue evidente presentándose en un bajo porcentaje. El VEB se relacionó significativamente con el comportamiento sexual de los adolescentes por ejemplo por medio de besos como se ha reportado anteriormente.

Se encontró significancia estadística para VPH y presencia de verrugas, lo cual nos sugiere que la población adolescente se podría estar infectando con este virus.

Los resultados del estudio son importantes en la salud pública para delimitar las prioridades sanitarias y elaborar planes de prevención y control que respondan a la presencia de los oncovirus y los factores de riesgo a su presencia desde temprana edad.

RECOMENDACIONES

En futuros estudios realizar un examen clínico para medir diferentes variables, ya que el auto reporte de la encuesta puede generar sesgos en la recolección de los datos.

Referencias

- Alva, E. V., Of, T., & Humans, R. T. O. (1997). Proceedings of the IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus 8. Lyon, France, 17-24 June 1997. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer*, 70, 1–492.
- Álvarez Martínez, E., Arelis, I. ;, li, P. U., Montoya Fernández, S. A., Raúl, I. ;, Gómez, J., ... Lópeziv, P. (2010). Características clínico-histopatológicas del carcinoma escamocelular bucal, Colombia Clinical-histopathology features of oral squamous cell carcinoma in Medellin, Colombia. *Revista Cubana de Estomatología*, 47(1), 81–95. Retrieved from <http://scielo.sld.cu>
- Armitage, P., & Doll, R. (1954). The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *British Journal of Cancer*, 8(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/bjc.1954.1>
- Attner, P., Du, J., Näsman, A., Hammarstedt, L., Ramqvist, T., Lindholm, J., ... Munck-Wikland, E. (2010). The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *International Journal of Cancer*, 126(12), 2879–2884. <https://doi.org/10.1002/ijc.24994>
- Bagan, J. V., & Scully, C. (2008). Recent advances in Oral Oncology 2007: Epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis and prognostication. *Oral Oncology*, 44(2), 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.01.008>
- Balasubramaniam, R., & Kuperstein, A. S. (2014). Update on Oral Herpes Virus Infections. *Dent Clin North Am.*, 58, 265–280. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.001>
- Balfour, H. H., Odumade, O. A., Schmeling, D. O., Mullan, B. D., Ed, J. A., Knight, J. A., ... Hogquist, K. A. (2013). Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary epstein-barr virus infection in university students. *Journal of Infectious Diseases*, 207(1), 80–88. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis646>

- Basrani, B., & Haapasalo, M. (2012). Update on endodontic irrigating solutions. *Endodontic Topics*, 27, 74–102. <https://doi.org/10.1111/etp.12031>
- Bernal-Baláez, Á. E. (2016). Estudio epidemiológico del cáncer bucal en Colombia 1989-2008. *Rev. Fac. Med*, 64(1), 75–78. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v64n1.53736>
- Brizel, D. M. (2015). Different strokes for different folks: New paradigms for staging oropharynx cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33(8), 817–818. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.1757>
- Cancerization, F., Califano, J., Riet, P. Van Der, Westra, W., Nawroz, H., Clayman, G., ... Sidransk, D. (1996). Advances in Brief Genetic Progression Model for Head and Neck Cancer : Implications for. *Analysis*, 56(11), 2488–2492. Retrieved from <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/abstract/56/11/2488>
- Cao, J., & Li, D. (2018). Searching for human oncoviruses: Histories, challenges, and opportunities. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119(6), 4897–4906. <https://doi.org/10.1002/jcb.26717>
- Castillo, A., Osorio, J. C., Fernández, A., Méndez, F., Alarcón, L., Arturo, G., ... Bravo, L. E. (2019). Effect of vaccination against oral HPV-16 infection in high school students in the city of Cali, Colombia. *Papillomavirus Research*, 7(100), 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.03.001>
- Cole, L., Polfus, L., & Peters, E. S. (2012). Examining the incidence of human papillomavirus-associated head and neck cancers by race and ethnicity in the U.S., 1995-2005. *PLoS ONE*, 7(3), 1995–2005. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032657>
- Colevas, A. D., Yom, S. S., Pfister, D. G., Spencer, S., Adelstein, D., Adkins, D., ... Darlow, S. D. (2018). NCCN guidelines® insights: Head and neck cancers, version 1.2018 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(5), 479–490. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0026>
- Cruz, I., V, A. J. C., S, R. D. M., & Snijders, P. J. F. (1997). Prevalence of Epstein-Barr Virus in Oral Squamous Cell Carcinomas, Premalignant Lesions and Normal Mucosa-- a Study Using the Polymerase Chain Reaction. *Oral Oncology*, 33(3), 182–188.

