



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

“Virus de Epstein-Barr en pacientes con cáncer oral”

Trabajo de Titulación para optar al título de Odontólogo.

Autor:

Molina Montesdeoca Miller Israel

Tutor:

Dr. Cristian David Guzmán Carrasco

Riobamba, Ecuador. 2023

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Miller Israel Molina Montesdeoca, con cédula de ciudadanía 1207051614, autor del trabajo de investigación titulado: Virus de Epstein-Barr en pacientes con cáncer oral, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 23 de noviembre del 2024.



Miller Israel Molina Montesdeoca

C.I: 1207051614

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado del trabajo de investigación Virus de Epstein-Barr en pacientes con cáncer oral, presentado por Miller Israel Molina Montesdeoca, con cédula de identidad número 1207051614, emitimos el DICTAMEN FAVORABLE, conducente a la APROBACIÓN de la titulación. Certificamos haber revisado y evaluado el trabajo de investigación y cumplida la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba, 23 de noviembre del 2024.

Dr. Xavier Guillermo Salazar Martínez
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Víctor Israel Crespo Mora
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Cristian David Guzmán Carrasco
TUTOR



CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Virus de Epstein-Barr en pacientes con cáncer oral, presentado por Miller Israel Molina Montesdeoca, con cédula de identidad número 1207051614, bajo la tutoría de Dr. Cristian David Guzmán Carrasco; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a la fecha de su presentación.

Presidente del Tribunal de Grado
Mgs. Carlos Eduardo Espinoza Ortiz

Firma

Miembro del Tribunal de Grado
Dr. Xavier Guillermo Salazar Martínez

Firma

Miembro del Tribunal de Grado
Dr. Víctor Israel Crespo Mora

Firma

CERTIFICADO ANTIPLAGIO



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 22 de diciembre del 2023
Oficio N°218-2023-2S-URKUND-CID-2024

Dr. Carlos Alberto Albán Hurtado
DIRECTOR CARRERA DE ODONTOLOGÍA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Cristian David Guzmán Carrasco**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N°0617-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	0617-D-FCS-05-07-2023	Virus de Epstein Barr en pacientes con cáncer oral	Molina Montesdeoca Miller Israel	3	x	

Atentamente,



PhD. Francisco Javier Ustáriz Fajardo
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

DEDICATORIA

Sobre todas las cosas a Dios, por ser la guía, sustento y alivio en este camino, sin su bendición y cuidado no estaría aquí. De igual manera a mi familia, mis padres Luis y Jakeline, son mi pilar fundamental, me enseñaron la dedicación y disciplina para seguir adelante, su amor y apoyo incondicional que siempre estuvo ahí, en los momentos buenos y malos, son mi ejemplo a seguir, humildes personas llenas de valores y sencillez. A mi hermano mayor David, de igual manera por su apoyo incondicional y mostrarme el camino a tomar, que no hay cosas imposibles y creer en mí. A mis dos abuelitas, mamá Inés y mamita Marieta que estaban pendientes de mí en todo momento con sus abrazos, o bendiciones, me las llevo conmigo siempre, me mostraron lo dura de la vida, pero que siempre se puede salir adelante, digno ejemplo de amor, sabiduría y perseverancia. A Katy por ser parte importante de este camino, por todo su apoyo y confianza para seguir con el día a día universitario. Esta tesis va dedicada a todos mis familiares y amigos que me han brindado su amor, apoyo o motivación siempre para ser mejor persona, sin ustedes nada de esto sería posible. Gracias...

Miller Israel Molina Montesdeoca

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi prestigiosa universidad, la Universidad Nacional de Chimborazo “La poderosa UNACH”, por haberme permitido estudiar en ella y empaparme más de todo el conocimiento de esta hermosa carrera la Odontología, ahora en este paso final de mi carrera universitaria. A mi tutor el Dr. Cristian David Guzmán Carrasco que fue guía principal en este proyecto de grado, por todos sus consejos, compartir sus conocimientos, su paciencia y apoyo en este importante trabajo. Quiero agradecer también a mis queridos docentes de la carrera de odontología, que de igual manera gracias a su enseñanza, vocación y dedicación nada de esto sería posible, brindándome siempre el mejor aprendizaje para poder ponerlo en práctica de la mejor manera no solo para mi vida profesional si no también personal. De todo corazón mi profundo agradecimiento a todos.

Miller Israel Molina Montesdeoca

ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTORÍA	
DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL.....	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL.....	
CERTIFICADO URKUND.....	
DEDICATORIA.....	
AGRADECIMIENTO.....	
CAPÍTULO I. INTRODUCCION.....	14
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	17
2.1. Virus de Epstein-Barr.....	17
2.1.1. Tipos de Infección	17
2.1.1.1. Primoinfección.....	17
2.1.1.2. Infección Lítica	18
2.1.1.3. Infección Latente	18
2.1.2. Neoplasias Asociadas al VEB	18
2.1.3. Clasificación del Virus de Epstein Barr.....	20
2.2. Cáncer oral	20
2.2.1. Genes y cáncer oral.....	21
2.2.1.1. Oncogenes.....	21
2.2.1.2. Genes supresores de tumores	22
2.2.2. Tipos de Cáncer a Nivel de Cavidad Oral	23
2.2.2.1. Carcinoma oral de células escamosas	23
2.2.2.2. Carcinoma Verrucoso	23
2.2.2.3. Carcinoma de células fusiformes	23
2.2.2.4. Melanoma	24
2.3. Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral	24
CAPÍTULO III. METODOLOGIA.....	26
3.1. Pregunta de Investigación	26

3.2. Criterios de Inclusión y Exclusión	26
3.2.1. Criterios de Inclusión.....	26
3.2.2. Criterios de exclusión	26
3.3. Estrategia de Búsqueda	27
3.4. Tipo de Investigación.....	27
3.5. Diseño de Investigación	27
3.5. Técnicas de recolección de Datos	27
3.6.1. Instrumentos	28
3.6.2. Selección de palabras clave o descriptores	28
3.7. Población de estudio.....	28
3.8. Métodos de análisis, y procesamiento de datos.....	28
3.9. Valoración de la calidad de estudios	29
3.9.1. Número de publicaciones por año.....	29
3.9.2. Número de citas por Average Count Citation (ACC)	30
3.9.3. Número de artículos por factor de impacto (SJR)	31
3.9.4. Valoración de Artículos por País y Tipo de Estudio	31
3.9.5. Número de publicaciones según la Base de Datos.....	32
3.9.6. Número de Publicaciones por Cuartil	32
3.9.7. Valoración de Artículos por Área Odontológica	33
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34
4.1. Resultados	34
4.2. Discusión.....	48
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES	49
5.1 Conclusiones	49
5.2 Recomendaciones.....	50
CAPÍTULO VI. BIBLIOGRAFÍA	51
CAPÍTULO VII. ANEXOS.....	57

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Oncogenes que intervienen en el cáncer oral.	21
Tabla 2. Genes supresores de tumores que intervienen en el cáncer oral	22
Tabla 3. Términos de búsqueda y extracción de utilización en bases de datos	28
Tabla 4. Abreviaturas	34
Tabla 5. Parámetros clínicos del Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en estudios de casos clínicos.....	21
Tabla 6. Parámetros clínicos del Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en revisiones bibliográficas y metaanálisis.	28
Tabla 8. Frecuencia de aparición Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en revisiones bibliográficas y metaanálisis.	38
Tabla 9. Sexo mayormente afectado por el Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en estudios de casos clínicos.	39
Tabla 10. Sexo mayormente afectado por el Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en revisiones bibliográficas y metaanálisis.	42
Tabla 11. Grupo etario mayormente afectado por el Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en estudios de casos clínicos.	44
Tabla 12. Grupo etario mayormente afectado por el Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en revisiones bibliográficas y metaanálisis.	46

ÍNDICE DE GRAFICOS.

Gráfico 1. Metodología con escala y algoritmo de búsqueda.	29
Gráfico 2. Número de publicaciones por año	30
Gráfico 3. Número de citas por Average Count Citation (ACC).....	30
Gráfico 4. Número de artículos por factor de impacto (SJR).....	31
Gráfico 5. Valoración de Artículos por País y Tipo de Estudio	31
Gráfico 6. Número de publicaciones según la Base de Datos	32
Gráfico 7. Número de Publicaciones por Cuartil	32
Gráfico 8. Valoración de Artículos por Área Odontológica.....	33

RESUMEN

Objetivo: El presente trabajo investigativo de revisión bibliográfica tuvo como principal objetivo determinar la relación entre el virus de Epstein-Barr y el cáncer oral mediante una revisión bibliográfica de la literatura.

Material y Método: Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de artículos científicos publicados en varias bases de datos como: Scopus, PubMed, Google Académico y Researchgate, todos en un intervalo de tiempo englobado en los últimos 10 años, hasta el 10 de julio de 2023. Siguiendo las normas PRISMA, buscando estudios como sacos clínicos, revisiones bibliográficas y metaanálisis. Se recolectaron 45 artículos científicos, de ellos se seleccionaron 33, mismos que contaban con información de relevancia para poder ejecutar el metaanálisis del proyecto; se contó también con mecanismos de inclusión y exclusión para garantizar que la información proporcionada sea significativa, se aplicó el factor de impacto SJR (Scimago Journal Ranking) y ACC (Average Count Citation).

Resultados: Después de haber revisado la información proporcionada por los artículos científicos, se verificó la existencia de una relación entre el virus de Epstein-Barr y el cáncer oral; resultado influenciado también por el efecto sinérgico de conductas como el tabaquismo o alcoholismo, modo de vida de las personas o incluso coinfecciones con virus como el VPH, a más también de la predisposición génica de cada individuo, siendo este intervalo el más importante.

Conclusión: En el análisis se puede encontrar que el 55.6 % de los cánceres orales revisados en este estudio de revisión bibliográfica, tienen influencia del VEB, siendo el sexo mayormente afectado el masculino con un 60.8% y el grupo etario más afectado el de la adultez con una edad comprendida entre los 30 a 60 años.

Palabras claves: Virus de Epstein-Barr, VEB, Cáncer oral, Linfocriptovirus, Oncogenes.

ABSTRACT

This bibliographic review research aimed to determine the relationship between the Epstein-Barr virus and oral cancer through a bibliographic literature review.

An exhaustive review of scientific articles published in several databases such as Scopus, PubMed, Google Scholar, and Researchgate was carried out, all in a time interval encompassing the last 10 years until July 10, 2023. Following PRISMA standards, they searched for studies such as clinical reports, bibliographic reviews, and meta-analyses. Forty-five scientific articles with relevant information were collected to execute the project's meta-analysis. There were also inclusion and exclusion mechanisms to guarantee significant information; the SJR (Scimago Journal Ranking) and ACC (Average Count Citation) impact factor was applied.

After having reviewed the information provided by the scientific articles, the existence of a relationship between the Epstein-Barr virus and oral cancer was verified. This result is also influenced by the synergistic effect of behaviors such as smoking or alcoholism, people's lifestyle, or even coinfections with viruses such as HPV, as well as the genetic predisposition of everyone, this interval being the most important.

To conclude, 55.6% of the oral cancers reviewed in this literature review study influence EBV, with the sex most affected being males, with 60.8%, and the most concerned age group being adults aged between 30 and 60 years.

Keywords: Epstein-Barr virus, EBV, Oral cancer, Lymphocryptovirus, Oncogenes.



Reviewed by:

Mgs. Sofía Freire Carrillo

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 0604257881

CAPÍTULO I. INTRODUCCION.

La presente investigación hace referencia a una revisión exhaustiva de la literatura sobre el Virus de Epstein-Barr en pacientes con cáncer oral. El Virus de Epstein-Barr (VEB), pertenece a la familia Herpesviridae, subfamilia, Gammaherpesviridae, del género Linfocriptovirus. Es un virus de ADN bicatenario con 172 kilobases, envuelto por una cápside icosaédrica de 150-200 nanómetros. Se cree que ha llegado a infectar al 90% de la población adulta mediante la enfermedad del beso. Su replicación se da en las células epiteliales de la orofaringe, permaneciendo en la saliva. Es el responsable de causar mononucleosis infecciosa o enfermedad del beso que en el 90% de los casos es ocasionada por el VEB y entre un 7% a 16% por Citomegalovirus, siendo este un problema de salud pública altamente frecuente. (1-3)

El VEB llega a las regiones linfoides en la cavidad oral, como las amígdalas y los adenoides, que constituyen el anillo de Waldeyer, este virus tiene un tropismo específico por los linfocitos B. Existen dos cepas registradas (EBV-1 y EBV-2), también denominados A y B. Siendo el EBV-1 más frecuente en el hemisferio occidental y el EBV-2 en África. (1,2)

Aunque la infección primaria por el VEB suele ocurrir en la infancia o adolescencia, el virus persiste en el organismo a lo largo de toda la vida en estado latente, ingresa y se replica en las células epiteliales del anillo amigdalino de Waldeyer en la orofaringe, teniendo un alto tropismo por los linfocitos B. La genotoxicidad del virus radica en su capacidad de ejercer daño al ADN de la célula hospedera, se transmite por medio de saliva infectada, llegando a las células de la orofaringe, comienza su replicación originando viriones y lisis celular. Su manifestación clínica es la mononucleosis infecciosa, también denominada enfermedad del beso. (4)

El cáncer de cabeza y cuello representa del 4% al 5% de todos los cánceres, de estos, el cáncer oral representa un 20% con un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes. Se ha reconocido que la etiología del cáncer oral es multifactorial, involucrando la interacción compleja de factores genéticos, ambientales y virales. Entre los agentes virales asociados con el cáncer oral, el virus de Epstein-Barr (VEB) ha tenido mayor incidencia en los últimos estudios. (5)

El cáncer oral es una forma de cáncer que afecta los tejidos de la boca. Es una enfermedad grave que puede tener consecuencias devastadoras para la salud y la vida de los pacientes. Afecta a millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por el crecimiento anormal de células, principalmente de células epiteliales en los tejidos de la boca, incluyendo los labios, la lengua, las encías y el revestimiento de las mejillas. Aunque se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo del cáncer oral, el consumo de tabaco, alcohol y las infecciones por virus, también han surgido como un factor importante en la patogénesis de esta enfermedad. (2)

Entre los virus implicados en el cáncer oral, el virus de Epstein-Barr (VEB) ha despertado un gran interés en la comunidad científica. Aunque la mayoría de las infecciones por VEB son asintomáticas, se ha observado que este virus puede desempeñar un papel crucial en la oncogénesis de la cavidad oral. (2)

Varios estudios epidemiológicos han demostrado una asociación significativa entre la infección por VEB y el desarrollo de cáncer oral, encontrándose alta prevalencia de VEB en muestras de tejido tumoral de pacientes con cáncer oral, en comparación con muestras de tejido sano. Además, se ha observado presencia de VEB en lesiones orales precancerosas también asociándose con un mayor riesgo de progresión a cáncer oral invasivo. (1)

La comprensión de la interacción entre el VEB y el cáncer oral es de vital importancia para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y preventivas. Aunque no es clara la evidencia científica sobre los posibles mecanismos por los cuales el VEB contribuye al desarrollo del cáncer oral, necesitándose de más investigaciones para aclarar la asociación con la fisiopatología del cáncer oral. (1)

Esta investigación va enfocada a la prevención del Cáncer Oral. Los beneficiarios directos de esta investigación son los pacientes portadores de VEB debido a que ellos serán concientizados de la importancia de estar con un constante control odontológico ante la posible aparición de lesiones premalignas, profesionales del campo de la oncología oral y salud pública. Odontólogos, quienes tendrán una fuente de consulta actualizada sobre la interacción del VEB y el cáncer oral; así también se tienen como beneficiarios indirectos a la población en general por alta frecuencia de contagio, de manera que ayudará al planteamiento futuro de estrategias de prevención previa charla con el profesional.

