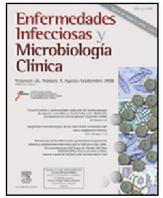


Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Factores asociados a la presencia del virus de Epstein-Barr en la cavidad oral de adolescentes de la ciudad de Cali (Colombia)



Andrés Castillo^{a,*}, Sebastián Giraldo^b, Nataly Guzmán^c y Luis Eduardo Bravo^d

^a Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad del Valle, Cali, Colombia

^b Departamento de Microbiología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

^c Escuela de Salud Pública, Universidad del Valle, Cali, Colombia

^d Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Departamento de Patología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de febrero de 2020

Aceptado el 8 de agosto de 2020

On-line el 29 de septiembre de 2020

Palabras clave:

Virus de Epstein-Barr

Estudiantes

Estudios transversales

Razón de prevalencias

R E S U M E N

Introducción: El virus de Epstein-Barr (VEB) está clasificado como carcinógeno del grupo 1. Su principal vía de transmisión es la oral, a través de la saliva. Determinamos la frecuencia de detección del VEB en la cavidad oral en estudiantes de secundaria en Cali (Colombia).

Materiales y métodos: Estudio transversal analítico para estimar la frecuencia de detección del genoma del VEB en la cavidad oral, las razones de prevalencia y su asociación con diversos factores en 1.565 individuos. Las variables analizadas fueron factores sociodemográficos, de higiene y salud oral, comportamiento sexual, consumo de cigarrillos e ingesta de alcohol. La asociación entre la detección y las variables evaluadas se realizó mediante un modelo de regresión lineal generalizado con vínculo logarítmico y distribución de Poisson con varianza robusta.

Resultados: La exposición al VEB en la cavidad oral fue del 38,40% (IC 95%: 36,02-40,84). La frecuencia de presentar exposición al VEB fue un 22% mayor en los varones, y el riesgo se incrementó según el comportamiento sexual. Se encontró asociación inversa con el grado escolar: los participantes de undécimo grado tuvieron un 27% menos frecuencia de exposición al VEB que los de grados inferiores (sexto a octavo). Cuando se utilizó el modelo logístico para estudiar la asociación entre la detección del VEB y las variables independientes, se sobreestimó la asociación. El rango de sobreestimación fue entre el 27-47% según el tipo de variable.

Conclusión: La frecuencia de detección del VEB en la cavidad oral de estudiantes sanos fue similar a la previamente descrita. Factores asociados al comportamiento sexual incrementan el riesgo de oportunidad para la exposición al VEB.

© 2020 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Factors associated with the presence of the Epstein-Barr virus in the oral cavity of high school students from the city of Cali (Colombia)

A B S T R A C T

Introduction: The Epstein-Barr virus (EBV) is classified as a group 1 carcinogen. The main route of EBV transmission is oral, through saliva. The present study aimed to determine the frequency of EBV detection in the oral cavity in high school students in the city of Cali (Colombia).

Materials and methods: Analytical cross-sectional study in order to determine the frequency of EBV detection in the oral cavity, the reasons for its prevalence and its association with several factors, in 1,565 individuals. The variables analyzed were sociodemographic factors, oral hygiene, oral health, sexual behavior, cigarette smoking and alcohol intake. The association between the EBV detection and the variables evaluated was done through a generalized linear regression model with logarithmic linkage and Poisson distribution with robust variance.

Keywords:

Epstein-Barr virus

Students

Cross-sectional studies

Prevalence ratio

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andres.castillo@correounivalle.edu.co (A. Castillo).

Results: The percentage of exposure to EBV in the oral cavity was 38.40% (CI 95%: 36.02–40.84). The frequency of presenting EBV exposure was 22% higher in men and the risk increased according to sexual behaviour. An inverse association with the school grade was found: the eleventh-grade participants had 27% less frequency of exposure to EBV than the lower grades (sixth to eighth). When analyzing the logistic model to study the association between EBV detection and independent variables, the association was overestimated. The overestimation ranged from 27 to 47% depending on the type of variable.

Conclusions: The frequency of EBV detection in the oral cavity of healthy students was similar to that previously described. Factors associated to sexual behavior increased the risk of opportunity to be exposed to EBV.

© 2020 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El virus de Epstein-Barr (VEB) o herpes tipo 4 (especie *human Gammaherpesvirus 4*, género *Lymphocryptovirus*, familia *Herpesviridae*, orden *Herpesvirales*)¹ es el principal causante de la mononucleosis infecciosa aguda, síndrome común caracterizado por fiebre, garganta irritada, fatiga extrema y glándulas linfáticas inflamadas². El VEB se transmite comúnmente por contacto con la saliva de un individuo portador del virus, y su periodo de incubación puede llegar a ser de hasta 40 días. El virus puede permanecer activo varias horas y se puede detectar frecuentemente en la saliva de individuos portadores, de ahí que se denomine también «enfermedad del beso»^{3,4}.