- Cyprian, F. S., Al-Farsi, H. F., Vranic, S., Akhtar, S., & Al Moustafa, A.-E. (2018). Epstein–Barr Virus and Human Papillomaviruses Interactions and Their Roles in the Initiation of Epithelial–Mesenchymal Transition and Cancer Progression. *Frontiers in Oncology*, 8(May). <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00111>
- D'Souza, G., Kreimer, A. R., Viscidi, R., Pawlita, M., Fakhry, C., Koch, W. M., ... Gillison, M. L. (2007). Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 356(19), 1944–1956. <https://doi.org/10.1056/nejmoa065497>
- Dahlstrom, K. R., El-Naggar, A. K., Spitz, M. R., Sturgis, E. M., Etzel, C. J., Liu, Z., ... Schiller, J. T. (2003). Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: A matched pair analysis. *Clinical Cancer Research*, 9(7), 2620–2626.
- de Villiers, E. M. (2013). Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*, 445(1–2), 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.023>
- Epstein, M. A. (1965). Morphological and Biological Studies on a Virus in Cultured Lymphoblasts From Burkitt'S Lymphoma. *Journal of Experimental Medicine*, 121(5), 761–770. <https://doi.org/10.1084/jem.121.5.761>
- Epstein MA, Achong BG, B. Y. (1964). Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *The Lancet*, 283, 702–703.
- Feinberg, A. P. (2014). Epigenetic stochasticity, nuclear structure and cancer: The implications for medicine. *Journal of Internal Medicine*, 276(1), 5–11. <https://doi.org/10.1111/joim.12224>
- Figueira-silva, C. M., & Pereira, F. E. L. (2004). Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitória , State of Espírito Santo , Brazil Prevalência de anticorpos anti-vírus Epstein-Barr em crianças e adolescentes. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 37(5), 409–412. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822004000500008>
- Gao, P., & Zheng, J. (2011). Oncogenic virus-mediated cell fusion: New insights into initiation and progression of oncogenic viruses-related cancers. *Cancer Letters*, 303(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.12.021>

- Gasche, J. A., & Goel, A. (2012). Epigenetic mechanisms in oral carcinogenesis. *Future Oncology*, 8(11), 1407–1425. <https://doi.org/10.2217/fon.12.138>
- Geltzeiler, M., Bertolet, M., Albergotti, W., Gleysteen, J., Olson, B., Persky, M., ... Clayburgh, D. (2018). Staging HPV-related oropharyngeal cancer: Validation of AJCC-8 in a surgical cohort. *Oral Oncology*, 84(April), 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.07.013>
- Ghittoni, R., Accardi, R., Chiocca, S., & Tommasino, M. (2015). Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Ecancermedicalscience*, 9, 1–9. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.526>
- Gillison, M. L., Chaturvedi, A. K., Anderson, W. F., & Fakhry, C. (2015). Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 33(29), 3235–3242. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6995>
- Giraldo-ocampo, S., Osorio, J. C., Fernández, A., & Castillo, A. (2019). Detección del virus Epstein Barr en escolares adolescentes en la ciudad de Cali , Colombia. *Infectio*, 23(2), 176–182.
- Glaser, S. E.-B. V.-A. H. ' S. D. : E. C. in I. D. (1997). Epstein-Barr Virus-Associated Hodgkin ' S Disease : Epidemiologic Characteristics in International Data. *International Journal of Cancer*, 70, 375–382. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19970207\)70:4<375::AID-IJC1>3.3.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19970207)70:4<375::AID-IJC1>3.3.CO;2-L)
- Goon, P. K. C., Stanley, M. A., Ebmeyer, J., Steinsträsser, L., Upile, T., Jerjes, W., ... Sudhoff, H. H. (2009). HPV & head and neck cancer: a descriptive update. *Head & Neck Oncology*, 1, 36. <https://doi.org/10.1186/1758-3284-1-36>
- Guidry, J. T., & Scott, R. S. (2017). The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus Research*, 231, 139–147. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.002>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Harden, M. E., & Munger, K. (2017). Human papillomavirus 16 E6 and E7 oncoprotein expression alters microRNA expression in extracellular vesicles. *Virology*, 508(April), 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.05.005>