El presente trabajo de investigación se basa en una revisión bibliográfica exhaustiva de la literatura científica publicada hasta la fecha, con el fin a determinar la relación entre el Virus de Epstein-Barr y el Cáncer Oral. Se examinaron los mecanismos implicados en la carcinogénesis mediada por el VEB, el porcentaje de aparición del virus en individuos que presenten cáncer oral, el sexo y grupo etario mayormente afectado, así como los factores de riesgo asociados que junto con la infección viral generan cierta influencia en la aparición y progresión del cáncer oral. El propósito de este trabajo es que se lleven a cabo nuevas investigaciones debido a la complejidad de la etiología del cáncer, ya que el Virus de Epstein-Barr por sí solo no es el causante de esta enfermedad.

La finalidad del trabajo de investigación es: Determinar la relación entre el virus de Epstein-Barr y el cáncer oral mediante una revisión bibliográfica de la literatura, Identificar la frecuencia de aparición del virus de Epstein-Barr en pacientes con cáncer oral, Interpretar el sexo mayormente afectado por infección del virus de Epstein-Barr y cáncer oral y Describir el grupo etario mayormente afectado con virus de Epstein-Barr y cáncer oral.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.

2.1. Virus de Epstein-Barr

El Virus de Epstein-Barr es de los más prevalentes en el ser humano, forma parte de la familia Herpesviridae, subfamilia Gamma virus de tipo linfotrópico. Posee ADN bicatenario envuelto de 172 Kilobases Kb, 100 genes codificantes y varios ARN y miARN no codificantes, una vez el virus infecta la célula hospedera, su genoma se circulariza. (6,7)

Una vez maduro el virión de VEB tiene un diámetro entre 120 a 180 nm, su genoma consta de una doble cadena de ADN lineal, cubierto de una cápsula formada por una nucleocápside icosaédrica de 162 capsómeros con una porción de tegumento que la separa de la envoltura viral misma que consta de espículas glicoproteicas importantes para la entrada a la célula.(8)

También conocido como Virus del Herpes tipo 4, se estima que un 90% de la población es portadora, generalmente en estadios iniciales puede manifestarse como mononucleosis, siendo el vehículo principal de su propagación la saliva, en ocasiones suele ser asintomático.

El VEB posterior a una infección tiene una estancia de por vida permaneciendo en dos estados, latente o lítico, su latencia se da únicamente en los linfocitos B y su etapa de infección lítica puede tener lugar en las células B o en células epiteliales de glándulas orofaríngeas y salivales. (6,9,10)

Este virus se encuentra en una elevada carga viral en saliva durante los primeros 6 meses posteriores a la infección primaria y de manera baja e intermitente a lo largo de la vida, reduciendo su carga viral, siendo mayor el riesgo de contagio con individuos recientemente enfermos. (4)

2.1.1. Tipos de Infección

2.1.1.1. Primoinfección

Se origina de un paciente seropositivo a uno seronegativo, transmitiéndose mediante la saliva mayoritariamente durante la infancia o adolescencia, la primoinfección por este virus provoca mononucleosis infecciosa, el sistema inmunológico rompe su equilibrio permitiendo una mayor replicación viral favoreciendo la aparición de sintomatología como: fiebre, astenia, adenopatías, faringoamigdalitis exudativa, hepatoesplenomegalia y exantema. (7,11)

Las primeras células en tomar contacto son las células epiteliales de la boca, posterior a ello el virus migra al anillo amigdalino de Waldeyer, aquí es donde este, entra en contacto con el tejido linfoide donde se encuentran las células B por las que tiene un tropismo. La edad en

la que la infección aparece varía, en países en vías de desarrollo se da entre los 3 a 6 años, en zonas urbanas y países desarrollados ocurre en la adolescencia o en edades más tardías con mayor riesgo de sufrir mononucleosis infecciosa. (7,11)

Hay pacientes asintomáticos que cuentan con un mejor sistema inmunológico que llega a cohibir la expresión de sintomatología posterior al contagio, impidiendo el incremento de población viral que tienda a favorecer la aparición de síntomas.(7)

2.1.1.2. Infección Lítica

La infección lítica expresa al menos 80 proteínas del VEB, originando una amplificación de genomas virales de forma lineal y producción de viriones. Comienza con la expresión de la proteína BZLF1 y BZLR1, siendo estas proteínas líticas, asociadas con la destrucción celular, misma que en primera instancia se lleva a cabo en las células epiteliales de la cavidad oral, extendiéndose a un grupo de Células B inmortalizadas, proporcionando una frecuente reactivación de bajo grado. (6,12)

2.1.1.3. Infección Latente

Para que se dé una infección latente, el sistema inmunológico decrece permitiendo que haya replicación. Esta puede tener varias maneras de expresarse, en su mayoría favorece la proliferación y la immortalización celular. En el periodo de latencia, el medio de hospedaje para el virus son las células B, el proceso conlleva la replicación constante del VEB, dando así 3 tipos de latencia: (6)

Latencia 1: Solo se expresa una proteína viral, siendo esta la EBNA 1. En esta latencia por lo general se ha evidenciado expresión del linfoma de Burkitt (6)

Latencia 2: Se expresa EBNA1 y 3 proteínas latentes de membrana LMP1, LMP2A y LMP2B, en esta latencia suelen encontrarse afecciones como Carcinoma Naso faríngeo CNF, Cáncer Gástrico CG, Enfermedad de Hodgkin y linfomas de células T. (6)

Latencia 3: Se expresan 6 proteínas de membrana del Virus de Epstein-Barr, EBNA1, EBNA2, EBNA3a, EBNA3b, EBNA3c y EBNA-LP además de los 3 LMP mencionados. La latencia 3 suele relacionarse con Enfermedad Linfoproliferativa postransplante y el linfoma difuso de células B grandes asociado al SIDA. (6)

2.1.2. Neoplasias Asociadas al VEB

Las neoplasias que tienen relación con el VEB se dan en diferentes fases de latencia y manifestación génica del virus. La etiología de estas neoplasias son el resultado de la relación de factores génicos, ambientales y el modo de vida. (7)

2.1.2.1. Linfoma de Burkitt

Ocasionalmente, suele manifestarse por VEB, en él se da una traslocación entre los cromosomas 8 y 14 el 75% de los casos, originando así la sobreexpresión del oncogén MYC que forma especies reactivas de oxígeno desarrollando la ruptura de las cadenas de ADN doble. El VEB actúa de forma similar, su proteína EBNA1 conduce al daño del ADN formando especies reactivas de oxígeno, también inhibe la apoptosis mediante mutaciones, metilación y deleciones, favoreciendo la supervivencia de células cancerígenas. (7,8)

2.1.2.2. Linfoma de Hodgkin

Abarca a las células B, en Latinoamérica el VEB es el responsable del 60% de estas neoplasias. Se caracteriza por la aparición de células multinucleares Reed-Sternberg originarias de las células B, pero de carácter anormal. Promueven la activación de cascadas proinflamatorias contribuyendo a la patogénesis de este linfoma. Se tienen mutaciones antiapoptóticas. (7)

La proteína EBNA1 favorece el desarrollo de células Reed-Sternberg, mientras que la LMP1 promueve la expresión de los genes normales, produciendo células Reed-Sternberg, activa el ligando 1 de apoptosis, inhibiendo la señalización para las células T evadiendo así al sistema inmune. (7)

2.1.2.3. Linfoma B difuso de células grandes

Su asociación con VEB es rara, cerca del 9%, mayormente relacionado en pacientes adultos. Se da una alta tasa de replicación de células grandes de núcleos vesiculares con el doble del tamaño normal, dentro de sus factores de riesgo están, radiación ionizante, inmunosupresión y uso de pesticidas. (7)

2.1.2.4. Enfermedades Linfoproliferativas de células NK/T

El VEB también puede infectar a otro tipo de células como las T y NK, estas enfermedades son poco frecuentes, mayormente asociadas a asiáticos y nativos de Centroamérica y Sudamérica, produciendo enfermedades linfoproliferativas agudas, autolimitadas y no neoplásicas o enfermedades de alto grado de malignidad. En estas enfermedades se incluyen, linfocitosis hemofagocítica, leucemia de células NK/T, linfoma de células NK/T extranodal nasal. (7)

2.1.3. Clasificación del Virus de Epstein-Barr

Se clasifican en dos tipos de acuerdo con el polimorfismo en secuencia de los genes antígenos nucleares EBNA2 y EBNA3.(7)

Tipo 1

Su aparición es más frecuente a nivel mundial, se asocia más con la aparición de neoplasias, pero se desarrollan en un menor número de personas infectadas.(7)

Tipo 2

Se encuentra limitado a zonas como África, Nueva Guinea y Alaska.(7)

Se puede presentar una coinfección con ambos tipos de VEB, pero únicamente limitado a los lugares endémicos del tipo 2 y en individuos inmunosuprimidos.(7)

2.2. Cáncer oral

El cáncer oral tiene su origen al momento en el que células de la boca sufren mutaciones, originando una replicación desmedida de las mismas con células aberrantes, ocasionando una mitosis atípica y mayor tasa metabólica, con el riesgo de extenderse a otros sectores del cuerpo. El 90% de los tumores malignos de cavidad bucal son carcinomas y de estos el más prevalente es el carcinoma escamocelular, la zona anatómica mayormente afectada está en el borde lateral de la lengua. (13,14)

Es una enfermedad multifactorial, en la cual se ha evidenciado que el consumo de tabaco y alcohol potencia la aparición de cáncer, teniendo también un efecto sinérgico con factores ambientales como la contaminación del aire, infecciones virales por VPH, VEB, VIH, bacterias como sífilis, Candidiasis, incluyendo también patologías autoinmunitarias. (15)

La clasificación más aceptada es la dada por la OMS, que divide a las lesiones en tres grados de malignidad en: bien diferenciado, con células que conservan parte de su información genética, moderadamente diferenciados e indiferenciados, con células que cambian su estructura ya no se asemejan a las células normales del tejido, cambió toda su genética. (14)

Su patogenia está asociada a la ciclooxigenasa 2, ya que esta contribuye a la proliferación del cáncer por distintos mecanismos como: Resistencia a la apoptosis, Angiogénesis, Metástasis de células cancerosas, dándose así una progresión en el crecimiento del tumor por interacción con el agente carcinogénico, asociado con hiperproliferación, inflamación y remodelación tisular. Histológicamente, se está ante la presencia de un carcinoma escamocelular cuando hay formación de gotas de epitelio, perlas de queratina, hiperqueratinización e hipercromatismo. (14)

2.2.1. Genes y cáncer oral

Estos genes participan en diversos procesos de división celular, incluida la regulación de la expresión genética, el control del ciclo celular y el mantenimiento de la estabilidad del genoma. Cuando estos genes pierden su actividad, la célula experimenta una proliferación descontrolada que conduce a neoplasias y su desarrollo hacia células tumorales en tumores agresivos. Los oncogenes y los genes supresores de tumores son dos tipos distintos de genes que desempeñan un papel en el cáncer. (16)

2.2.1.1. Oncogenes

Son los proto-oncogenes quienes se transforman en oncogenes, estos codifican proteínas reguladoras de la división celular y apoptosis. La sobreexpresión en la proteína EGFR está asociado a un mayor riesgo de sufrir carcinoma escamocelular oral. (16)

Tabla 1. Oncogenes que intervienen en el cáncer oral.

ONCOGENES	FUNCIÓN
MYC	Interviene en el aumento del ciclo celular, transformación y muerte celular programada. (16)
FOS	Dividido en FOS, FOSB, FOSL1, FOSL2. Se adhieren a la proteína JUN formando el factor transcriptor AP-1. Regulan procesos de proliferación, transformación y diferenciación celular. (16)
JUN	Es un fragmento de la subunidad AP-1 que al activarse aumenta la transcripción genética, interviene en la apoptosis, división y diferenciación celular. (16)
ABL1	La proteína Tirosín Quinasa es codificada por este gen, interviniendo así en mitosis, adhesión, diferenciación y respuesta al estrés de la célula. (16)
HER 2	Es un receptor de Tirosín Quinasa transmembrana en el factor de crecimiento. (16)
RAF1	Controla la expresión genética, apoptosis, mitosis, migración y diferenciación celular. (16)
CSF1R	Receptor de Tirosín Quinasa transmembrana, recepta el factor 1 estimulante de citoquina supervisora de la formación, diferenciación y función de los macrófagos. (16)

EGFR	Es una glicoproteína transmembranal, recepta miembros del factor de crecimiento epidérmico. (16)
------	--

2.2.1.2. Genes supresores de tumores

Evitan la formación de tumores reprimiendo el crecimiento celular, codifican proteínas reparadoras de los posibles defectos genéticos durante la replicación del ADN, ya sea por radiación ionizante o químicos carcinogénicos. Pierden su función en presencia de cáncer. Por lo general, estos genes se inactivan por mutaciones, deleciones o reordenamiento genético. Este tipo de genes se encuentran implicados en la carcinogénesis oral y al sufrir alteraciones ocurre el inicio de la transformación neoplásica. (16)

Tabla 2. Genes supresores de tumores que intervienen en el cáncer oral

GENES	FUNCIÓN
P53	Actúa como regulador de la proliferación celular, al haber mutaciones en el p53, se produce una síntesis anormal de proteína, perdiendo su capacidad supresora del crecimiento celular. (16)
P73	En condiciones adecuadas, de igual manera que el gen p53, puede detener el ciclo celular y provocar la apoptosis. (16)
RB	El gen del retinoblastoma. Produce la pRB que actúa como un freno al progreso de la célula desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular. (16)
P14	Actúan inhibiendo la CDK4 Quinasa, estabilizando y evitando la degradación del P53. (16)
P21	Inhibe las Quinasas dependientes de ciclina 2 y 4 regulando la progresión del ciclo celular. (16)
AT1	Controla el ciclo celular, sumamente importante en respuesta al daño celular, estabilizando el genoma. (16)
DOC1	Regulador de la actividad ejercida por la CDK2 Quinasa, juega un papel en la replicación del ADN, regulación epigenética y ciclo celular. (16)
BRCA1	Fosfoproteína nuclear estabilizadora del genoma, interviene en la transcripción, recombinación y transformación del ADN. (16)