Los estudios serológicos que detectan anticuerpos frente al VEB han señalado una distribución bimodal de la infección por este virus según la edad de primoinfección, presentándose un pico de incidencia entre los 2–4 años y otro entre los 14–18 años de edad^{5–7}. En un estudio realizado en adolescentes de edades comprendidas entre los 13–14 años en Guadalajara (España), publicado en el año 2001, se encontró que la prevalencia de anticuerpos frente al VEB fue del 73,5% (intervalo de confianza [IC]: 67,9–78,5%) y no se encontraron diferencias significativas según el sexo⁸. Comúnmente, el VEB se adquiere en la niñez o en edades tempranas de la adolescencia, en las cuales es difícil de detectar debido a que la infección suele ser asintomática, por lo que no se logra distinguir de otras enfermedades leves de la infancia². Sin embargo, cuando el VEB se adquiere en la adolescencia o en la edad adulta, entre el 30 y el 70% de los casos desarrollan una mononucleosis aguda infecciosa, algunos de los cuales pueden cursar con síntomas graves⁹.

El VEB está clasificado como carcinógeno del grupo 1 por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud¹⁰. Este herpesvirus se encuentra asociado con enfermedades de la cavidad bucal como el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo y la leucoplasia pilosa¹¹. Algunos estudios han sugerido que en personas que han padecido mononucleosis infecciosa aumenta significativamente el riesgo de linfoma de Hodgkin con detección del VEB, con un riesgo relativo de 4,0 (IC 95%: 3,4–4,5), y un tiempo promedio desde la mononucleosis hasta el linfoma de Hodgkin con VEB positivo de 4,1 años (IC 95%: 1,8–8,3)¹². Según estadísticas de Globocan (Sistema de Información de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer), en el año 2018, en Colombia se presentaron cerca de 743 casos de pacientes con linfoma de Hodgkin, y cerca de 216 pacientes fallecieron a causa de esta enfermedad¹³.

Por lo tanto, frente a las posibles consecuencias clínicas por la presencia del virus en la adolescencia, el presente estudio tuvo como objetivo determinar la asociación entre la frecuencia de detección del VEB en la cavidad oral y su distribución por edades, sexo, grado escolar, hábitos de higiene, salud oral, consumo de cigarrillos, ingesta de alcohol y comportamiento sexual de estudiantes de colegios de secundaria en la ciudad de Cali (Colombia).

Materiales y métodos

Tipo de estudio

La presente investigación se llevó a cabo mediante un diseño transversal de análisis de datos de la información recolectada. La investigación contó con la aprobación del Comité Institucional de Revisión de Ética Humana de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, números de las actas de aprobación: 011-014 del año 2014, 008-017 del año 2017 y 022-018 del año 2018.

Población estudiada

La población de estudio para la presente investigación corresponde a estudiantes adolescentes de entre 14 y 17 años pertenecientes a instituciones educativas de la ciudad de Cali, que cumplieron con los criterios de inclusión del presente estudio según lo indicado en el apartado de «recolección de la información».

Los estudiantes participantes pertenecían a los grados escolares de sexto a undécimo de secundaria en Colombia, equivalente al sexto grado de educación primaria a primero de bachillerato en el sistema de educación de España.

Tamaño de muestra

El tamaño estimado de muestra fue de 1.565 individuos, el cual se determinó para la ejecución de pruebas bilaterales de comparación de proporciones con un nivel de confianza (1- α) del 95% y un poder estadístico del 80%. Se tomó como valor de la proporción en el grupo de referencia, el porcentaje de detección del VEB del 45% en la cavidad oral en estudiantes de secundaria, reportado por Giraldo-Ocampo et al., 2019¹⁴, mientras que para el valor de la proporción en el grupo bajo estudio se asumió igual a 0,5 por ser una proporción no determinada de asociación con los factores de riesgo del estudio.

Recolección de la información

Tanto la muestra biológica como la información epidemiológica consignada en la base de datos sobre las características sociodemográficas y los factores de riesgo se obtuvieron con un muestreo no probabilístico, ya que se invitó a instituciones educativas a través de la secretaría de educación municipal de Cali (Colombia) inscritas en esta dependencia. Por lo tanto, la toma de las muestras biológicas y la aplicación de las encuestas se realizaron por conveniencia en los colegios que permitieron que sus estudiantes fueran invitados. Los adolescentes, para poder participar en el estudio, debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión: ser estudiantes de secundaria matriculados en instituciones educativas inscritas ante la secretaría de educación municipal de Cali con edades comprendidas entre los 14 y los 17 años, que aceptaran participar en el

estudio mediante lectura y firma de un consentimiento informado; y de exclusión: estudiantes a quienes su representante legal negó su participación en el estudio al leer y no firmar el consentimiento informado.

La toma de la muestra biológica consistió en un lavado de la cavidad oral por enjuague y gárgaras durante 30 s con agua destilada y posterior extracción del material genético usando el kit de extracción «PrepMan® Ultra Sample Preparation Reagent» (applied Biosystems™), siguiendo las instrucciones del fabricante. Para proteger la privacidad y la 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.