- Zur Hausen, Harold. (2009). The search for infectious causes of human cancers: Where and why (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie - International Edition*, 48(32), 5798–5808. <https://doi.org/10.1002/anie.200901917>
- Herceg, Z., Lambert, M. P., van Veldhoven, K., Demetriou, C., Vineis, P., Smith, M. T., ... Wild, C. P. (2013). Towards incorporating epigenetic mechanisms into carcinogen identification and evaluation. *Carcinogenesis*, 34(9), 1955–1967. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt212>
- Herrero, R. (2003). Human Papillomavirus and Oral Cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *CancerSpectrum Knowledge Environment*, 95(23), 1772–1783. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg107>
- Higgins, C. D., Swerdlow, A. J., Macsween, K. F., Harrison, N., Williams, H., McAulay, K., ... Crawford, D. H. (2007). A Study of Risk Factors for Acquisition of Epstein-Barr Virus and Its Subtypes. *The Journal of Infectious Diseases*, 195(4), 474–482. <https://doi.org/10.1086/510854>
- Hirth, J., McGrath, C. J., Kuo, Y. F., Rupp, R. E., Starkey, J. M., & Berenson, A. B. (2018). Impact of human papillomavirus vaccination on racial/ethnic disparities in vaccine-type human papillomavirus prevalence among 14–26 year old females in the U.S. *Vaccine*, 36(50), 7682–7688. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.075>
- Huang, S. H., Xu, W., Waldron, J., Siu, L., Shen, X., Tong, L., ... O'Sullivan, B. (2015). Refining American joint committee on cancer/union for international cancer control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *Journal of Clinical Oncology*, 33(8), 836–845. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.6412>
- IARC. (2009). Biological Agents: A review of human carcinogens. Lyon: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 100. Retrieved from <https://osha.europa.eu/en/tools-and-publications/publications/factsheets/41>
- Idesawa, M., Sugano, N., Ikeda, K., Oshikawa, M., Takane, M., Seki, K., & Ito, K. (2004). Detection of Epstein-Barr virus in saliva by real-time PCR. *Oral Microbiology and Immunology*, 19(4), 230–232. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2004.00144.x>
- Jalouli, J., Jalouli, M. M., Sapkota, D., Ibrahim, S. O., Larsson, P., & Sand, L. (2012). Human Papilloma Virus, Herpes Simplex Virus and Epstein Barr Virus in Oral

Squamous Cell Carcinoma from Eight Different Countries, 580, 571–580.

- Jiang, R., Ekshyyan, O., Moore-Medlin, T., Rong, X., Nathan, S., Gu, X., ... Nathan, C. A. O. (2015). Association between human papilloma virus/Epstein-Barr virus coinfection and oral carcinogenesis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 44(1), 28–36. <https://doi.org/10.1111/jop.12221>
- Koskinen, W. J., Chen, R. W., Leivo, I., Mäkitie, A., Bäck, L., Kontio, R., ... Aaltonen, L. M. (2003). Prevalence and physical status of human papillomavirus in squamous cell carcinomas of the head and neck. *International Journal of Cancer*, 107(3), 401–406. <https://doi.org/10.1002/ijc.11381>
- Kreimer, A. R., Clifford, G. M., Boyle, P., & Franceschi, S. (2005). Human papillomavirus types in head and neck sKreimer, A. R., Clifford, G. M., Boyle, P., & Franceschi, S. (2005). Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 14(2), 467–475. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0551>
- Kulesz-Martin, M., Ouyang, X., Barling, A., Gallegos, J. R., Liu, Y., & Medler, T. (2017). *Multistage Carcinogenesis: Cell and Animal Models. Comprehensive Toxicology: Third Edition* (Third Edit, Vol. 7–15). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.02218-2>
- Lafaurie, G. I., Perdomo, S. J., Buenahora, M. R., Amaya, S., & Díaz-Báez, D. (2018). Human papilloma virus: An etiological and prognostic factor for oral cancer? *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 9(2), e12313. <https://doi.org/10.1111/jicd.12313>
- Levine, P. H., Pallesen, G., Ebbesen, P., Harris, N., Evans, A. S., & Müller, N. (1994). Evaluation of epstein-barr virus antibody patterns and detection of viral markers in the biopsies of patients with Hodgkin's disease. *International Journal of Cancer*, 59(1), 48–50. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910590111>
- Liederbach, E. (2016). The National Landscape of Human Papillomavirus-Associated Oropharynx Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Cancer*, 2–31. <https://doi.org/10.1002/acr.22212>
- Lowy, J. T. S. and D. R. (2014). Viruses and human cancer. *Viruses and Human Cancer*,