2.2.2. Tipos de Cáncer a Nivel de Cavidad Oral

El cáncer oral es una enfermedad maligna que afecta los tejidos de la boca y la garganta. Es una de las formas más comunes de cáncer en todo el mundo y puede tener graves consecuencias para la salud y la calidad de vida de los pacientes. Entre sus principales variantes están: (14)

2.2.2.1. Carcinoma oral de células escamosas

Es una neoplasia de origen epitelial muy común en la cavidad oral, totalmente maligna, de comportamiento agresivo. Su estadio inicial se da en las células escamosas, epitelio, revestimiento de órganos huecos y en las áreas de la vía digestiva o respiratoria, representa al 90% de todos los cánceres de la cavidad oral, afectando principalmente a ciertas zonas anatómicas como: labios, dos tercios anteriores de la lengua incluyendo sus bordes, piso de boca, trígono retromolar, encía superior e inferior, cresta alveolar, paladar. (14)

Su etiología es multifactorial, estando bastante relacionada con el tabaquismo y alcoholismo. El cáncer oral tiene manifestaciones clínicas diferentes dependiendo de su estadio, si es en etapa temprana, se presenta como eritroplasia, leucoplasia o ambas en eritroleucoplasia. Clínicamente, puede manifestarse también como una lesión de tipo erosivo, exofítica, endofítica o infiltrantes y ulcerativos, pudiendo presentar varias de estas formas. (14)

2.2.2.2. Carcinoma Verrucoso

Se describe con un carcinoma de células escamosas, siendo esta una variante no metastásica con un comportamiento diferente, ya que posee un menor grado de malignidad, de crecimiento lento y no invasivo, representado un 6.2 % de los casos de carcinomas escamocelulares. (14,17)

2.2.2.3. Carcinoma de células fusiformes

Es una variante poco frecuente del carcinoma escamocelular, formada por un tumor biomórfico con halos de carcinoma epidermoide en su superficie, puede aparecer como una lesión ulcerada inflamada junto a una masa polipoide en cualquier zona de la cavidad oral, en su profundidad se encuentran células fusiformes como contenido, posee un alto grado de malignidad. (14)

2.2.2.4. Melanoma

Es una neoplasia producida en los melanocitos, tiene una malignidad en alto grado, su aparición es poco frecuente, pero, es importante su conocimiento, puede diferenciarse de una pigmentación en la mucosa oral. Comprende cerca de 1% a 2% de todas las neoplasias orales, su localización predominante es en el paladar duro y el alveolo maxilar. (14,18)

2.2.2.5. Adenocarcinoma o carcinoma mucoepidermide

Es un cáncer cuya afectación se encuentra en las glándulas salivales, siendo su zona más predominante la glándula parótida. Representa del 10% al 15% de todas las neoplasias de las glándulas salivales, teniendo un alto grado de malignidad. (14,19)

2.3. Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral

Existe varia evidencia que respalda la asociación entre el virus de Epstein-Barr y el cáncer oral. Los tumores epiteliales que guardan influencia de VEB forman parte del 80% de los cánceres asociados, donde el principal es el nasofaríngeo, seguido del gástrico e incluso el cáncer oral, siendo estas las localizaciones afectadas más frecuentes, dándose así una relación mayoritaria entre el carcinoma escamo celular y el virus de Epstein-Barr. (20)

Los microARN (miARN) son fundamentales en la función de la célula, desempeñan funciones en la replicación celular y apoptosis. Los miARN codificados por BART se expresan en gran número en el origen de neoplasias malignas y tumores que guardan relación con el VEB. De este modo, los miRNA pueden servir de indicadores o biomarcadores de diagnóstico y pronóstico de tumores epiteliales asociados al Virus de Epstein-Barr. (20,21)

Dentro de los mecanismos para que se lleve a cabo la tumorigénesis por VEB, su primera etapa radica en la presencia de una infección persistente. La primera infección del VEB inicia en las células epiteliales de la orofaringe, posterior a ello, los virus se trasladan a las células B (linfocitos B) subepiteliales por contacto directo con las mismas. Esta infección del VEB hacia las células epiteliales fomenta la respuesta de las células T CD8 (linfocitos T CD8). Se da una respuesta inmunitaria adaptativa al virus y por consiguiente se reduce el número de células B infectadas por el VEB, que termina desencadenando la eliminación de la infección por VEB. (9)

La eliminación del VEB permanece más bien como una infección latente posterior a haberse infectado con este virus, permaneciendo de forma incompleta en los linfocitos de la sangre,

desencadenando en una infección lítica en boca, dándose una eliminación de virus con capacidad de infectar a través de la saliva o secreciones orales. (9)

Una vez que el VEB infecta a las células B, estas se agrandan transformándose en células linfoblastoides proliferativas. Expresando 9 proteínas virales relacionadas a la latencia del virus, aquí se incluyen 6 anticuerpos nucleares (Antígeno Nuclear de Epstein-Barr EBNA – 1, 2, 3A, 3B, 3C y proteína líder LP), tres proteínas de membrana (Proteína de Membrana Latente LMP – 1, 2A y 2B). (9)

Al darse esta transformación en estas células infectadas, hay inestabilidad del genoma, asociándose con fallos cromosómicos como translocaciones recíprocas, deleciones, inversiones y duplicaciones. Desequilibrando la respuesta de la expresión de genes supresores de tumores. (9,22)

Los antígenos nucleares del VEB (EBNA 1 y EBNA 3C, y LMP 1) Incentivan a la inestabilidad genómica, ruptura del ADN y fosforilación de histona H2AX. EBNA daña el ADN promoviendo especies reactivas de oxígeno y evita la reparación del ADN en las células que expresan LMP 1 mediante regulación negativa de quinasa detectora de fallos en el ADN. EBNA 3 Fomenta la replicación del ADN dañado. (9,23)

Por tal se puede determinar que el VEB se encontraría involucrado en varias funciones celulares que dañan la integridad del genoma, siendo esto crítico para la oncogénesis viral, de esta manera también el virus de Epstein-Barr estaría relacionado con el proceso de transformación de una neoplasia hacia cánceres orales como el Carcinoma oral de células escamosas. (23)

CAPÍTULO III. METODOLOGIA.

La presente investigación se realizó en base a una revisión bibliográfica de la literatura, en un estudio de tipo descriptivo, de artículos científicos enfocados en el área de salud, artículos recolectados en un periodo de 10 años hasta la actualidad, desde el 2013 al 2023. Mismos que serán obtenidos de diversas bases de datos de carácter científico como PubMed, Scopus, Google Scholar y Researchgate, de manera sistematizada, haciendo hincapié en las variables de la investigación, Independiente (Cáncer oral) y dependiente (Virus de Epstein-Barr). La metodología de la presente revisión bibliográfica fue realizada cumpliendo con las normas PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) cumpliendo con su checklist 2020. (24)

3.1. Pregunta de Investigación

En la presente investigación, la pregunta fue formulada en base a los criterios “PICO”, Paciente, Intervención, Comparación y Resultado. En pacientes con Cáncer oral (Población), ¿La aparición del Virus de Epstein-Barr (Intervención), en comparación con pacientes seronegativos (Comparación) tiene un impacto significativo en el desarrollo a futuro de cáncer de la cavidad oral (Resultados)?

- Población: Pacientes con cáncer oral.
- Intervención: Virus de Epstein-Barr.
- Comparación: Pacientes seronegativos.
- Resultados: Desarrollo a futuro de cáncer de la cavidad oral.

3.2. Criterios de Inclusión y Exclusión

3.2.1. Criterios de Inclusión

- Artículos científicos completos y relevantes que hagan alusión al tema Virus de Epstein-Barr en pacientes con cáncer oral.
- Artículos de Revisión Bibliográfica, metaanálisis o estudios clínicos de tipo aleatorio.
- Artículos publicados dentro del periodo de tiempo de diez años.
- Artículos científicos en idioma inglés y español.
- Artículos científicos que cuenten con Factor de impacto SJR (Scimago Journal Ranking) y ACC (Average Count Citation).

3.2.2. Criterios de exclusión

- Artículos cuya fecha de publicación sea anterior a los diez años.
- Artículos de estudio de casos clínicos individuales.
- Artículos sin base o sustento científico.

- Artículos de experimentación animal.
- Artículos duplicados.
- Artículos que no contengan Factor de impacto SJR (Scimago Journal Ranking) o ACC (Average Count Citation).

3.3. Estrategia de Búsqueda

Se efectuó una estrategia de búsqueda sistematizada basada en el análisis y observación.

Las bases de datos utilizadas para esta revisión hasta julio del 2023 fueron: PubMed, Scopus, Google Académico y Researchgate, de acuerdo con la ecuación de búsqueda definida previamente, no se aplicaron filtros de fecha o lenguaje, siguiendo los criterios y reglas para cada base de datos, utilizando los términos booleanos AND u OR, para combinar los términos Mesh y No Mesh buscados mediante título y abstract.

Los artículos fueron seleccionados, mediante relevancia al tema de investigación, criterios de inclusión y exclusión, referencias e impacto. Se tomó en cuenta también el Factor de impacto SJR (Scimago Journal Ranking) para el cumplimiento de los objetivos propuestos en la investigación.

3.4. Tipo de Investigación.

Estudio descriptivo: Mediante la presente investigación se determinó, identificó e interpretó al virus de Epstein-Barr en pacientes con cáncer oral, mediante implementación de criterios de clasificación, asociando y organizando la información encontrada de los artículos científicos de manera sistemática y los resultados obtenidos hacen referencia al establecimiento de las variables.

Estudio transversal: Se planteó un estudio y reconocimiento de datos referentes al Virus de Epstein-Barr en pacientes con cáncer oral por medio de artículos que cumplan con el periodo de tiempo de selección fijado.

Estudio retrospectivo: Se incorpora toda la información relevante y destacada sobre el Virus de Epstein-Barr en pacientes con cáncer oral.

3.5. Diseño de Investigación

Es de carácter no experimental, porque no serán manipuladas las variables de estudio.

3.5. Técnicas de recolección de Datos

Se implementó el método prisma, con la ecuación de búsqueda ("Epstein-Barr Virus") AND ("Oral Cancer "), posterior a ellos se siguieron seleccionando los diferentes artículos que componen la investigación.

La información seleccionada fue obtenida mediante la recopilación y búsqueda de artículos científicos de bases de datos de renombre académico, tales como: PubMed, Scopus, Google Académico y Researchgate, artículos dentro de un intervalo de tiempo de 10 años del 2013 al 2023. Artículos seleccionados mediante los criterios de inclusión y exclusión planteados, también el Average Account Citation (ACC), indicando el conteo de citas de los artículos escogidos, el factor SJR Scimago Journal Ranking que dicta el impacto de las revistas donde se publicaron los artículos, mediante los cuartiles Q1, Q2, Q3 y Q4 que evalúan la categoría a la que pertenece la revista en cuestión.

3.6.1. Instrumentos

Lista de cotejo

Matriz para revisión bibliográfica.

3.6.2. Selección de palabras clave o descriptores

Descriptores de búsqueda: Los términos empleados para la realización de la búsqueda fueron: Epstein-Barr virus and cáncer oral, Human herpes virus 4 and oral cáncer, Virus de Epstein-Barr y el cáncer oral.

Se utilizaron términos booleanos AND u OR que juntamente con la ecuación de búsqueda permitieron la obtención de los artículos científicos para su posterior análisis.

3.7. Población de estudio

La búsqueda inicial constó de 10.707 artículos, mismos que al implementar los criterios de inclusión y exclusión anteriormente mencionados redujeron en número a 431, posterior a ello se eliminaron los artículos que no eran legibles para el gestor bibliográfico utilizado, quedando 400, luego al seleccionar los de carácter más relevantes su número bajó a 85, artículos completos 55, exceptuando los duplicados 48. Usados en el análisis de ACC y SJR, obteniéndose al final 33 artículos válidos para análisis y resultados.

3.8. Métodos de análisis, y procesamiento de datos

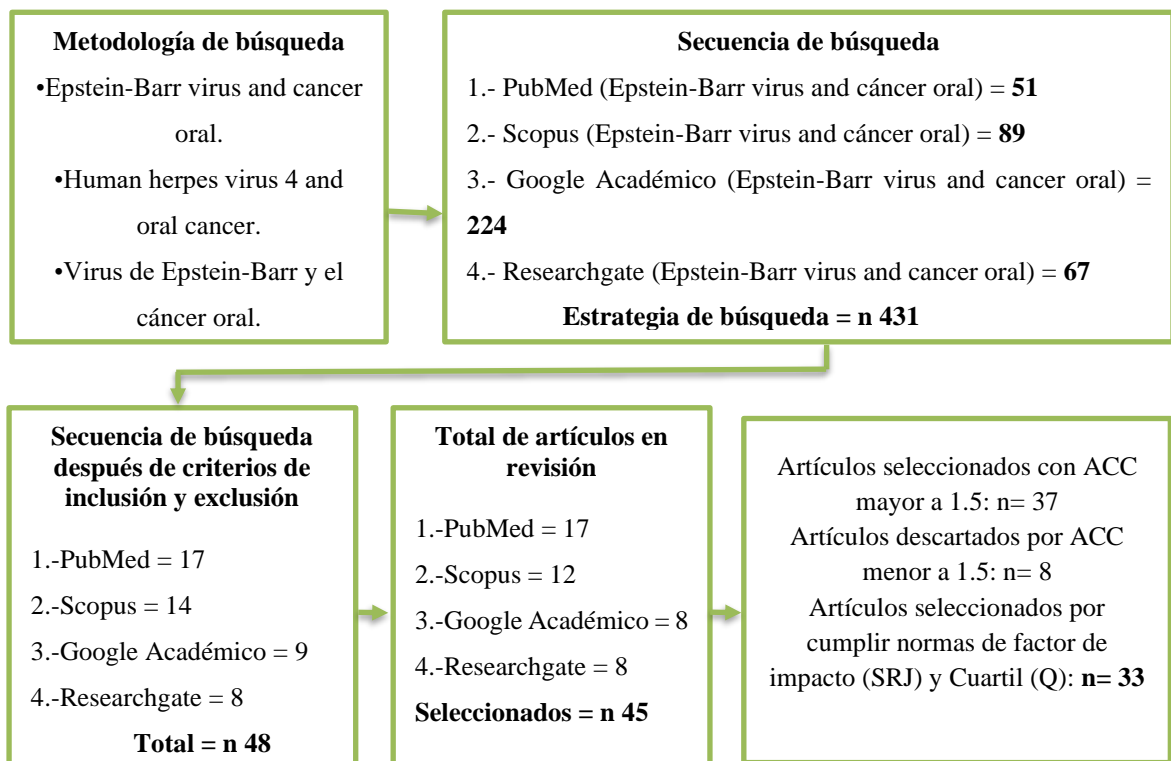
Tabla 3. Términos de búsqueda y extracción de utilización en bases de datos

FUENTE	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA
PubMed	<ul style="list-style-type: none"> • Epstein-Barr virus and cancer oral. • Human herpes virus 4 and oral cancer. • Virus de Epstein-Barr y el cáncer oral.
Scopus	<ul style="list-style-type: none"> • Epstein-Barr virus and cancer oral. • Human herpes virus 4 and oral cancer. • Virus de Epstein-Barr y el cáncer oral.