Detección del virus de Epstein-Barr

La detección del VEB se realizó con los siguientes métodos moleculares:

a) Primero: la detección del ADN viral se realizó por PCR convencional usando los cebadores EBV-F; 5'-CCT GGT CAT CCT TTG CCA-3' y EBV-R; 5'-TGC TTC GTT ATA GCC GTA GT-3' propuestos por Kato et al., 2015¹⁵. En la reacción de PCR convencional se amplificó un fragmento de 95 pb y se llevó a cabo en un volumen final de 20 μ l con las siguientes concentraciones finales: buffer Green GoTaq 1X, 1,9 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTP's, 0,25 μ M de cada cebador, 1 U de Taq polimerasa (BioTaq, Bionline) y agregando 1 μ l (~50 ng/ μ l) de ADN. La amplificación se realizó en un termociclador Swift TM MiniPro Thermal Cyclers empleando las siguientes condiciones: desnaturalización inicial a 95 °C durante 2 min seguido de 40 ciclos de 95 °C por 15 s, 60 °C por 15 s y 72 °C por 30 s; con una extensión final de 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 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 y 10⁻⁴) de un control positivo para el 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 del VEB (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/?term=EBV>).

b) Segundo: para evitar falsos negativos debido a bajas cargas virales en las muestras, se evaluaron por PCR en tiempo real las muestras de ADN con un resultado negativo en el análisis por PCR convencional, empleando los mismos cebadores y usando un termociclador CFX96 Touch™ Real-Time PCR (Bio-Rad). La reacción se realizó en un volumen final de 20 μ l conteniendo 10 μ l de SYBR Selected Master Mix for CFX (2X) de applied Biosystems (SYBR® GreenER™, polimerasa AmpliTaq® DNA, UDG, dNTPs con dUTP/dTTP y componentes tampón optimizados), 0,4 μ M de cada cebador y 1 μ l (~50 ng/ μ l) de ADN, empleando las siguientes condiciones: desnaturalización inicial a 95 °C por 10 s, seguido de 40 ciclos 95 °C por 5 s y 60 °C por 30 s, con una extensión final de 72 °C durante 5 min. La especificidad del producto amplificado se confirmó mediante el análisis de las curvas de disociación (Melting).

Análisis estadístico

Se realizó una revisión y un control de calidad a la base de datos obtenida. De acuerdo con el diccionario de variables se tuvieron en cuenta datos ausentes, datos duplicados, datos por fuera de la identificación o no permitidos, así como la coherencia entre las variables. Para el análisis bivariado se realizaron estimaciones de

asociación entre la variable dependiente (detección del VEB) y las variables independientes categóricas a través de un análisis bivariado de tablas de 2 \times 2 en el caso de las variables dicotómicas, con la prueba de Chi-cuadrado; y de tablas 2 \times R para las variables independientes politómicas, con la prueba de Fisher. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. En el análisis multivariado se emplearon los modelos de regresión de Poisson, Binomial, Binomial Negativa y Logística bajo los criterios AIC y BIC. Además, se realizó un cálculo de sobreestimación según el modelo. Se utilizó el paquete estadístico STATA® v.14.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, EE. UU.).

Resultados

El análisis de control de calidad de la base de datos no modificó el número total de 1.565 registros de la población objeto del estudio. La variable de respuesta del estudio, el porcentaje de exposición del VEB en la cavidad oral, fue del 38,40% con un IC 95% del 36,02 al 40,84%.

Análisis bivariado

En la [tabla 1](#) se observan los resultados de los análisis de asociación entre la detección del VEB y las variables del componente sociodemográfico. De los 1.565 registros del estudio, 292 (42,9%) de 681 estudiantes del sexo masculino fueron positivos para el VEB en su cavidad oral y 309 (34,9%) de 884 estudiantes del sexo femenino fueron positivas para el VEB. Los varones presentaron un 22% de mayor frecuencia de presentar exposición al VEB que las mujeres (RP: 1,22; IC 95%: 1,08-1,38; p : 0,002).

Con relación a la edad, se encontró que 176 (39%) de 445 estudiantes de 14 años fueron positivos para el VEB, siendo este porcentaje el mayor para esta variable.

En contraste, 147 (37,6%) de 244 estudiantes con 16 años presentaron el menor porcentaje de detección del VEB. Sin embargo, esta diferencia en porcentajes de detección del virus, en función de la variable edad, no fue estadísticamente significativa. Para la variable de grado escolar, se halló que 121 (44%) de 273 estudiantes de grado sexto a octavo fueron positivos para el VEB, en contraste, 103 (33%) de 311 estudiantes de grado undécimo fueron positivos para el virus. Los estudiantes de décimo presentaron un 20% menor frecuencia de presentar la exposición al VEB que los estudiantes de sexto a octavo (RP: 0,80; IC 95%: 0,6-0,95), mientras que los estudiantes de undécimo presentaron un 26% de menor frecuencia de exposición al VEB que los estudiantes de sexto a octavo (RP: 0,74; IC 95%: 0,60-0,91).