1–386. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0870-7>

- Macsween, K. F., & Crawford, D. H. (2003). Reviews Epstein-Barr virus — recent advances. *THE LANCET Infectious Diseases*, 3(March), 131–140.
- Martinez-Outschoorn, U. E., Peiris-Pagés, M., Pestell, R. G., Sotgia, F., & Lisanti, M. P. (2017). Cancer metabolism: A therapeutic perspective. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(1), 11–31. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.60>
- McBride, A. A. (2017). Oncogenic human papillomaviruses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 372(1732). <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0273>
- Medina-Ortega, Á., López-Valencia, Dv. de E.-B. y su relación con el desarrollo del cáncer, Mosquera-Monje, S., Mora-Obando, D., & Dueñas-Cuellar, R. (2017). Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. *Iatreia*, 30(2), 131–145. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v30n2a03>
- Miller, D. L., Davis, J. W., Taylor, K. H., Johnson, J., Shi, Z., Williams, R., ... Stack, M. S. (2015). Identification of a human papillomavirus-associated oncogenic miRNA panel in human oropharyngeal squamous cell carcinoma validated by bioinformatics analysis of the cancer genome atlas. *American Journal of Pathology*, 185(3), 679–692. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.11.018>
- Mui, U., Haley, C., & Tying, S. (2017). Viral Oncology: Molecular Biology and Pathogenesis. *Journal of Clinical Medicine*, 6(12), 111. <https://doi.org/10.3390/jcm6120111>
- Mui UN, Haley CT, Vangipuram R, T. S. (2018). Human Oncoviruses: Mucocutaneous Manifestations, Pathogenesis, Therapeutics, and Prevention (Part II: Hepatitis Viruses, Human T-cell Leukemia Viruses, Herpesviruses, and Epstein-Barr Virus). *Journal of the American Academy of Dermatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.10.072>
- Ordóñez, D., Stella García, L., Aragón, N., Bravo, L. E., & Collazos, P. (2017). Cáncer oral en Santiago de Cali, Colombia: análisis poblacional de la tendencia de incidencia y mortalidad. *Salud Pública de México*, 56(5), 465. <https://doi.org/10.21149/spm.v56i5.7372>

- Ossa, J. E., & Arango, A. N. A. E. (1990). Frecuencia de infección por herpesvirus en 129 niños en edad escolar en Antioquia. *Iatreia*, 3(1), 25–29.
- Parkin DM., Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, T. D. (2002). Cancer incidence in five continents, IARC Scientific Publications, 8.
- Quintero, K., Giraldo, G. A., Uribe, M. L., Baena, A., Lopez, C., Alvarez, E., & Sanchez, G. I. (2013). Human papillomavirus types in cases of squamous cell carcinoma of head and neck in Colombia. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 79(3), 375–381. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130065>
- Rethman, M. P. (1983). Reconstruction of Deformed, Partially Edentulous Ridges, Using Full Thickness Onlay Grafts. Part I. Technique and Wound Healing. *The Compendium of Continuing Education The*, 4(5), 437–453.
- Rethman, M. P., Carpenter, W., Cohen, E. E. W., Epstein, J., Evans, C. A., Flalfz, C. M., ... Meyer, D. M. (2010). Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *Journal of the American Dental Association*, 141(5), 509–520. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2010.0223>
- Rezk, S. A., Zhao, X., & Weiss, L. M. (2018). Epstein-Barr virus (EBV)–associated lymphoid proliferations, a 2018 update. *Human Pathology*, 79, 18–41. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.05.020>
- Rozhok, A. I., & DeGregori, J. (2015). Toward an evolutionary model of cancer: Considering the mechanisms that govern the fate of somatic mutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(29), 8914–8921. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501713112>
- Sand, L. P., Jalouli, J., Larsson, P. A., & Hirsch, J. M. (2002). Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 93(5), 586–592. <https://doi.org/10.1067/moe.2002.124462>
- Scully, C. (2011). Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 16(3), 306–311. <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e306>
- Shiboski, C. H., Schmidt, B. L., & Jordan, R. C. K. (2005). Tongue and tonsil carcinoma:

- Increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer*, 103(9), 1843–1849. <https://doi.org/10.1002/cncr.20998>
- Slots, J, Saygun, I., Sabeti, M., & Epstein, K. A. (2006). Epstein – Barr virus in oral diseases. *Journal of Periodontal Research*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2006.00865.x>
- Slots, Jørgen. (2015). Periodontal herpesviruses: Prevalence, pathogenicity, systemic risk. *Periodontology 2000*, 69(1), 28–45. <https://doi.org/10.1111/prd.12085>
- Slots, Jørgen, & Slots, H. (2019). Periodontal herpesvirus morbidity and treatment. *Periodontology 2000*, 79(1), 210–220. <https://doi.org/10.1111/prd.12241>
- Smatti, M. K., Al-Sadeq, D. W., Ali, N. H., Pintus, G., Abou-Saleh, H., & Nasrallah, G. K. (2018). Epstein-barr virus epidemiology, serology, and genetic variability of LMP-1 oncogene among healthy population: An update. *Frontiers in Oncology*, 8(JUN). <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00211>
- Straus, SE; Jeffrey, MD; Cohen, I. (1993). Epstein-Barr virus infections: Biology, pathogenesis, and management. *Annals of Internal Medicine*, 118(1), 45–58.
Retrieved from
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L23007972>
- Syrjänen, K. (1983). Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *International Journal of Oral Surgery*, 12(6), 418–424. [https://doi.org/10.1016/S0300-9785\(83\)80033-7](https://doi.org/10.1016/S0300-9785(83)80033-7)
- Syrjänen, S., Lodi, G., von Bültzingslöwen, I., Aliko, A., Arduino, P., Campisi, G., ... Jontell, M. (2011). Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: A systematic review. *Oral Diseases*, 17(SUPPL. 1), 58–72. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01792.x>
- Taylor, G. S., Long, H. M., Brooks, J. M., Rickinson, A. B., & Hislop, A. D. (2015). The Immunology of Epstein-Barr Virus–Induced Disease. *Annual Review of Immunology*, 33(1), 787–821. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112326>
- Weinberger, P. M., Yu, Z., Haffty, B. G., Kowalski, D., Harigopal, M., Brandsma, J., ...

- Psyrrri, A. (2006). Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *Journal of Clinical Oncology*, 24(5), 736–747. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.3335>
- Williams, H., & Crawford, D. H. (2006). Review in translational hematology Epstein-Barr virus : the impact of scientific advances on clinical practice. *Blood*, 107(3), 862–869. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2702.Reprints>
- Woellmer, A., & Hammerschmidt, W. (2013). Epstein-Barr virus and host cell methylation: Regulation of latency, replication and virus reactivation. *Current Opinion in Virology*, 3(3), 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.03.005>
- Young, L. S., & Dawson, C. W. (2014). Epstein-barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *Chinese Anti-Cancer Association*, 33(12), 581–590. <https://doi.org/10.1201/9780203711279>
- zur Hausen, H. (1974). Attempts to detect virus-specific dna in human tumors. i. nucleic acid hybridizations with complementary rna of human wart virus. *Int. J. Cancer*, 13, 650–656.
- zur Hausen, H. (2000). Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(9), 690–698. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.690>