Google Académico	<ul style="list-style-type: none"> • Epstein-Barr virus and cancer oral. • Human herpes virus 4 and oral cancer. • Virus de Epstein-Barr y el cáncer oral.
Researchgate	<ul style="list-style-type: none"> • Epstein-Barr virus and cancer oral. • Human herpes virus 4 and oral cancer. • Virus de Epstein-Barr y el cáncer oral.

Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

Gráfico 1. Metodología con escala y algoritmo de búsqueda.



Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

3.9. Valoración de la calidad de estudios

3.9.1. Número de publicaciones por año

En el siguiente gráfico muestra la cantidad de publicaciones realizadas de artículos en la última década en un total de 33 artículos provenientes de las bases científicas PubMed, Scopus, Google Académico y Researchgate. Encontrando 2 artículos en 2014, 3 artículos en 2015, 3 artículos en 2016, 6 artículos en 2017, 3 artículos en 2018, 5 artículos en 2019, 3 artículos en 2020, 3 artículos en 2021, 2 artículos en 2022 y 3 artículos en 2023. El año en el que hubo mayor cantidad de publicaciones fue 2017 con 6 artículos.

Gráfico 2. Número de publicaciones por año

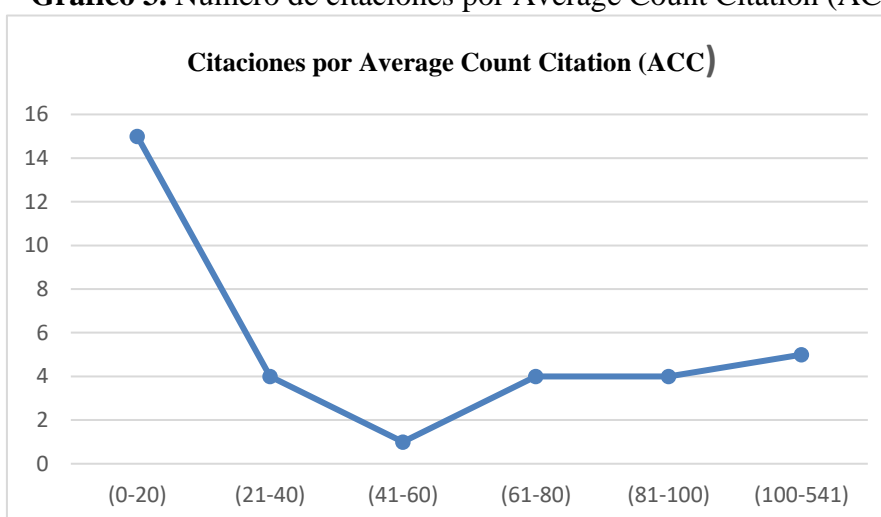


Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

3.9.2. Número de citaciones por Average Count Citation (ACC)

En el **gráfico Nro. 3** Se representa el número de artículos en base a al conteo de citaciones ACC. Se aprecia que 15 artículos obtuvieron un conteo de citas de entre 0 y 20, 4 artículos obtuvieron un conteo de citas de entre 21 y 40, 1 artículo obtuvo un conteo de citas de entre 41 y 60, 4 artículos obtuvieron un conteo de citas de entre 61 y 80, 4 artículos obtuvieron un conteo de citas de entre 81 y 100, por último 5 artículos obtuvieron un conteo de citas de entre 100 y 541. Más de la mitad de los artículos tienen un impacto entre alto y moderado.

Gráfico 3. Número de citaciones por Average Count Citation (ACC)

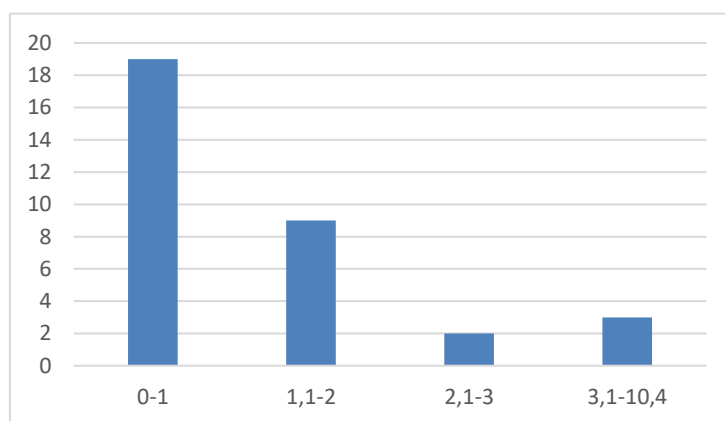


Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

3.9.3. Número de artículos por factor de impacto (SJR)

En el **gráfico Nro. 4** se observa el número de artículos por el factor de impacto SJR, en este apartado se tomó en cuenta la calidad del artículo en referencia a la revista en la que se publicó. De un total de 33 artículos se encontró 19 con factor de impacto entre 0 y 1, 9 factor de impacto entre 1.1 y 2, 2 con factor de impacto entre 2.1 y 3 y 3 con impacto de 3.1 y 10.4.

Gráfico 4. Número de artículos por factor de impacto (SJR)

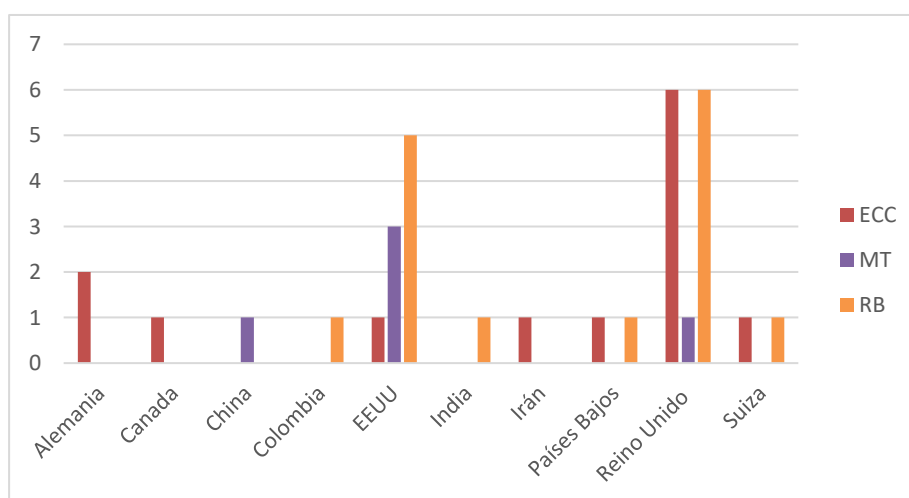


Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

3.9.4. Valoración de Artículos por País y Tipo de Estudio

En el **gráfico Nro. 5** se observa el país de procedencia de la revista y el tipo de estudio, el país con más aportes es Reino Unido con 13, EE. UU. 9, Suiza, Alemania y Países Bajos 2 cada uno, Canadá, China, Colombia, India e Irán 1 artículo cada uno. Siendo 15 revisiones Bibliográficas (RB), 5 Metaanálisis (MT) y 13 Estudios de Casos y Controles (ECC).

Gráfico 5. Valoración de Artículos por País y Tipo de Estudio

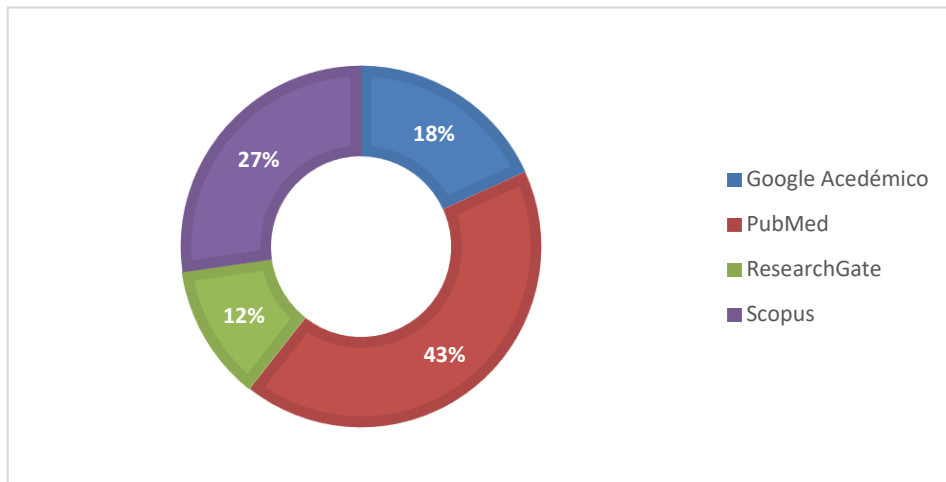


Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

3.9.5. Número de publicaciones según la Base de Datos

En el **gráfico Nro. 6** se puede observar en porcentajes, el equivalente de cada base de datos, mismas que sirvieron para la obtención de los artículos para el estudio, siendo así en su mayoría de PubMed con un 43%, seguido de Scopus 27%, Google Académico 18% y finalmente ResearchGate con un 12%.

Gráfico 6. Número de publicaciones según la Base de Datos

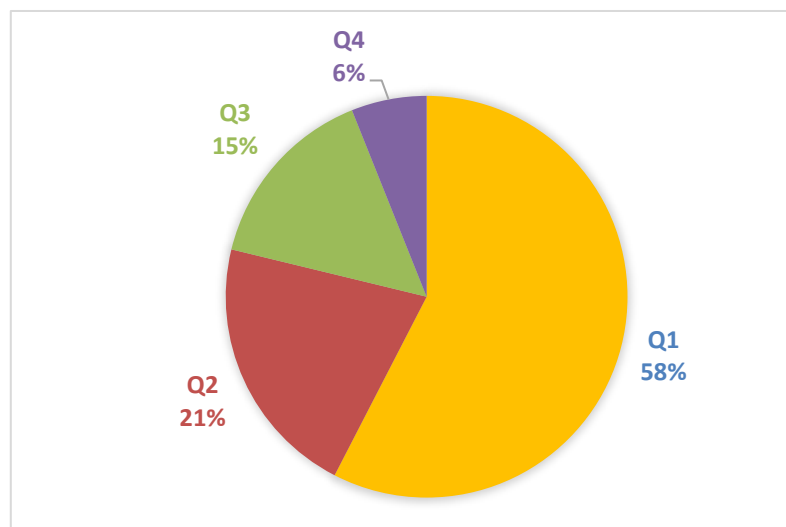


Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

3.9.6. Número de Publicaciones por Cuartil

En el **gráfico Nro. 7** se puede observar el porcentaje de artículos utilizados en el presente estudio clasificados por Cuartiles, denotando así, 58% para Q1, 21% para Q2, 15% para Q3 y finalmente un 6% para Q4, mostrándose así un predominio de artículos de cuartil Q1 utilizados en esta investigación.

Gráfico 7. Número de Publicaciones por Cuartil

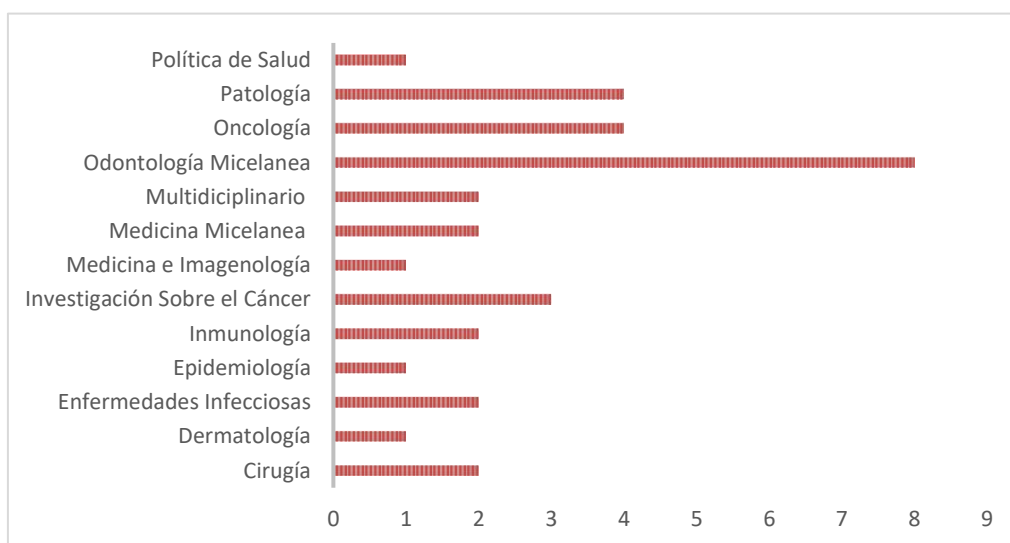


Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

3.9.7. Valoración de Artículos por Área Odontológica

En el **gráfico Nro. 8** se puede observar el área odontológica de la cual provienen los artículos consultados, hay un mayor enfoque en el área de Odontología miscelánea con un total de 8 artículos, seguido de Patología y Oncología ambos con 4 artículos respectivamente, Investigación sobre el cáncer 3 artículos, Multidisciplinario, Medicina miscelánea, Inmunología, Enfermedades infecciosas, Cirugía con 2 artículos cada uno, y finalmente, Política de salud, Medicina e inmunología, Epidemiología y dermatología con un artículo cada área.

Gráfico 8. Valoración de Artículos por Área Odontológica



Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1. Resultados

4.1.1. Tabla de Resultados

Tabla 4. Abreviaturas

Abreviaturas usadas en la tabla de resultados	
VEB	Virus de Epstein-Barr
CO	Cáncer Oral
Población general	Po. G.
Porcentaje de aparición	P. A. VEB/CO
Sexo mayormente afectado	S. M. A. VEB/CO
Masculino	M
Femenino	F
Grupo etario mayormente afectado	G.E.M.A. VEB/CO
Niñez (0-11 años)	N
Adolescencia (12-18 años)	A
Juventud (19-30 años)	J
Adulthood (30-60 años)	Ad
Vejez (60 + años)	V

Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

Tabla 5. Parámetros clínicos del Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en estudios de casos clínicos.