En la [tabla 2](#) se observan los resultados de los análisis de asociación entre la detección del VEB y las variables del componente higiene y salud oral. Ninguna de las variables de estos componentes presentó una asociación estadísticamente significativa con la detección del VEB en la cavidad oral ($p > 0,05$). De los 1.565 registros del estudio, 50 (42,7%) de 117 estudiantes que solo se cepillaban los dientes una vez al día o menos fueron positivos para el VEB, siendo este porcentaje mayor a la detección viral de los que se cepillaban los dientes más de una vez al día. Los estudiantes que reportaban un sangrado de encías permanente presentaron un porcentaje de detección mayor del VEB (41,3%). Igualmente, en los estudiantes que reportaron enfermedades en la garganta, el porcentaje de detección del VEB también fue mayor en comparación a los que no presentaron enfermedad, 40,7 vs. 37%, respectivamente. En la [tabla 3](#) se observan los resultados de los análisis de asociación entre la detección del VEB y las variables del componente comportamiento sexual. De los 1.565 registros del estudio, la mayoría de las variables de comportamiento sexual se asociaron significativamente con la detección del VEB. Haber besado a un compañero en

Tabla 1
Análisis de la asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente sociodemográfico

Variables sociodemográficas	N.º	VEB		Valor de p
		Positivo (%)	RP (IC 95%)	
Sexo				0,002
Femenino	884	309 (34,95)	Referencia	
Masculino	681	292 (42,88)	1,22 (1,08-1,38)	
Edad (años)				0,944
14	445	176 (39,55)	Referencia	
15	468	178 (38,03)	0,91 (0,81-1,13)	
16	244	147 (37,60)	0,95 (0,80-1,28)	
17	261	100 (38,31)	0,96 (0,79-1,17)	
Grado en curso				0,010
Sexto a octavo	273	121 (44,32)	Referencia	
Noveno	465	193 (41,51)	0,93 (0,78-1,11)	
Decimo	516	184 (35,66)	0,80 (0,67-0,95)	
Undécimo	311	103 (33,12)	0,74 (0,60-0,91)	

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RP: razón de prevalencia; VEB: virus de Epstein-Barr.

la boca en los últimos 6 meses presentó un 18% de mayor frecuencia de presentar exposición al VEB que no haber besado ($p=0,009$). Haber besado a más de 2 compañeros presentó un 30% de mayor frecuencia de presentar exposición al VEB que no haber besado ($p=0,028$).

Los estudiantes que dieron besos algunas veces con contacto de lengua presentaron un 15% de mayor frecuencia de presentar exposición al VEB que no haber besado ($p=0,03$), y haber besado siempre con contacto de lengua, presentó un 32% de mayor frecuencia de presentar exposición al VEB que no haber besado ($p=0,03$).

La variable uso de preservativo en las relaciones sexuales presentó un 20% de mayor frecuencia de presentar exposición al VEB que no haber tenido relaciones sexuales ($p=0,03$). Ninguna otra variable del componente comportamiento sexual se asoció con la detección del VEB en la cavidad oral de los participantes.

En la **tabla 4** se observan los resultados de los análisis de asociación entre la detección del VEB y las variables de consumo de cigarrillos e ingesta de alcohol. Ninguna de las variables del componente consumo de cigarrillos, tabaco, marihuana e ingesta de

alcohol presentaron una asociación estadísticamente significativa con la detección del VEB en la cavidad oral ($p > 0,05$).

Análisis multivariante

En la **tabla 5** se observan los resultados de la comparación de los análisis multivariados para modelizar los factores asociados con la exposición del VEB en la cavidad oral de los estudiantes. Los resultados obtenidos con los 4 modelos muestran igual dirección de la asociación entre las variables sexo, grado escolar y haber tenido relaciones sexuales con la presencia del VEB en la cavidad oral de los estudiantes. Sin embargo, la magnitud de la asociación se sobreestima hasta en un 25% cuando se usa el modelo logístico para estudiar la relación entre el VEB y estas variables. Las variables independientes que están asociadas a una mayor tasa de detección del VEB en la cavidad oral, según los modelos de regresión, son: ser un estudiante de sexo masculino, estar cursando los grados sexto a octavo y haber tenido relaciones sexuales. Con relación a los criterios AIC y BIC, se encontró que la binomial presentó el menor valor AIC y la

Tabla 2
Análisis de la asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente higiene y salud oral

Variables higiene y salud oral	N.º	VEB		Valor de p
		Negativo (%)	Positivo (%)	
Cepillado dental en los últimos 6 meses				0,381
Una vez al día o menos	117	67 (57,26)	50 (42,74)	
2 a 3 veces al día	1.014	620 (61,14)	394 (38,86)	
> 3 veces al día	434	277 (63,82)	157 (36,18)	
Sangrado de encías después del cepillado				0,886
Nunca	710	435 (61,27)	275 (38,73)	
Algunas veces	826	512 (61,99)	314 (38,01)	
Siempre	29	17 (58,62)	12 (41,38)	
Enjuague bucal en los últimos 6 meses				0,312
No	482	306 (63,49)	176 (36,51)	
Sí	1.083	658 (60,76)	425 (39,24)	
Uso de retenedores en los últimos 6 meses				0,819
No	1.110	686 (61,80)	424 (38,20)	
Sí	455	278 (61,10)	177 (38,90)	
Exodoncia en el último año				0,120
No	1.365	851 (62,34)	514 (37,66)	
Sí	200	113 (56,50)	87 (43,50)	
Uso de piercing en la boca				0,757
No	1.362	841 (61,75)	521 (38,25)	
Sí	203	123 (60,59)	80 (39,41)	
Lesiones en la boca				0,917
No	750	463 (61,73)	287 (38,27)	
Sí	815	501 (61,47)	314 (38,53)	
Enfermedades en garganta en el último año				0,234
No	1.096	686 (62,59)	410 (37,41)	
Sí	469	278 (59,28)	191 (40,72)	

VEB: virus de Epstein-Barr.