Autor	Año	Título	Técnicas y métodos	Factores Asociados VEB/CO	Po. G.	P.A. VEB/CO	Población por sexo		S.M.A. VEB/CO		G.E.M.A. VEB/CO					Resultados	
							M	F	M	F	N	A	J	Ad	V		
Kikuchi K, Inoue H, Miyazaki Y, et al. (25)	2017	Epstein-Barr virus (EBV)-associated epithelial and non-epithelial lesions of the oral cavity.	Detección de proteína EBNA 1 en muestras de OSCC mediante PCR.	Linfoma de células B, consumo de drogas, edad.	150	70%	75	75	X							X	Mediante pruebas PCR para detección de la proteína EBNA 1 vírica, en 150 muestras de OSCC de tejido de cavidad oral, 105 fueron positivas. Excluyendo detección de LMP1 mediante PCR al estar relacionada con el CNF. Población por sexo VEB/CO: M= 63; F= 42
Saber A, Hasanza deh A,	2022	Prevalence of Co-infection by Human	Detección de proteína EBER con	Tabaco, alcohol, predisposi	114	82.5%	86	28	X					X			Se analizaron mediante PCR en tiempo real 114

Sadeghi F, et al. (26)		Papillomavirus , Epstein-Barr Virus and Merkel Cell Polyomavirus in Iranian Oral Cavity Cancer and Pre-malignant Lesions.	cebadores y sondas TaqMan específicas en muestras de OSCC mediante PCR en tiempo real.	ción genética, VPH.											muestras de OSCC de las cuales 94 fueron positivas para VEB. Además, se encontró coinfección con VPH en 37.5% de las muestras. Población por sexo VEB/CO: M= 77; F=17
Dhar L, Singh S, Passey J. (5)	2022	Association of human papillomavirus and Epstein-Barr virus with squamous cell carcinoma of upper aerodigestive tract.	Biopsias de tejidos blandos de la cavidad oral, mediante inmunohistoquímica se evidenció anticuerpos para LMP1 del VEB	Tabaco, alcohol, VPH.	100	38%	87	13	X					X	De las 100 muestras de tejido de OSCC analizadas mediante inmunohistoquímica, 38 fueron positivas para VEB, se encontró una con VPH en el 4% de las muestras. Población por sexo VEB/CO: M= 26; F= 12

Shahrabi - Farahani M, Karimi E, Mostaan L, et al. (27)	2018	Association between Epstein-Barr virus and tongue squamous cell carcinoma in Iranian patients.	Biopsias de tejido oral con presencia de OSCC, mediante PCR para EBNA1 del VEB.	Tabaco, alcohol, predisposición genética.	94	72.3%	46	48		X				X	En las 94 muestras de OSCC analizadas, 68 fueron positivas para VEB, teniendo una ligera tendencia hacia el sexo femenino. Población por sexo VEB/CO: M= 32; F= 36
Tatlı Doğan H, Kılıçarslan A, Doğan M, et al. (28)	2016	Retrospective analysis of oncogenic human papilloma virus and Epstein-Barr virus prevalence in Turkish nasopharyngeal cancer patients.	Hibridación in situ (ISH) para detección del VEB codificado (EBER)	Tabaco, dieta, radiación.	82	87%	63	19	X				X		Para encontrar la prevalencia de VEB en pacientes con OSCC, se evaluaron 82 muestras de tejido, de las cuales 71 muestras resultaron positivas para VEB. Población por sexo VEB/CO: M= 56; F= 15

Drop B, Strycharz-Dudziak M, Kliszczewska E, et al. (29)	2017	Coinfection with Epstein-Barr Virus (EBV), Human Papilloma Virus (HPV) and Polyoma BK Virus (BKPyV) in Laryngeal, Oropharyngeal and Oral Cavity Cancer.	Extracción de ADN a partir de tejido tumoral fresco congelado, la detección del ADN del VEB y la amplificación del gen EBNA-2	Tabaco, alcohol, VPH	156	54.7%	128	28	X				X			De las 156 muestras de tejido oral de pacientes con OSCC, se obtuvieron 85 positivas para VEB. Además, se detectó coinfección con VPH en un 34%. Población por sexo VEB/CO: M= 65; F= 19
Gopalakrishnan Mahalingam K, Sankar L, Masthan K, et al. (30)	2021	Epstein-Barr viral load in exfoliated cells of oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders - A cross-sectional study.	Muestras de células exfoliadas orales de OSCC, la extracción de ADN se realizó con DNeasy Blood & Tissue Kits PCR cuantitativa en tiempo real.	Tabaco, Alcohol.	81	52.4%	41	40	X		-	-	-	-	-	Se detectó ADN del VEB en todas las 81 muestras. En comparación con los sujetos sanos, se observó una carga muy elevada del VEB en las células exfoliadas orales de los pacientes con OSCC. Población por sexo VEB/CO: M= 41; F= 40

Zebardast A, Yahyapur Y, Majidi M, et al. (31)	2021	Detection of Epstein-Barr virus encoded small RNA genes in oral squamous cell carcinoma and non-cancerous oral cavity samples.	Técnica PCR en tiempo real para la detección de la secuencia viral EBER del VEB.	Variaciones geográficas, Predisposición genética, alcohol, tabaco.	88	21.6%	35	53	X					X	Se examinaron 88 muestras de cavidad oral con OSCC, mediante la técnica de PCR en tiempo real y se secuenciaron algunas de ellas. De las cuales 19 fueron positivas. Población por sexo VEB/CO: M= 11; F= 8
Rahman R, Poomsawat S, Juengsomjit R, et al. (32)	2019	Overexpression of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 (LMP-1) in oral squamous cell carcinoma.	Inmunohistoquímica en muestras de biopsia de OSCC. Fueron positivas las células con tinción, clasificadas por localización como tinción nuclear, citoplasmática y ambas.	Tabaco, alcohol, nuez de areca	114	59.7%	76	38	X					X	La LMP-1 se expresó en 68 muestras de las 114 estudiadas, las células con tinción nuclear sola, tinción citoplasmática sola y células con tinción nuclear más tinción citoplasmática fueron más altas en el OSCC. Población por sexo VEB/CO: M= 45; F= 23

Mozaffari H, Ramezani M, Janbakshi A, et al. (33)	2017	Malignant Salivary Gland Tumors and Epstein-Barr Virus (EBV) Infection.	Detección de proteína EBNA 1 en muestras de OSCC mediante PCR.	-	160	44.2%	86	74	X					X	Mediante pruebas PCR para detección de la proteína EBNA 1 vírica, realizadas en 160 muestras de OSCC en tejido de cavidad oral, 71 positivas para VEB. Población por sexo VEB/CO: M= 53; F= 18	
Acharya S, Ekalaksananan T, Vatanasapt P, et al. (34)	2015	Association of Epstein-Barr virus infection with oral squamous cell carcinoma in a case-control study.	Células exfoliadas orales de casos de OSCC. El ADN del VEB se detectó mediante (PCR).	Alcohol, nuez de areca.	91	45.1%	38	53		X					X	Mediante pruebas PCR realizadas en 91 muestras de OSCC en tejido de cavidad oral, 41 fueron positivas para VEB. Población por sexo VEB/CO: M= 13; F= 28
Coghill A, Hildesheim A. (35)	2014	Epstein-Barr Virus Antibodies and the Risk of Associated Malignancies	Biopsias de tejido oral con presencia de OSCC, mediante PCR para	Inmunosupresión.	100	13.9%	47	53		X	-	-	-	-	-	Se detectó la presencia del VEB en 14 muestras de las 100 analizadas. Hubo prevalencia a favor del sexo femenino, no se

			EBNA1 del VEB.												tenía como antecedentes alcoholismo o tabaquismo en los pacientes. Población por sexo VEB/CO: M= 6; F= 8
Ghadhban A, Jassim M, Mahmood M. (36)	2023	Epstein-Barr virus predominance and immunological abnormalities in oral squamous cell carcinoma.	Se estudiaron 50 individuos con OSCC. Se utilizó la hibridación in situ para la detección del VEB. También se evaluaron los niveles séricos de IL-10 en pacientes y controles mediante un kit ELISA de IL-10 humana.	Alcohol, tabaco, VPH, Predisposición genética.	50	82%	25	25	X					X	Se detectó VEB en 41 muestras de las 50 de OSCC analizadas. La expresión de IL-10 fue más frecuente en los grupos con OSCC. Población por sexo VEB/CO: M= 24; F= 17

Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

Tabla 6. Parámetros clínicos del Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en revisiones bibliográficas y metaanálisis.

Autor	Año	Título	Técnicas y métodos	Factores Asociados VEB/CO	P.A. VEB/CO	S.M. A.		G.E.M.A. VEB/CO					Resultados	
						M	F	N	A	J	Ad	V		
Sand L, Jalouli J. (37)	2014	Viruses and oral cancer. Is there a link?	Revisión bibliográfica de 95 artículos	Tabaco, Nuez de areca.	37%	X						X		El VEB se ha propuesto como factor de riesgo en el desarrollo del OSCC y participa en la carcinogénesis oral. Sin embargo, no existen pruebas convincentes de que sean un factor de riesgo establecido en el OSCC.
Hau P, Lung H, Wu M, et al. (38)	2020	Targeting Epstein-Barr Virus in Nasopharyngeal Carcinoma.	Revisión literaria de 120, donde se discuten los posibles enfoques para mejorar las estrategias de lucha contra el VEB.	Linfoma de Burkitt, de Hodgkin, de linfoma de células B.	30%	X						X		El carcinoma nasofaríngeo (CNF) se asocia sistemáticamente a la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) en regiones en las que es endémico, como el sur de China y el sudeste asiático.
Frappier, L. (6)	2021	Epstein-Barr virus: Current questions and challenges.	Se revisaron 113 artículos sobre El VEB y el cáncer.	Tabaco, alcohol.	68%	X						X		Las proteínas latentes y líticas y los tipos de infección a los que contribuyen. a las que contribuyen. Como ya se ha comentado, algunas

													proteínas líticas pueden expresarse en el contexto de infecciones latentes. expresarse en el contexto de infecciones latentes, como se observa en algunos cánceres y en la infección prelatente de los linfocitos B. Las proteínas de latencia del VEB, EBNA1 y LMP1, también se expresan en el ciclo lítico.
Chawla J, Iyer N, Soodan K, et al. (39)	2015	Role of miRNA in cancer diagnosis, prognosis, therapy and regulation of its expression by Epstein-Barr virus and human papillomavirus es: With special reference to oral cancer.	Revisión de la literatura de 82 artículos. Se pretende resumir la función de los microARN y examinar cómo la desregulación en cualquier paso de su biogénesis o vía funcional puede influir en el desarrollo del cáncer.	Predisposición genética, VPH.	-	X	X	-	-	-	-	-	El virus de Epstein-Barr tiene una estrecha relación con la aparición de OSCC. Si bien es cierto que favorece la aparición del cáncer, el factor genético o la presencia de otros virus puede ser determinante para la aparición de esta afección.
Rahman R, Shaikh M,	2023	Human papillomavirus	Se realizó una revisión	Tabaco, alcohol,	15.1%	X					X		La fuerza de las pruebas en la literatura actual para

Gopinath D, et al. (10)		and Epstein-Barr virus co-infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis.	bibliográfica exhaustiva utilizando combinaciones de los siguientes términos de búsqueda para cada neoplasia: "cáncer x" y "EBV serology or EBV antibodies or EBV immune inmune".	nuez de areca.									una asociación entre los títulos de anticuerpos anti-VEB y riesgo de neoplasias malignas asociadas al VEB difiere según el diagnóstico del cáncer. La presencia de niveles elevados de anticuerpos anti-EBV Ig está relacionada con el desarrollo de OSCC.
She Y, Nong X, Zhang M, et al. (40)	2017	Epstein-Barr virus infection and oral squamous cell carcinoma risk: A meta-analysis.	Búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas de publicaciones en inglés y chino hasta marzo de 2017 incluyendo estudios de casos y controles elegibles, para determinar la asociación entre la infección por VEB y el riesgo de OSCC.	Tabaco, alcohol, nuez de areca.	5.03%	X		-	-	-	-	-	Se incluyó un total de 13 estudios de casos y controles con 686 pacientes con CCE y 433 controles. La infección por VEB y el riesgo de OSCC fue de 5,03.

Münz C. (41)	2019	Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis.	Se realizó una revisión bibliográfica englobando 141 artículos científicos.	Predisposición genética.	-	-	-				X		Se ha demostrado que al menos el inicio del ciclo lítico del VEB favorece las neoplasias malignas.
Migliaro M, Massuh D, Infante M, et al. (42)	2022	Role of Epstein-Barr Virus and Human Papilloma Virus in the Development of Oropharyngeal Cancer: A Literature Review.	Revisión literaria con el propósito de describir la asociación y los mecanismos relacionados entre el VPH, el VEB y el desarrollo de cáncer oral. Búsqueda de evidencia científica en bases de datos.	Tabaco, alcohol, VPH.	50%	X					X		En el VEB, se observó que su fenómeno de "golpear y huir" manipula el mecanismo epigenético del huésped, desencadenando la aparición de tumores. Coinfección con VPH en el 15% de los casos.
Aguayo F, Boccardo E, Corvalán A, et al. (43)	2021	Interplay between Epstein-Barr virus infection and environmental xenobiotic exposure in cancer.	Revisión de la literatura que abarcó un total de 216 artículos científicos.	Tabaco, alcohol, dieta VPH.	46%	X					X		Tanto las células B como las epiteliales son susceptibles y permisivas a la infección por VEB, teniendo en cuenta que el 90% de la población humana está infectada por el VEB de forma persistente, una minoría de ellos desarrolla cáncer, hay factores adicionales

													para el desarrollo de tumores, como los componentes del humo del tabaco, alcohol y las sustancias químicas de los alimentos son cofactores del EBV y cáncer.
Bakkalci D, Jia Y, Winter J, et al. (44)	2020	Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence.	Se revisaron 271 artículos. La mayoría de los estudios procedían de China, América del Norte y Europa Occidental.	Tabaco, alcohol, predisposición genética, dieta.	80%	X						X	La evidencia disponible es de calidad variable. La etiología de los cánceres asociados al VEB se debe a una compleja intersección de factores dietéticos, que es difícil de evaluar con estudios observacionales.
Chen J, Longnecker R (45)	2019	Epithelial cell infection by Epstein-Barr virus.	Se realizó una revisión bibliográfica de 213 artículos científicos.	Tabaco, alcohol.	-	-	-	-	-	-	-	-	El virus de Epstein-Barr (VEB) está asociado etiológicamente a múltiples neoplasias malignas humanas, como el linfoma de Burkitt y la enfermedad de Hodgkin, así como el carcinoma oral de células escamosas.
Guidry J, Birdwell C,	2018	Epstein-Barr virus in the	Se realizó una revisión bibliográfica de	Tabaco, alcohol.	59%	X						X	El VEB se asocia a una serie de linfomas y carcinomas que surgen en

Scott R. (46)		pathogenesis of oral cancers.	265 artículos científicos.									la cavidad oral y otras localizaciones. Si el VEB es un mero pasajero o un impulsor del proceso tumoral, la capacidad del VEB para inmortalizar las células B y su prevalencia en un subconjunto de cánceres ha implicado al VEB como agente carcinógeno. Coinfección con VPH 20%.
Abusalah M, Irekeola A, Hanim Shueb R et al. (13)	2022	Prognostic Epstein-Barr Virus (EBV) miRNA biomarkers for survival outcome in EBV-associated epithelial malignancies: Systematic review and meta-analysis.	Revisión sistemática basándose en las directrices PRISMA y utilizando PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane y Google scholar. Los artículos recuperados se examinaron minuciosamente de acuerdo con los criterios de selección.	Tabaco, alcohol.	10%	X					X	Los tumores epiteliales asociados al VEB constituyen el 80% de todos los cánceres asociados al VEB, donde el cáncer oral, nasofaríngeo (CNF) y el carcinoma gástrico asociado al VEB son se consideran los tumores epiteliales asociados al VEB más frecuentes.

Medina-Ortega Á, López-Valencia D, Mosquera-Monje S, et al. (47)	2017	Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer.	Revisión bibliográfica de 101 artículos científicos.	Tabaco, alcohol.	80%		X				X	El virus de Epstein-Barr (VEB) tiene tropismo por células B y por células epiteliales, considerado carcinógeno tipo I, durante la infección latente expresa diferentes proteínas con capacidad oncogénica, haciendo que las células infectadas tengan potencial carcinogénico.
Farrell P. (48)	2019	Epstein-Barr Virus and Cancer	Revisión bibliográfica de 150 artículos científicos.	Paciente transplantado, linfoma de células B.	45%	X					X	El virus de Epstein-Barr (VEB) es responsable de aproximadamente el 1,5% de todos los casos de cáncer humano en el mundo. Los genes virales se expresan en las células malignas. EL VEB también provoca con gran eficacia la proliferación de linfocitos B humanos infectados. Las funciones de las proteínas víricas y de los ARN de pequeño tamaño que pueden contribuir a los cánceres asociados al VEB
Kumar M, Nanavati R,	2016	Oral cancer: Etiology and	Revisión bibliográfica de	Tabaco, alcohol,	36%	X	X				X	Pacientes diagnosticados con cáncer oral a pesar de

Modi T, et al. (49)		risk factors: A review.	58 artículos científicos.	nuez de areca, dieta, VPH, infecciones fúngicas, inmunosupresión, predisposición genética.								abstenerse de los factores de riesgo, ambientales o de estilo de vida conocidos, siendo la susceptibilidad genética un factor de riesgo para el cáncer oral.	
Vockerodt M, Yap L, Shannon-Lowe C, et al. (50)	2015	The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma.	Revisión bibliográfica de 156 artículos científicos.	Linfoma Hodgkin, linfoma Burkitt.	43%	X					X	El VEB también se encuentra en otros tipos de cáncer, como los linfomas de células T y células asesinas naturales y varias neoplasias epiteliales.	
Reddy S, Sharma S, Mysorekar V. (51)	2017	Expression of Epstein-Barr virus among oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinomas in the South Indian tobacco-chewing population.	Revisión bibliográfica de 98 artículos científicos.	Tabaco, alcohol, predisposición genética, dieta.	8%	X					X	No existe una asociación significativa entre la positividad del virus de Epstein-Barr entre las enfermedades orales potencialmente malignas y el carcinoma oral de células escamosas	
Sivakumar S, Gupta A,	2020	Assessing the potential association	Búsquedas en las bases de datos PubMed, Scopus	Tabaco, alcohol,	58.3	X						X	No es posible determinar si existe una asociación entre el VEB y el CCEO.

Nik Mohd Rosdy N, et al. (20)		between Epstein-Barr virus and oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta- análisis.	y Web of Science utilizando las palabras clave "EBV or Epstein Barr virus and Oral cancer or Oral squamous cell carcinoma" para estudios de casos y controles publicados en el idioma inglés hasta agosto de 2019.	infecciones fúngicas, VPH.									
Liu Y, Kramer J, Sandulache V, et al. (52)	2023	Immunogenetic Determinants of Susceptibility to Head and Neck Cancer in the Million Veteran Program Cohort.	Revisión bibliográfica de 98 artículos científicos.	-	17%	-	-	-	-	-	-	-	No es posible determinar un resultado de, si existe una asociación entre el VEB y el CCEO

Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

Como se puede evidenciar en las **tablas 7 y 8** existe un alto porcentaje de relación entre la aparición del Virus de Epstein-Barr y el Cáncer Oral. La tabla 7 fue elaborada con estudios de casos clínicos que presentan una población específica en la cual se realizaron los análisis respectivos para detectar la aparición del virus en los pacientes, mientras que, la tabla 8 fue elaborada en base a estudios de revisiones bibliográficas y metaanálisis que no cuentan con datos de la población por la naturaleza misma de estas revisiones.

Tabla 7. Frecuencia de aparición Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en estudios de casos clínicos.

Autor	Título	Porcentaje de Aparición
Tatlı Doğan H, Kılıçarslan A, Doğan M, et al. (28)	Retrospective analysis of oncogenic human papilloma virus and Epstein-Barr virus prevalence in Turkish nasopharyngeal cancer patients.	87%
Saber A, Hasanzadeh A, Sadeghi F, et al. (26)	Prevalence of Co-infection by Human Papillomavirus, Epstein- Barr Virus and Merkel Cell Polyomavirus in Iranian Oral Cavity Cancer and Pre-malignant Lesions.	82.5%
Ghadhban A, Jassim M, Mahmood M. (36)	Epstein-Barr virus predominance and immunological abnormalities in oral squamous cell carcinoma.	82%
Shahrabi-Farahani M, Karimi E, Mostaan L, et al. (27)	Association between epstein barr virus and tongue squamous cell carcinoma in iranian patients.	72.3%
Kikuchi K, Inoue H, Miyazaki Y, et al. (25)	Epstein-Barr virus (EBV)-associated epithelial and non-epithelial lesions of the oral cavity.	70%
Rahman R, Poomsawat S, Juengsomjit R, et al. (32)	Overexpression of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 (LMP-1) in oral squamous cell carcinoma.	59.7%
Drop B, Strycharz-Dudziak M, Kliszczewska E, et al. (29)	Coinfection with Epstein-Barr Virus (EBV), Human Papilloma Virus (HPV) and Polyoma BK Virus (BKPyV) in Laryngeal, Oropharyngeal and Oral Cavity Cancer.	54.7%
Gopalakrishnan Mahalingam K, Sankar L, Masthan K, et al. (30)	Epstein- Barr viral load in exfoliated cells of oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders - A cross-sectional study.	52.4%
Acharya S, Ekalaksananan T, Vatanast P, et al. (34)	Association of Epstein-Barr virus infection with oral squamous cell carcinoma in a case-control study.	45.1%
Mozaffari H, Ramezani M, Janbaksh A, et al. (33)	Malignant Salivary Gland Tumors and Epstein-Barr Virus (EBV) Infection.	44.2%

Dhar L, Singh S, Passey J. (5)	Association of human papillomavirus and Epstein–Barr virus with squamous cell carcinoma of upper aerodigestive tract.	38%
Zebardast A, Yahyapour Y, Majidi M, et al. (31)	Detection of Epstein-Barr virus encoded small RNA genes in oral squamous cell carcinoma and non-cancerous oral cavity.	21.6%
Coghill A, Hildesheim A. (35)	Epstein-Barr Virus Antibodies and the Risk of Associated Malignancies.	13.9%

Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

Tabla 8. Frecuencia de aparición Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en revisiones bibliográficas y metaanálisis.

Autor	Título	Porcentaje de Aparición
Bakkalci D, Jia Y, Winter J, et al. (44)	Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence.	80%
Medina-Ortega Á, López D, Mosquera S, et al. (47)	Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer.	80%
Frappier, L. (6)	Epstein-Barr virus: Current questions and challenges.	68%
Guidry J, Birdwell C, Scott R. (46)	Epstein-Barr virus in the pathogenesis of oral cancers.	59%
Sivakumar S, Gupta A, Nik Mohd N, et al. (20)	Assessing the potential association between Epstein-Barr virus and oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-análisis.	58.3%
Migliaro M, Massuh D, Infante M, et al. (42)	Role of Epstein-Barr Virus and Human Papilloma Virus in the Development of Oropharyngeal Cancer: A Literature Review.	50%
Aguayo F, Boccardo E, Corvalán A, et al. (43)	Interplay between Epstein-Barr virus infection and environmental xenobiotic exposure in cancer.	46%
Farrell P. (48)	Epstein–Barr Virus and Cancer	45%
Vockerodt M, Yap L, Shannon C, et al. (50)	The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma.	43%
Sand L, Jalouli J. (37)	Viruses and oral cancer. Is there a link?	37%
Kumar M, Nanavati R, Modi T, et al. (49)	Oral cancer: Etiology and risk factors: A review.	36%
Hau P, Lung H,	Targeting Epstein-Barr Virus in Nasopharyngeal Carcinoma.	30%

Wu M, et al. (38)		
Liu Y, Kramer J, Sandulache V, et al. (52)	Immunogenetic Determinants of Susceptibility to Head and Neck Cancer in the Million Veteran Program Cohort.	17%
Rahman R, Shaikh M, Gopinath D, et al. (10)	Human papillomavirus and Epstein-Barr virus co-infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis.	15.1%
Abusalah M, Irekeola A, Hanim Shueb R et al.(13)	Prognostic Epstein-Barr Virus (EBV) miRNA biomarkers for survival outcome in EBV-associated epithelial malignancies: Systematic review and meta-analysis	10%
Reddy S, Sharma S, Mysorekar V. (51)	Expression of Epstein-Barr virus among oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinomas in the South Indian tobacco-chewing population.	8%
She Y, Nong X, Zhang M, et al. (40)	Epstein-Barr virus infection and oral squamous cell carcinoma risk: A meta-analysis.	5.03%
Chawla J, Iyer N, Soodan K, et al. (39)	Role of miRNA in cancer diagnosis, prognosis, therapy and regulation of its expression by Epstein-Barr virus and human papillomaviruses: With special reference to oral cancer.	–
Münz C. (41)	Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis.	–
Chen J, Longnecker R. (45)	Epithelial cell infection by Epstein-Barr virus.	–

Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

De acuerdo con la información recopilada, en las **tablas 9 y 10** se puede observar que el sexo mayormente afectado es el masculino, correlacionado con los resultados obtenidos en las tablas 7 y 8, debiéndose a la interacción de cofactores asociados en un largo periodo de tiempo, siendo más frecuente el consumo de tabaco y alcohol.

Tabla 9. Sexo mayormente afectado por el Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en estudios de casos clínicos.

Autor	Título	Factores Asociados	Población General.		Población por sexo VEB/C O		Porcentaje de población VEB/CO.	
			M	F	M	F	M	F
Tatlı Doğan H, Kılıçarslan A,	Retrospective analysis of oncogenic	Tabaco, dieta, radiación.	63	19	56	15	78.9%	21.1%

Doğan M, et al. (28)	human papilloma virus and Epstein-Barr virus prevalence in Turkish nasopharyngeal cancer patients.								
Saber A, Hasanzadeh A, Sadeghi F, et al. (26)	Prevalence of Co-infection by Human Papillomavirus, Epstein-Barr Virus and Merkel Cell Polyomavirus in Iranian Oral Cavity Cancer and Pre-malignant Lesions.	Tabaco, alcohol, predisposición genética, VPH.	86	28	77	17	67.5%	32.5%	
Ghadhban A, Jassim M, Mahmood M. (36)	Epstein-Barr virus predominance and immunological abnormalities in oral squamous cell carcinoma.	Alcohol, tabaco, VPH, Predisposición genética.	25	25	24	17	58.5%	41.5%	
Shahrabi-Farahani M, Karimi E, Mostaan L, et al. (27)	Association between epstein barr virus and tongue squamous cell carcinoma in iranian patients.	Tabaco, alcohol, predisposición genética.	46	48	32	36	47.06 %	52.94 %	
Kikuchi K, Inoue H, Miyazaki Y, et al. (25)	Epstein-Barr virus (EBV)-associated epithelial and	Linfoma de células B, consumo de drogas, edad.	75	75	63	42	60%	40%	

	non-epithelial lesions of the oral cavity.							
Rahman R, Poomsawat S, Juengsomjit R, et al. (32)	Overexpression of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 (LMP-1) in oral squamous cell carcinoma.	Tabaco, alcohol, nuez de areca	76	38	45	23	75%	25%
Drop B, Strycharz-Dudziak M, Kliszczewska E, et al. (29)	Coinfection with Epstein-Barr Virus (EBV), Human Papilloma Virus (HPV) and Polyoma BK Virus (BKPyV) in Laryngeal, Oropharyngeal and Oral Cavity Cancer.	Tabaco, alcohol, VPH	128	28	65	19	77.4%	22.6%
Gopalakrishnan Mahalingam K, Sankar L, Masthan K, et al. (30)	Epstein-Barr viral load in exfoliated cells of oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders - A cross-sectional study.	Tabaco, Alcohol.	41	40	41	40	50.6%	49.4%
Acharya S, Ekalaksanana T, Vatanast P, et al. (34)	Association of Epstein-Barr virus infection with oral squamous	Alcohol, nuez de areca.	38	53	13	28	31.7%	68.3%

	cell carcinoma in a case-control study.							
Mozaffari H, Ramezani M, Janbaksh A, et al. (33)	Malignant Salivary Gland Tumors and Epstein-Barr Virus (EBV) Infection.	–	86	74	53	18	74.6%	25.4%
Dhar L, Singh S, Passey J. (5)	Association of human papillomavirus and Epstein-Barr virus with squamous cell carcinoma of upper aerodigestive tract.	Tabaco, alcohol, VPH.	87	13	26	12	68.4%	31.6%
Zebardast A, Yahyapour Y, Majidi M, et al. (31)	Detection of Epstein-Barr virus encoded small RNA genes in oral squamous cell carcinoma and non-cancerous oral cavity samples.	Variaciones geográficas, Predisposición genética, alcohol, tabaco.	35	53	11	8	57.9%	42.1%
Coghill A, Hildesheim A. (35)	Epstein-Barr Virus Antibodies and the Risk of Associated Malignancies	Inmunosupresión.	47	53	6	8	42.9%	57.1%

Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

Tabla 10. Sexo mayormente afectado por el Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en revisiones bibliográficas y metaanálisis.