Tabla 3

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

Variables del comportamiento sexual	N.º	VEB		Valor de p
		Negativo (%)	Positivo (%)	
<i>Besos en la boca con compañeros del colegio en los últimos 6 meses</i>				0,009
No ha besado	709	462 (65,16)	247 (34,84)	
Sí ha besado	856	502 (58,64)	354 (41,36)	
<i>Número de compañeros del colegio que ha besado en la boca</i>				0,028
No ha besado	709	462 (65,16)	247 (34,84)	
Un 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 (59,05)	43 (40,95)	
> 4 compañeros	105	62 (59,05)	43 (40,95)	
<i>Besos en la boca con contacto de lengua con compañeros del colegio</i>				0,030
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 ha habido contacto	158	85 (53,80)	73 (46,20)	
<i>Experiencia sexual</i>				0,031
No ha tenido	996	634 (63,65)	362 (36,35)	
Sí ha tenido	569	330 (58,00)	239 (42,00)	
<i>Uso de preservativo en la ES</i>				0,033
No ha tenido ES	996	634 (63,65)	362 (36,35)	
No uso de condón	224	122 (54,46)	102 (45,54)	
Sí uso de condón	345	208 (60,29)	137 (39,71)	
<i>ES con compañeros del colegio en los últimos 6 meses</i>				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)	
Sí ha tenido	191	110 (57,59)	81 (42,41)	
<i>Número de compañeros del colegio con los que ha tenido ES</i>				0,348
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)	
Un 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)	
<i>Tipo de ES con los compañeros del colegio</i>				0,091
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)	
Heterosexual	182	105 (57,69)	77 (42,31)	
Homosexual	5	4 (80,00)	1 (20,00)	
Bisexual	4	1 (25,00)	3 (75,00)	
<i>Tipo de sexo practicado con los compañeros del colegio</i>				0,234
No ha tenido ES	996	634 (63,65)	362 (36,35)	
No ha tenido ES con compañeros del colegio	377	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 + genital	94	57 (60,64)	37 (39,36)	
Otros	10	4 (40,00)	6 (60,00)	

ES: experiencia sexual; VEB: virus de Epstein-Barr.

Tabla 4

Análisis de la asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente consumo de cigarrillos e ingesta de alcohol

Variable consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol en los últimos 30 días	N.º	VEB		Valor de p
		Negativo (%)	Positivo (%)	
<i>Consumo de cigarrillos de tabaco</i>				0,804
Nunca ha fumado	1.256	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)	
<i>Consumo de cigarrillos de marihuana</i>				0,454
Nunca ha fumado	1.328	820 (61,75)	508 (38,25)	
No ha fumado en los últimos 30 días	148	93 (62,84)	55 (37,16)	
Menos de una vez al día	43	21 (48,84)	22 (51,16)	
Una vez al día	34	23 (67,65)	11 (32,35)	
Más de una vez al día	12	7 (58,33)	5 (37,16)	
<i>Ingesta de alcohol</i>				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 (40,35)	

VEB: virus de Epstein-Barr.

Tabla 5
Modelos de regresión con estimación robusta para la exposición del VEB en la cavidad oral de estudiantes entre 14 y 17 años pertenecientes a instituciones educativas de Cali

	Poisson RP (IC 95%)	Binomial negativa RP (IC 95%)	Binomial RP (IC 95%)	Logística OR (IC 95%)
<i>Variables independientes</i>				
Sexo	1,20 (1,06-1,37)*	1,21 (1,06-1,37)*	1,21 (1,06-1,37)*	1,36 (1,10-1,68)*
Grado en curso	0,93 (0,91-0,97)*	0,94 (0,91-0,97)*	0,94 (0,91-0,97)*	0,90 (0,84-0,96)*
Besos en la boca con compañeros del colegio en los últimos 6 meses	1,03 (0,76-1,39)	1,02 (0,76-1,38)	1,02 (0,76-1,38)	1,03 (0,61-1,72)
Número de compañeros del colegio que ha besado en la boca	0,98 (0,93-1,04)	0,99 (0,93-1,05)	0,99 (0,93-1,05)	0,98 (0,89-1,09)
Besos en la boca con contacto de lengua con compañeros del colegio	1,06 (0,92-1,21)	1,06 (0,93-1,21)	1,06 (0,93-1,21)	1,11 (0,88-1,40)
Experiencia sexual	1,47 (1,06-2,03)*	1,47 (1,06-2,04)*	1,47 (1,06-2,04)*	1,96 (1,09-3,54)*
Uso de preservativo en la ES	0,84 (0,70-1,02)	0,85 (0,70-1,03)	0,85 (0,70-1,03)	0,75 (0,53-1,05)
<i>Estadísticos</i>				
Criterio de información de Akaike (AIC)	1.500,954	1.636,108	1.320,758	1.321,653
Criterio de información bayesiano (BIC)	-1.0321,74	-1.0574,55	-9.401,746	-9.400,346

ES: experiencia sexual; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; RP: razón de prevalencia; VEB: virus de Epstein-Barr.

* Estadísticamente significativo, valor de $p < 0,05$.

binomial negativa presentó el menor valor BIC. Con el modelo de Poisson, con la varianza robusta, los intervalos de confianza fueron más estrechos.

Al modelar las variables de exposición por estratos, las estimaciones fueron similares con la regresión de Poisson, binomial y binomial negativo, pero el IC tiende a ser más estrecho y, por lo tanto, la estimación es más precisa con la regresión de Poisson.

En la [tabla 6](#), en el modelo de Poisson con varianza robusta, los varones presentaron una frecuencia de exposición al VEB un 19% mayor que las mujeres (RP: 1,19; IC 95%: 1,05-1,36), mientras que con la regresión logística se presenta (OR: 1,36; IC 95%: 1,10-1,68). Al comparar la magnitud de la asociación de los 2 modelos con la regresión logística se presentó una sobreestimación del 47% de la asociación entre el sexo y la exposición al VEB; con el modelo de Poisson con varianza robusta, los escolares del grado décimo presentaron un 22% menos de frecuencia de exposición al VEB en comparación con los estudiantes de sexto a octavo grado, mientras que con la regresión logística la frecuencia de exposición al VEB fue un 34% más baja; para esta variable, la sobreestimación de la asociación fue de un 27%.

Discusión

El porcentaje de exposición al VEB en la cavidad oral en adolescentes escolarizados (14-17 años) pertenecientes a instituciones educativas de Cali fue del 38,40% (IC 95%: 36,02-40,84%). En Japón, en un estudio realizado por Kato et al., 2015¹⁵, se detectó el ADN del VEB en el 45% de un grupo de individuos periodontalmente sanos, mientras que, en los pacientes con periodontitis crónica, se detectó el ADN viral en un 80%. Por otra parte, en poblaciones enfermas, Arreaza et al., 2010¹⁶, estimaron una frecuencia de detección del 50% del VEB en pacientes con lesiones de liquen en plano bucal y del 10% en el grupo control/sano. Igualmente, Veitía et al., en 2015¹⁷ encontraron en pacientes con cáncer en las vías aerodigestivas, presencia del genoma del VEB en un 40,90% en la cavidad oral, seguido de la laringe con un 31,8% y la orofaringe con un 27,27% de positividad.

Los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que la frecuencia de detección del virus en la cavidad oral de estudiantes sanos de la ciudad de Cali (Colombia) es similar a la detectada en individuos periodontalmente sanos en Japón, pero también similar a la frecuencia de detección encontrada en biopsias de pacientes con cáncer en las vías aerodigestivas.

En las variables del comportamiento sexual, los resultados fueron coherentes con otros estudios publicados¹⁸, donde la seroprevalencia del VEB aumentó significativamente en los individuos que eran sexualmente activos, especialmente si habían tenido numerosas parejas sexuales. Entre los resultados no se encontró

significación estadística en las variables de higiene y salud oral, sin embargo, algunas investigaciones afirman que, en países desarrollados con altos estándares de higiene, la seroconversión del VEB alcanza un máximo en niños de 2 a 4 años y entre los 14 y 18 años y aumenta con la edad, oscilando entre el 0 y el 70% en la infancia y llegando a más del 90% en la edad adulta. Contrariamente, en países con bajos estándares de higiene, la infección por VEB generalmente se adquiere en la primera infancia, y casi todos los niños en los países en vías de desarrollo son seropositivos a la edad de 6 años^{5,7,19-21}.

Para la variable escolaridad, se evidencia que existe mayor riesgo de presentar detección del VEB en la cavidad oral en los grados escolares más bajos, hallazgo que posiblemente se deba a que la exposición al VEB es mayor en niños de menor edad, debido a que no se ha presentado el contacto y el sistema inmune no ha generado una respuesta, lo que no ocurre en grados escolares superiores, donde posiblemente ya se ha generado la respuesta inmune por haber estado en contacto con el virus.

Los estudios de prevalencia se utilizan en investigación biomédica para estimar la asociación entre variables dependientes dicotómicas (exposición o no al VEB) y una o más variables independientes. Las medidas de asociación clásicamente descritas son la razón de oportunidades (*odds ratio* [OR]) y la razón de prevalencias (RP). Aunque ambas medidas muestran el grado de asociación, la interpretación es diferente. La RP muestra cuántas veces es más probable que los individuos expuestos presenten la enfermedad o condición respecto a aquellos individuos no expuestos. En este sentido, en los diseños transversales, cuando la variable dependiente es dicotómica, generalmente se obtiene la prevalencia en el análisis descriptivo y, por lo tanto, la RP es más intuitiva y fácil de entender. En cambio, la OR se define como el exceso o defecto de ventaja («odds») que tienen los individuos expuestos de presentar la enfermedad o condición frente a no padecerla respecto a la ventaja de los individuos no expuestos de presentar la condición frente a no presentarla^{22,23}.

En esta investigación el OR no es un buen estimador de la RP, porque la frecuencia de la detección del VEB fue alta (38,4%; IC 95%: 36,0-40,8)²⁴. En estas circunstancias no es conveniente utilizar el modelo de regresión logística para estudiar la asociación entre la presencia del VEB y las variables predictoras y se sugiere utilizar los modelos de regresión de Poisson y estar seguros de haber utilizado métodos robustos para estimar su varianza, de lo contrario la regresión de Poisson produciría intervalos de confianza más amplios en comparación con un modelo de regresión log-binomial²⁵.