Autor	Título	Factores Asociados	Sexo Mayormente
-------	--------	--------------------	-----------------

			Afectado VEB/CO	
			M	F
Bakkalci D, Jia Y, Winter J, et al. (44)	Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence.	Tabaco, alcohol, predisposición genética, dieta.	X	
Medina-Ortega Á, López D, Mosquera S, et al. (47)	Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer.	Tabaco, alcohol.		X
Frappier, L. (6)	Epstein-Barr virus: Current questions and challenges.	Tabaco, alcohol.	X	
Guidry J, Birdwell C, Scott R. (46)	Epstein-Barr virus in the pathogenesis of oral cancers.	Tabaco, alcohol.	X	
Sivakumar S, Gupta A, Nik Mohd N, et al. (20)	Assessing the potential association between Epstein-Barr virus and oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta- análisis.	Tabaco, alcohol, infecciones fúngicas, VPH.	X	
Migliaro M, Massuh D, Infante M, et al. (42)	Role of Epstein-Barr Virus and Human Papilloma Virus in the Development of Oropharyngeal Cancer: A Literature Review.	Tabaco, alcohol, VPH.	X	
Aguayo F, Boccardo E. (43)	Interplay between Epstein-Barr virus infection and environmental xenobiotic exposure in cancer.	Tabaco, alcohol, dieta VPH.	X	
Farrell P. (48)	Epstein-Barr Virus and Cancer	Paciente transplantado, linfoma de células B.	X	
Vockerodt M, Yap L. (50)	The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma.	Linfoma Hodgkin, linfoma Burkitt.	X	
Sand L, Jalouli J. (37)	Viruses and oral cancer. Is there a link?	Tabaco, Nuez de areca.	X	
Kumar M, Nanavati R, Modi T, et al. (49)	Oral cancer: Etiology and risk factors: A review.	Tabaco, alcohol, nuez de areca, dieta, VPH, Predisposición genética.	X	X
Hau P, Lung H. (38)	Targeting Epstein-Barr Virus in Nasopharyngeal Carcinoma.	Linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma de células B.	X	
Liu Y, Kramer J,	Immunogenetic Determinants of Susceptibility to Head and Neck	–	–	–

Sandulache V. (52)	Cancer in the Million Veteran Program Cohort.			
Rahman R, Shaikh M, Gopinath D, et al. (10)	Human papillomavirus and Epstein-Barr virus co-infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis.	Tabaco, alcohol, nuez de areca.	X	
Abusalah M, Irekeola A, Hanim Shueb R et al.(13)	Prognostic Epstein-Barr Virus (EBV) miRNA biomarkers for survival outcome in EBV-associated epithelial malignancies: Systematic review and meta-analysis	Tabaco, alcohol.	X	
Reddy S, Sharma S, Mysorekar V. (51)	Expression of Epstein-Barr virus among oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinomas in the South Indian tobacco-chewing population.	Tabaco, alcohol, predisposición genética, dieta.	X	
She Y, Nong X, et al. (40)	Epstein-Barr virus infection and oral squamous cell carcinoma risk: A meta-analysis.	Tabaco, alcohol, nuez de areca.	X	
Chawla J, Iyer N, Soodan K, et al. (39)	Role of miRNA in cancer diagnosis, prognosis, therapy and regulation of its expression by Epstein-Barr virus and human papillomaviruses: With special reference to oral cancer.	Predisposición genética, VPH.	X	X
Münz C. (41)	Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis.	Predisposición genética.	-	-
Chen J. (45)	Epithelial cell infection by Epstein-Barr virus.	Tabaco, alcohol.	-	-

Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

En las **tablas 11 y 12** se puede observar que el grupo etario más afectado, teniendo una mayor relación con el Virus de Epstein-Barr y cáncer oral, es el grupo de la adultez, con un intervalo de edad comprendido entre los (30 a 60 años).

Tabla 11. Grupo etario mayormente afectado por el Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en estudios de casos clínicos.

Autor	Título	Grupo etario mayormente afectado				
		N	A	J	Ad	V
Tatlı Doğan H, Kılıçarslan A,	Retrospective analysis of oncogenic human papilloma virus and Epstein-Barr virus				X	

Doğan M, et al. (28)	prevalence in Turkish nasopharyngeal cancer patients.					
Saber A, Hasanzadeh A, Sadeghi F, et al. (26)	Prevalence of Co-infection by Human Papillomavirus, Epstein- Barr Virus and Merkel Cell Polyomavirus in Iranian Oral Cavity Cancer and Pre-malignant Lesions.				X	
Ghadhban A, Jassim M, Mahmood M. (36)	Epstein-Barr virus predominance and immunological abnormalities in oral squamous cell carcinoma.				X	
Shahrabi-Farahani M, Karimi E, Mostaan L, et al. (27)	Association between epstein barr virus and tongue squamous cell carcinoma in iranian patients.					X
Kikuchi K, Inoue H, Miyazaki Y, et al. (25)	Epstein–Barr virus (EBV)-associated epithelial and non-epithelial lesions of the oral cavity.					X
Rahman R, Poomsawat S, Juengsomjit R, et al. (32)	Overexpression of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 (LMP-1) in oral squamous cell carcinoma.				X	
Drop B, Strycharz-Dudziak M, Kliszczewska E, et al. (29)	Coinfection with Epstein–Barr Virus (EBV), Human Papilloma Virus (HPV) and Polyoma BK Virus (BKPyV) in Laryngeal, Oropharyngeal and Oral Cavity Cancer.			X		
Gopalakrishnan Mahalingam K, Sankar L, Masthan K, et al. (30)	Epstein- Barr viral load in exfoliated cells of oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders - A cross-sectional study.	-	-	-	-	-
Acharya S, Ekalaksananan T, Vatanast P, et al. (34)	Association of Epstein-Barr virus infection with oral squamous cell carcinoma in a case-control study.					X
Mozaffari H, Ramezani M, Janbaksh A, et al. (33)	Malignant Salivary Gland Tumors and Epstein-Barr Virus (EBV) Infection.				X	
Dhar L, Singh S, Passey J. (5)	Association of human papillomavirus and Epstein–Barr virus with squamous cell carcinoma of upper aerodigestive tract.				X	
Zebardast A, Yahyapour Y, Majidi M, et al. (31)	Detection of Epstein-Barr virus encoded small RNA genes in oral squamous cell carcinoma and non-cancerous oral cavity samples.				X	

Coghill A, Hildesheim A. (35)	Epstein-Barr Virus Antibodies and the Risk of Associated Malignancies.	-	-	-	-	-
-------------------------------------	--	---	---	---	---	---

Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

Tabla 12. Grupo etario mayormente afectado por el Virus de Epstein-Barr y Cáncer Oral en revisiones bibliográficas y metaanálisis.

Autor	Título	Grupo Etario mayormente Afectado				
		N	A	J	Ad	V
Bakkalci D, Jia Y, Winter J, et al. (44)	Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence.				X	
Medina-Ortega Á, López D, Mosquera S, et al. (47)	Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer.				X	
Frappier, L. (6)	Epstein-Barr virus: Current questions and challenges.				X	
Guidry J, Birdwell C, Scott R. (46)	Epstein-Barr virus in the pathogenesis of oral cancers.				X	
Sivakumar S, Gupta A, Nik Mohd N, et al. (20)	Assessing the potential association between Epstein-Barr virus and oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta- análisis.					X
Migliaro M, Massuh D, Infante M, et al. (42)	Role of Epstein-Barr Virus and Human Papilloma Virus in the Development of Oropharyngeal Cancer: A Literature Review.				X	
Aguayo F, Boccardo E, Corvalán A, et al. (43)	Interplay between Epstein-Barr virus infection and environmental xenobiotic exposure in cancer.				X	
Farrell P. (48)	Epstein-Barr Virus and Cancer				X	
Vockerodt M, Yap L, Shannon C, et al. (50)	The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma.				X	
Sand L, Jalou J. (37)	Viruses and oral cancer. Is there a link?				X	
Kumar M, Nanavati R,	Oral cancer: Etiology and risk factors: A review.				X	

Modi T, et al. (49)						
Hau P, Lung H, Wu M, et al.(38)	Targeting Epstein-Barr Virus in Nasopharyngeal Carcinoma.				X	
Liu Y, Kramer J, Sandulache V, et al. (52)	Immunogenetic Determinants of Susceptibility to Head and Neck Cancer in the Million Veteran Program Cohort.	-	-	-	-	-
Rahman R, Shaikh M, Gopinath D, et al. (10)	Human papillomavirus and Epstein-Barr virus co-infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis.				X	
Abusalah M, Irekeola A, Hanim Shueb R et al.(13)	Prognostic Epstein-Barr Virus (EBV) miRNA biomarkers for survival outcome in EBV-associated epithelial malignancies: Systematic review and meta-analysis				X	
Reddy S, Sharma S, Mysorekar V. (51)	Expression of Epstein-Barr virus among oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinomas in the South Indian tobacco-chewing population.				X	
She Y, Nong X, Zhang M, et al. (40)	Epstein-Barr virus infection and oral squamous cell carcinoma risk: A meta-analysis.	-	-	-	-	-
Chawla J, Iyer N, Soodan K, et al. (39)	Role of miRNA in cancer diagnosis, prognosis, therapy and regulation of its expression by Epstein-Barr virus and human papillomaviruses: With special reference to oral cancer.	-	-	-	-	-
Münz C. (41)	Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis.				X	
Chen J, Longnecker R. (45)	Epithelial cell infection by Epstein-Barr virus.	-	-	-	-	-

Elaborado por: Miller Israel Molina Montesdeoca

4.2. Discusión

En la presente revisión de la literatura, se pudo determinar que hay una relación entre el Virus de Epstein-Barr y el Cáncer Oral en ambos grupos de estudio tanto en los casos clínicos, con una media estadística de 55.6%, dato similar a lo expresado por Drop B, et al. (29) en el 2017 con un porcentaje de aparición de 54.7%; en contraposición a Coghill A. (35) en el 2014 con un porcentaje de aparición de 13.9%. Para los registros de las revisiones bibliográficas y metaanálisis la media estadística arrojó un 40.4%, dato similar a lo expuesto por Vockerodt M. et al. (50) en el 2015 con un porcentaje de aparición de 43%; a diferencia de She Y, et al. (40) en el 2017 que encontró un 5.03%. La mayoría de los autores coinciden en la existencia de una relación entre el VEB y el Cáncer Oral.

Múltiples autores afirman de la presencia de cofactores que facilitan la aparición de cáncer oral, tales como: tabaquismo, alcoholismo, consumo de nuez de areca, bacterias como la sífilis, trastornos autoinmunitarios, consumo de drogas, alimentación y predisposición genética, siendo esta última la más importante. Mientras que Drop B, et al. (29) en el 2017 expuso la existencia de coinfección con VPH en un 34%. Por otra parte, Zebardast A. (31) en el 2021 habla acerca de la dieta como cofactor.

La mayoría de los artículos revisados afirman que el sexo mayormente afectado por padecer VEB y Cáncer Oral, con una media estadística de 60.8% es el Masculino y 39.2% Femenino (5,25–36); dato similar a lo expuesto por Kikuchi K. (25) en el 2017 de 60% a favor del sexo Masculino, debido a una mayor tendencia hacia el tabaquismo y alcoholismo por parte de los hombres. No obstante, Acharya S. (34), en el 2015 afirma que el sexo mayormente afectado es el femenino con el 68.3%; mientras que, en discrepancia, Kumar M. (49) en el 2016 indica que la afectación se da en ambos sexos.

La mayoría de los autores concuerdan en que el grupo etario mayormente afectado es la adultez con una edad comprendida de entre 30 a 60 años. Mientras que Kikuchi K. (25) en el 2017 afirma que el grupo etario mayormente afectado es el de la vejez, más de 60 años; Drop B. (29) en el 2017 en contraposición, afirma que el grupo etario más afectado es la Juventud, con un intervalo de edad de 19 a 30 años. Se tuvieron seis artículos carentes de esta información.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- En la presente revisión bibliográfica se concluye que el virus de Epstein-Barr es un factor desencadenante del Cáncer Oral, destacando que no todos los pacientes portadores del virus desarrollan este padecimiento, potenciándose de un efecto sinérgico de cofactores como: alcoholismo, tabaquismo, presencia de virus y bacterias, consumo de ciertas drogas, que elevan el riesgo de padecer Cáncer Oral, destacándose en cada artículo revisado que el principal factor para el desarrollo de cáncer oral es la predisposición genética.
- El sexo mayormente afectado por el virus de Epstein-Barr y su posterior evolución a Cáncer Oral es el masculino, gracias a las prácticas y estilo de vida más relacionado con dicho grupo, debiéndose a que el sexo masculino se encuentra más expuesto a cofactores como tabaquismo y alcoholismo.
- El grupo etario mayormente afectado por ser portador del virus de Epstein-Barr y posterior evolución a Cáncer Oral es el de la adultez, con una edad comprendida entre 30 a 60 años, existiendo así una mayor relación con dicho grupo, debido a que, a mayor edad, menor control y celularidad presenta el ser humano.

5.2 Recomendaciones

- Se recomienda la realización de charlas de concientización e informativas a los estudiantes de la carrera para que tengan una idea más completa de este tipo de patología y sus posibles alcances a futuro, adquiriendo así más conocimiento que le deben transmitir a su paciente, además también de charlas a la población en general para que sepan cuál es el medio de contagio de este virus y si son portadores, los cuidados que deberían tomar para evitar el desarrollo de cáncer oral.
- Es de suma importancia dada la información proporcionada por este trabajo de investigación, que los profesionales odontólogos, una vez tengan pacientes diagnosticados con cáncer oral, les realicen también pruebas para saber si son o no portadores del Virus de Epstein-Barr y así poder tener una mejor idea del alcance de este virus.
- Se recomienda también a los estudiantes, futuros odontólogos, a indagar más sobre este tema y realizar más investigaciones sobre el mismo, siendo este de gran interés para la carrera, debido a que se aportaría con información muy valiosa para prevenir o tener un diagnóstico oportuno de estas afecciones.