Cuando se utilizó el modelo logístico para estudiar la asociación entre la detección del VEB y las variables independientes, los estimadores sobrestimaron la asociación. La [tabla 6](#) muestra el estudio de los factores relacionados con la exposición del VEB

Tabla 6

Modelos de regresión Poisson robusta y sobreestimación de regresión logística para la exposición del VEB en la cavidad oral de estudiantes entre 14 y 17 años en colegios de secundaria de Cali (Colombia)

Variables independientes	Poisson ^a		Logística		Diferencia (OR-RP)	
	RP	IC 95%	OR	IC 95%	Absoluta	Sobrestimación (%)
Sexo						
Femenino	Referencia					
Masculino	1,19	1-05-1,35	1,36	1,10-1,68	0,17	47
Grado en curso						
Sexto a octavo	Referencia					
Noveno	0,94	0,79-1,11	0,89	0,66-1,21	0,17	45
Decimo	<	0,65-0,93	0,66	0,48-0,89	0,12	27
Undécimo	0,73	0,59-0,90	0,59	0,48-0,89	0,14	34
Besos en la boca con compañeros						
No ha besado	Referencia					
Sí ha besado	1,16	0,86-1,55	1,04	0,62-1,53		
Número de compañeros del colegio que ha besado en la boca						
No ha besado	Referencia					
Un compañero	1,00	0,77-1,31	1,02	0,64-1,61	0,02	10
2 compañeros	1,18	0,90-1,54	1,35	0,83-2,21	0,17	49
3 compañeros	1,08	0,79-1,47	1,16	0,67-2,00	0,08	50
4 compañeros	0,85	0,53-1,36	0,76	0,37-1,64	0,09	37
Besos en la boca con contacto de lengua con compañeros del colegio						
No ha besado	Referencia					
Ha besado sin contacto	0,91	0,70-1,18	0,84	0,52-1,42	0,07	43
Algunas veces hubo contacto	0,91	0,74-1,10	0,84	0,58-1,21	0,07	43
Siempre ha habido contacto	1,00					
Experiencia sexual						
No ha tenido	Referencia					
Sí ha tenido	1,07	0,91-1,26	1,12	0,85-1,47	0,05	41,6
Uso de preservativo en la ES						
No ha tenido ES	Referencia					
No uso de condón	1,18	0,97-1,42	1,34	0,94-1,9	0,16	47
Sí uso de condón	1,00					
Estadísticos						
Criterio de información de Akaike (AIC)	1.505,715		1.321,65			
Criterio de información bayesiano (BIC)	-10.282,16		-9.400,34			

La sobrestimación de la OR con respecto a la RP se calculó con la fórmula: Sobrestimación = (OR-RP)/(OR-1). Espelt et al., 2017.

ES: experiencia sexual; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; RP: razón de prevalencia; VEB: virus de Epstein-Barr.

^a Poisson robusta.

utilizando diferentes modelos de regresión. Al comparar los estimadores obtenidos con el modelo de regresión de Poisson con estimación robusta se observa que el modelo de regresión logística sobrestimó la asociación entre la presencia del ADN del VEB y los factores examinados. La magnitud de esta sobreestimación alcanzó un rango del 27 al 47%, según el tipo de variable examinada. La sobreestimación puede afectar inapropiadamente la toma de decisiones clínicas o el desarrollo de políticas y, por lo tanto, puede conducir a errores involuntarios en el análisis económico de posibles programas de intervención o tratamientos²⁵.

Como limitaciones del estudio, este tuvo un diseño transversal, por lo que no permite generar asociaciones o conclusiones sobre la temporalidad entre las variables predictoras y la variable resultado. Además, se genera cierta incertidumbre en los datos debido al auto-reporte de la encuesta, dado que en esta situación se puede presentar sesgo de recuerdo. Finalmente, el muestreo por conveniencia no permitió una estimación de la prevalencia de exposición al VEB en los estudiantes de la ciudad de Cali (Colombia).

En conclusión, los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que la frecuencia de detección del virus en la cavidad oral de estudiantes sanos de la ciudad de Cali (Colombia) es similar a lo normalmente detectado en individuos periodontalmente sanos. Igualmente, factores asociados al comportamiento sexual incrementaron el riesgo de oportunidad para presentar exposición al VEB en la cavidad oral. Por lo tanto, estos resultados son importantes en la salud pública para delimitar las prioridades sanitarias y elaborar planes de prevención y control de la presencia de VEB, así

como los factores de riesgo en adolescentes de la ciudad de Cali. Caracterizar la población de adolescentes de entre 14 y 17 años, en torno a las características sociodemográficas, higiene, salud oral, consumo de cigarrillos, ingesta de alcohol y vida sexual, permiten tener una aproximación a la comprensión de factores biológicos, psicológicos y sociales sobre la presencia de este virus en la cavidad oral. Al ser datos recopilados en los años 2015-2016, este estudio permite generar líneas de base para conocer los cambios en la exposición al VEB en adolescentes de la ciudad de Cali (Colombia).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos y financiación

Por el apoyo financiero a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad del Valle, proyecto CI 71114, y al Departamento Administrativo de Ciencias y Tecnologías de Colombia, COLCIENCIAS, proyecto 1106-657-41213. CT-664-2014.

Bibliografía

- ICTV. Taxonomy history: Epstein-Barr virus. 2019 [consultado 28 Jun 2020] Disponible en: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=19710173&src=NCBI&ictv_id=19710173.
- Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunol. 2015;4:1-7. <http://dx.doi.org/10.1038/cti.2015.1>.

3. Bruce AJ, Rogers RS. Oral manifestations of sexually transmitted diseases. *Clin Dermatol.* 2004;22:520–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2004.07.005>.
4. Huynh GT, Rong L. Modeling the dynamics of virus shedding into the saliva of Epstein-Barr virus positive individuals. *J Theor Biol.* 2012;310:105–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.05.032>.
5. Trastoy R, Costa Alcalde JJ, Rodríguez Calviño J, Navarro de la Cruz D, Barbeito Castineiras G, Aguilera Guirao A. Primoinfección por el virus Epstein-Barr entre los años 2006 a 2015 en el área sanitaria de Santiago de Compostela Relación con edad y sexo. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30, 468–71.
6. Pariente M, Bartolomé-Álvarez J, Lorente S, Crespo MD. Distribución por edad de los patrones serológicos de infección por el virus de Epstein-Barr: revisión de resultados de un laboratorio de diagnóstico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:108–10, <http://dx.doi.org/10.1157/13098571>.
7. Xiong G, Zhang B, Huang M, Zhou H, Chen L, Feng Q, et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in Chinese children: A retrospective study of age-specific prevalence. *PloS one.* 2014;9:e99857, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0099857>.
8. Martínez JA, Fernández CG, González A, Gascuña M, Calvo JM, Caballero L. Seroprevalencia de tres tipos de virus hepatotropos en población adolescente de la provincia de Guadalajara. *Rev Esp Salud Pública.* 2001;75:151–7.
9. Tattevin P, Le Tulzo Y, Minjolle S, Person A, Chaplain JM, Arvieux C, et al. Increasing incidence of severe Epstein-Barr virus-related infectious mononucleosis: Surveillance study. *J Clin Microbiol.* 2006;44:1873–4, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.44.5.1873-1874.2006>.
10. IARC. Biological agents IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 100B, 1st edition Lyon: IARC; 2009.
11. Taylor GS, Long HM, Brooks JM, Rickinson AB, Hislop AD. The immunology of Epstein-Barr Virus-induced disease. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:787–821, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112326>.
12. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1324–32, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa023141>.
13. WHO. The Global Cancer Observatory. 2018 [consultado 1 Nov 2019] Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>.
14. Giraldo-Ocampo S, Osorio JC, Fernández A, Castillo A. Detección del virus Epstein Barr en escolares adolescentes en la ciudad de Cali. Colombia. *Infectio.* 2019;23:176, <http://dx.doi.org/10.22354/in.v23i2.775>.
15. Kato A, Imai K, Ochiai K, Ogata Y. Prevalence and quantitative analysis of Epstein-Barr virus DNA and Porphyromonas gingivalis associated with Japanese chronic periodontitis patients. *Clin Oral Invest.* 2015;19:1605–10, <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-014-1387-y>.
16. Arreaza A, Correnti M, Avila M. Detección del virus Epstein-Barr en lesiones de liquen plano bucal. *Acta Odontol Venez.* 2010;48:1–9.
17. Veitia D, Liuzzi J, Correnti M, Ávila M, de Guglielmo Z, Siso S, et al. Detección de virus Epstein-Barr en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Rev Venez Oncol.* 2015;27:149–55.
18. Higgins CD, Swerdlow AJ, Macsween KF, Harrison N, Williams H, McAulay K, et al. A Study of risk factors for acquisition of Epstein-Barr virus and its subtypes. *J Infect Dis.* 2007;195:474–82, <http://dx.doi.org/10.1086/510854>.
19. Balfour HH, Sifakis F, Sliman JA, Knight JA, Schmeling DO, Thomas W. Age-Specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among individuals aged 6–19 years in the United States and factors affecting its acquisition. *J Infect Dis.* 2013;208:1286–93, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit321>.
20. Fourcade G, Germe R, Guerber F, Lupo J, Baccard M, Seigneurin A, et al. Evolution of EBV seroprevalence and primary infection age in a French hospital and a city laboratory network, 2000–2016. *PLoS One.* 2017;12:e0175574, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0175574>.
21. Figueira-Silva CM, Pereira FE. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitoria, State of Espírito Santo. *Brazil Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37:409–12.
22. Schiaffino A, Rodríguez M, Pasarín MI, Regidor E, Borrell C, Fernández E. ¿Odds ratio o razón de proporciones? *Gac Sanit.* 2003;17:70–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-9111\(03\)71694-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-9111(03)71694-X).
23. Coutinho LMS, Sczufca M, Menezes PR. Methods for estimating prevalence ratios in cross-sectional studies. *Rev Saúde Pública.* 2008;42:992–8, <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102008000600003>.
24. Espelt A, Mari-Dell'olmo M, Bosque-Prous M, Penelo E. Applied prevalence ratio estimation with different regression models: An example from a cross-national study on substance use research. *Adicciones.* 2017;29:105–12, <http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.823>.
25. McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol.* 2003;157:940–3, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwg074>.