CAPÍTULO VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Herpesvirus humano 4 gamma (virus de Epstein-Barr) - Agentes biológicos - Virus [Internet]. [citado el 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.insst.es/agentes-biologicos-basebio/virus/herpesvirus-humano-4-gamma-virus-de-epstein-barr>
2. Dickey BL, Giuliano AR, Sirak B, Abrahamsen M, Lazcano-Ponce E, Villa LL, et al. Abstract 2264: Co-infection with Epstein-Barr virus impacts oral HPV persistence. *Cancer Res.* el 15 de junio de 2022;82(12_Supplement):2264–2264.
3. Medovic R, Igrutinovic Z, Radojevic-Marjanovic R, Markovic S, Raskovic Z, Simovic A, et al. Clinical and laboratory differences between Epstein-Barr and cytomegalovirus infectious mononucleosis in children. *Srp Arh Celok Lek.* 2016;144(1–2):56–62.
4. Prabhu SR, Wilson DF. EVIDENCE OF EPSTEIN-BARR VIRUS ASSOCIATION WITH HEAD AND NECK CANCERS: A REVIEW. *J Can Dent Assoc.* enero de 2016;82:g2.
5. Dhar L, Singh S, Passey J. Association of human papillomavirus and Epstein–Barr virus with squamous cell carcinoma of upper aerodigestive tract. *Natl J Maxillofac Surg.* 2022;13(3):367.
6. Frappier L. Epstein-Barr virus: Current questions and challenges. *Tumour Virus Res.* diciembre de 2021;12:200218.
7. Toro-Montoya AI. Virus de Epstein-Barr: más que una mononucleosis infecciosa. *Medicina y Laboratorio.* el 3 de enero de 2023;27(1):51–64.
8. Plata S LM, Oviedo L JF, Rincón Orozco B. Revisión sistemática: estrategias virales para la inducción de cáncer “virus de Epstein-Barr: latencia y mecanismos asociados a la oncogénesis viral”. *Revista de la Universidad Industrial de Santander Salud.* el 20 de agosto de 2018;50(3):257–68.
9. Patil SP, Sodhi S, Tambe SD, Gada V, Vikhe D. Viruses in oral squamous cell carcinoma: A review. el 1 de enero de 2016;8:4–7.
10. Rahman R, Shaikh MH, Gopinath D, Idris A, Johnson NW. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus co-infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Mol Oral Microbiol.* el 15 de abril de 2023;

11. García-Peris M, Jiménez Candel MI, Mañes Jiménez Y, Pariente Martí M, González Granda D, Calvo Rigual F. Primoinfección por el virus de Epstein-Barr en niños sanos. *An Pediatr (Engl Ed)*. junio de 2019;90(6):376–85.
12. Nowalk A, Green M. Epstein-Barr Virus. *Microbiol Spectr*. el 6 de mayo de 2016;4(3).
13. Abusalah MAH, Irekeola AA, Hanim Shueb R, Jarrar M, Yean Yean C. Prognostic Epstein-Barr Virus (EBV) miRNA biomarkers for survival outcome in EBV-associated epithelial malignancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. el 18 de abril de 2022;17(4):e0266893-. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266893>
14. Santelices Ch MJ, Cárcamo I M, Brenner A C, Montes F R. Cáncer oral en Chile: Revisión de la literatura. *Rev Med Chil*. junio de 2016;144(6):758–66.
15. Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML. Cáncer oral: genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. revisión de la literatura. *Av Odontoestomatol*. agosto de 2015;31(4):247–59.
16. Sánchez RJS, Romero CRS, Garcell AJB, Gámez NBS, Ginés RT. Carcinogénesis bucal. *Correo Científico Médico* [Internet]. el 17 de septiembre de 2020 [citado el 27 de octubre de 2023];25(1). Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3646/1866>
17. Amed Paz Betanco M, Amed Paz Betanco M. Verrucous carcinoma in the tongue of a geriatric patient. Clinic case report. *Odontología Vital* [Internet]. 2019 [citado el 20 de octubre de 2023];(31):53–8. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-07752019000200053&lng=en&nrm=iso&tlng=en
18. Warszawik-Hendzel O, Słowińska M, Olszewska M, Rudnicka L. Melanoma of the oral cavity: pathogenesis, dermoscopy, clinical features, staging and management. *J Dermatol Case Rep*. el 30 de septiembre de 2014;8(3).
19. Devaraju R, Gantala R, Aitha H, Gotoor SG. Mucoepidermoid carcinoma. *Case Reports*. el 1 de agosto de 2014;2014(aug01 1):bcr2013202776–bcr2013202776.
20. Sivakumar S, Gupta AA, Nik Mohd Rosdy NMM, Venkiteswaran A, Raj AT, Awan KH. Assessing the potential association between Epstein-Barr virus and oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta- analysis. *Transl Cancer Res*. abril de 2020;9(4):3092–100.

21. Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein–Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. el 19 de octubre de 2017;372(1732):20160270.
22. She Y, Nong X, Zhang M, Wang M. Correction: Epstein-Barr virus infection and oral squamous cell carcinoma risk: A meta-analysis. *PLoS One*. el 20 de junio de 2019;14(6):e0217659.
23. de Lima MAP, Teodoro IPP, Galiza LE de, Filho PHBM, Marques F de M, Pinheiro RFF, et al. Association between Epstein-Barr Virus and Oral Carcinoma: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Crit Rev Oncog*. 2019;24(4):349–68.
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. septiembre de 2021;74(9):790–9.
25. Kikuchi K, Inoue H, Miyazaki Y, Ide F, Kojima M, Kusama K. Epstein–Barr virus (EBV)-associated epithelial and non-epithelial lesions of the oral cavity. *Japanese Dental Science Review*. agosto de 2017;53(3):95–109.
26. Saber A, Hasanzadeh A, Sadeghi F, Chehrazi M, Seyedmajidi M, Zebardast A, et al. Prevalence of Co-infection by Human Papillomavirus, Epstein- Barr Virus and Merkel Cell Polyomavirus in Iranian Oral Cavity Cancer and Pre-malignant Lesions. *Int J Mol Cell Med*. el 3 de octubre de 2022;11(1):64–77.
27. Shahrabi-Farahani M, Karimi E, Mostaan LV, Saba S, Yazdani N, M.Amoli M. Association between epstein barr virus and tongue squamous cell carcinoma in iranian patients. *Pathol Res Pract*. enero de 2018;214(1):130–3.
28. Tatlı Doğan H, Kılıçarslan A, Doğan M, Süngü N, Güler Tezel G, Güler G. Retrospective analysis of oncogenic human papilloma virus and Epstein–Barr virus prevalence in Turkish nasopharyngeal cancer patients. *Pathol Res Pract*. noviembre de 2016;212(11):1021–6.
29. Drop B, Strycharz-Dudziak M, Kliszczewska E, Polz-Dacewicz M. Coinfection with Epstein–Barr Virus (EBV), Human Papilloma Virus (HPV) and Polyoma BK Virus (BKPyV) in Laryngeal, Oropharyngeal and Oral Cavity Cancer. *Int J Mol Sci*. el 19 de diciembre de 2017;18(12):2752.
30. Gopalakrishnan Mahalingam KK, Sankar LS, Masthan KMK, Mahalakshmi K, Naveen Kumar V. Epstein- Barr viral load in exfoliated cells of oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders - A cross-sectional study. *Journal of Clinical Virology Plus*. diciembre de 2021;1(4):100051.

31. Zebardast A, Yahyapour Y, Majidi MS, Chehrazhi M, Sadeghi F. Detection of Epstein-Barr virus encoded small RNA genes in oral squamous cell carcinoma and non-cancerous oral cavity samples. *BMC Oral Health* [Internet]. 2021;21(1):502. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01867-8>
32. Rahman R, Poomsawat S, Juengsomjit R, Buajeeb W. Overexpression of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 (LMP-1) in oral squamous cell carcinoma. *BMC Oral Health* [Internet]. 2019;19(1):142. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0832-3>
33. Mozaffari HR, Ramezani M, Janbakhsh A, Sadeghi M. Malignant Salivary Gland Tumors and Epstein-Barr Virus (EBV) Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. el 1 de mayo de 2017;18(5):1201–6.
34. Acharya S, Ekalaksananan T, Vatanasapt P, Loyha K, Phusingha P, Promthet S, et al. Association of Epstein-Barr virus infection with oral squamous cell carcinoma in a case-control study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. abril de 2015;44(4):252–7.
35. Coghill AE, Hildesheim A. Epstein-Barr Virus Antibodies and the Risk of Associated Malignancies: Review of the Literature. *Am J Epidemiol*. el 1 de octubre de 2014;180(7):687–95.
36. Ghadhbani AT, Jassim MMA, Mahmood MM. Epstein-Barr virus predominance and immunological abnormalities in oral squamous cell carcinoma. *Dent 3000*. el 27 de abril de 2023;11(1).
37. Sand L, Jalouli J. Viruses and oral cancer. Is there a link? *Microbes Infect*. mayo de 2014;16(5):371–8.
38. Hau PM, Lung HL, Wu M, Tsang CM, Wong KL, Mak NK, et al. Targeting Epstein-Barr Virus in Nasopharyngeal Carcinoma. *Front Oncol*. el 14 de mayo de 2020;10.
39. Chawla JPS, Iyer N, Soodan KS, Sharma A, Khurana SK, Priyadarshni P. Role of miRNA in cancer diagnosis, prognosis, therapy and regulation of its expression by Epstein–Barr virus and human papillomaviruses: With special reference to oral cancer. *Oral Oncol*. agosto de 2015;51(8):731–7.
40. She Y, Nong X, Zhang M, Wang M. Epstein-Barr virus infection and oral squamous cell carcinoma risk: A meta-analysis. *PLoS One*. el 24 de octubre de 2017;12(10):e0186860.

41. Münz C. Latency and lytic replication in Epstein–Barr virus-associated oncogenesis. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019;17(11):691–700. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0249-7>
42. Migliaro M, Massuh D, Infante MF, Brahm AM, San Martín MT, Ortuño D. Role of Epstein-Barr Virus and Human Papilloma Virus in the Development of Oropharyngeal Cancer: A Literature Review. *Int J Dent*. el 20 de junio de 2022;2022:1–9.
43. Aguayo F, Boccardo E, Corvalán A, Calaf GM, Blanco R. Interplay between Epstein-Barr virus infection and environmental xenobiotic exposure in cancer. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2021;16(1):50. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13027-021-00391-2>
44. Bakcalci D, Jia Y, Winter JR, Lewis JE, Taylor GS, Stagg HR. Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence. *J Glob Health*. junio de 2020;10(1).
45. Chen J, Longnecker R. Epithelial cell infection by Epstein–Barr virus. *FEMS Microbiol Rev*. el 1 de noviembre de 2019;43(6):674–83.
46. Guidry J, Birdwell C, Scott R. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of oral cancers. *Oral Dis*. mayo de 2018;24(4):497–508.
47. Medina-Ortega Á, López-Valencia D, Mosquera-Monje S, Mora-Obando D, Dueñas-Cuéllar R. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. *IATREIA*. 2017;30(2):131–45.
48. Farrell PJ. Epstein–Barr Virus and Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. el 24 de enero de 2019;14(1):29–53.
49. Kumar M, Nanavati R, Modi T, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(2):458.
50. Vockerodt M, Yap LF, Shannon-Lowe C, Curley H, Wei W, Vrzalikova K, et al. The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. *J Pathol*. enero de 2015;235(2):312–22.
51. Reddy SS, Sharma S, Mysorekar V. Expression of Epstein-Barr virus among oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinomas in the South Indian tobacco-chewing population. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. julio de 2017;46(6):454–9.

52. Liu Y, Kramer JR, Sandulache VC, Yu R, Li G, Chen L, et al. Immunogenetic Determinants of Susceptibility to Head and Neck Cancer in the Million Veteran Program Cohort. *Cancer Res.* el 3 de febrero de 2023;83(3):386–97.

CAPÍTULO VII. ANEXOS

7.1 Anexo 1. Tabla de selección y revisión de artículos científicos.

1	Autor	Año	Citas	Vida articulo Años	ACC	Quartil	SJR	Área odontológica	Tipo de Estudio	País	Base de Datos	ID
2	Veckerolt M.	2015	249	8	31,13	Q1	2,54	Patología	RB	Reino Unido	Google Académico	1
3	Kummar M.	2016	541	7	77,29	Q3	0,35	Oncología	RB	India	Google Académico	2
4	Ferrel P.	2019	310	4	77,5	Q1	8,63	Patología	RB	EEUU	Google Académico	3
5	Medina	2017	24	6	4	Q4	0,11	Medicina Micelanea	RB	Colombia	Google Académico	4
6	Coghill A.	2014	120	9	13,33	Q1	1,81	Epidemiología	ECC	Reino Unido	Google Académico	5
7	Abusalah	2022	6	1	6	Q1	0,89	Multidisciplinario	MT	EEUU	Google Académico	6
8	Acharya S.	2015	84	8	10,5	Q2	0,68	Cirugía	ECC	Reino Unido	PubMed	7
9	Guidry J.	2018	81	5	16,2	Q1	0,85	Odontología Micelanea	RB	Reino Unido	PubMed	8
10	Chen J.	2019	38	4	9,5	Q1	3,25	Enfermedades Infecciosas	RB	Reino Unido	PubMed	9
11	Mozaffari H.	2017	34	6	5,667	Q3	0,42	Oncología	ECC	Irán	PubMed	10
12	Bakkalci D.	2020	71	3	23,67	Q1	1,39	Política de Salud	RB	Reino Unido	PubMed	11
13	Aguayo F.	2021	7	2	3,5	Q3	0,58	Investigación Sobre el Cáncer	RB	Reino Unido	PubMed	12
14	Rahman R.	2019	19	4	4,75	Q1	0,74	Odontología Micelanea	ECC	Reino Unido	PubMed	13
15	Zebardast A.	2021	8	2	4	Q1	0,74	Odontología Micelanea	ECC	Reino Unido	PubMed	14
16	Migliaro M.	2022	4	1	4	Q2	0,47	Odontología Micelanea	RB	EEUU	PubMed	15
17	Munz C.	2019	220	4	55	Q1	10,4	Inmunología y Microbiología	RB	Reino Unido	PubMed	16
18	Gopalakrishnan	2021	2	2	1	Q3	0,48	Enfermedades Infecciosas	ECC	EEUU	PubMed	17
19	She Y.	2017	82	6	13,67	Q1	0,89	Multidisciplinario	MT	EEUU	PubMed	18
20	Drop B.	2017	69	6	11,5	Q1	1,15	Medicina Micelanea	ECC	Suiza	PubMed	19
21	Rahman R.	2023	3	0	3	Q1	0,88	Odontología Micelanea	MT	EEUU	PubMed	20
22	Ghadhban A.	2023	2	0	2	Q4	0,11	Odontología Micelanea	ECC	EEUU	ResearchGate	21
23	Reddy S.	2017	14	6	2,333	Q2	0,68	Cirugía	MT	Reino Unido	ResearchGate	22
24	Sivakumar S.	2020	5	3	1,667	Q3	0,25	Medicina e Imagenología	MT	China	ResearchGate	23
25	Liu Y.	2023	2	0	2	Q1	2,98	Investigación Sobre el Cáncer	RB	EEUU	ResearchGate	24
26	Frappier L.	2021	15	2	7,5	Q1	1,1	Enfermedades Infecciosas	RB	Países Bajos	Scopus	25
27	Sand L.	2014	90	9	10	Q2	1,06	Inmunología	RB	EEUU	Scopus	26
28	Hau P.	2020	64	3	21,33	Q2	1,14	Investigación Sobre el Cáncer	RB	Suiza	Scopus	27
29	Chawla J.	2015	67	8	8,375	Q1	1,27	Oncología	RB	Reino Unido	Scopus	28
30	Kikuchi K	2017	4	6	0,667	Q1	0,84	Odontología Micelanea	ECC	Países Bajos	Scopus	29
31	Saber A.	2022	18	5	3,6	Q1	1,27	Medicina Molecular	ECC	Reino Unido	Scopus	30
32	Dhar L.	2022	60	7	8,57	Q3	0,32	Cirugía	ECC	Canada	Scopus	31
33	Shahrabi F.	2018	8	5	1,6	Q2	0,65	Patología	ECC	Alemania	Scopus	32
34	Tatli D.	2016	10	7	1,429	Q2	0,65	Patología	ECC	Alemania	Scopus	33

7.2 Anexo 2. Tabla de análisis casos clínicos para la realización de la revisión bibliográfica.

Autor	Año	Título	Técnicas y métodos	F. A. VEB/CO	Po. G.	P.A. VEB/CO	P. A. Ge. VEB/CO		Ge. MA		Grupo EMA					Resultados		
							M	F	M	F	N	A	J	Ad	V			

7.3 Anexo 3. Tabla de análisis revisión bibliográficas y metaanálisis para la realización de la revisión bibliográfica.

Autor	Año	Título	Técnicas y métodos	F. A. VEB/CO	P.A. VEB/CO	Ge. MA		Grupo EMA					Resultados					
						M	F	N	A	J	Ad	V						