



Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Odontología

**Centro de Investigación y Estudios Avanzados en
Odontología "Dr. Keisaburo Miyata"**

**"Presencia de lesiones liquenoides y anormalidades
nucleares en células de mucosa oral en pacientes bajo
tratamiento ortodóncico"**

Tesis de Investigación

**Que para obtener el grado de:
Maestra en Ciencias Odontológicas**

Presenta:

E. en Ort. Iris Carrillo Novia

Directora de Tesis:

Dra. en C. Edith Lara Carrillo

Tutores:

Dr. en P.M.B. Víctor Hugo Toral Rizo

Dra. en C. Olivia Torres Bugarín



2017-2021

Toluca, Estado de México, abril 2021

Índice

	Página
Introducción	3
I. Antecedentes	5
1. Lesiones liquenoides	6
a. Etiología.....	6
b. Clasificación.....	7
c. Manifestaciones clínicas	7
d. Diagnóstico clínico y diferencial	8
e. Tratamiento.....	9
2. Características de la mucosa bucal	9
a. Tipos de mucosa oral	10
b. Tejido epitelial.....	11
3. Implicaciones toxicológicas derivadas de liberación de metales a partir de aparatología ortodóncica	15
4. Evaluación de daño genotóxico	17
a. Biomarcadores de daño genético	18
b. Biomarcadores de efecto	18
c. El ensayo de micronúcleos.....	19
d. Micronúcleos en epitelio bucal.....	20
e. Características de las anormalidades nucleares.....	22
5. Citología exfoliativa	24
a. Tinción de la citología	25
b. Papanicolaou	25
II. Planteamiento del problema	26
III. Justificación	28
IV. Hipótesis	30
V. Objetivos	31
VI. Materiales y Métodos	32
VII. Resultados	45
A. Acuse de envío para publicación.....	45

B. Resumen / Abstarct	46
C. Resultados adicionales.....	47
VIII. Discusión.....	51
IX. Conclusiones.....	54
X. Referencias.....	55
XI. Anexos.....	64

Introducción

Las reacciones alérgicas de contacto intraoral son entidades escasamente entendidas y poco identificadas de otras patologías que pueden ocurrir en la mucosa oral. Estas reacciones alérgicas se atribuyen con frecuencia a materiales de uso odontológico, siendo la amalgama el más común.¹⁻² El individuo puede sensibilizarse por contacto con uno o varios materiales en un período de días, aunque las manifestaciones clínicas pueden no aparecer hasta tiempo después.

Desde hace muchos años en ortodoncia se utiliza cotidianamente la aparatología metálica, no obstante, el contacto de esta con los tejidos y mucosas por largos periodos sugiere la presencia de alergias por contacto.

Por otro lado, la naturaleza premaligna que pueden tener las lesiones liquenoides como el Liquen Plano Oral (LPO) es indeterminada y controvertida, esto se debe principalmente a la inconsistencia en los criterios de diagnóstico clínico e histológico utilizados para diferenciar los casos de liquen plano oral de las reacciones liquenoides u otras lesiones que causan displasia intraepitelial con alta transformación potencialmente maligna y aunque esto ha sido regularmente reportado en la literatura algunos autores lo cuestionan.³ Las reacciones liquenoides orales son posiblemente las más propensas a desarrollar una transformación maligna en comparación con las lesiones LPO clásicas, es por ello la importancia de valorar la frecuencia de éstas.

Por su parte, en el medio odontológico, el análisis de los cambios en las células de la mucosa oral a nivel de su núcleo, es un método seguro, económico y no invasivo para obtener células bucales exfoliadas y estudiar las características que se presentan bajo distintas condiciones patológicas.

Por tanto, se debe considerar que el uso de aparatología ortodóncica fija metálica, arcos, ligadura metálica, bandas ortodóncicas, dispositivos de anclaje, etc., conlleva la acumulación de iones metálicos en diferentes tejidos orales. Estas condiciones son motivos suficientes para proponer investigaciones sobre exposición y bioacumulación de metales en la cavidad oral, pues esto podría implicar un efecto genotóxico.

Teniendo estas consideraciones, el seguimiento biológico en personas con exposición o potencial de riesgo, es una herramienta útil que posibilita evaluar el riesgo genético proveniente de exposición a diversas sustancias químicas.⁴

El test de micronúcleos (MN) y anormalidades nucleares (AN) en mucosa bucal, mediante la observación al microscopio de la morfología de células epiteliales bucales exfoliadas, estima el daño genético a través de la proliferación, diferenciación y muerte celular. Algunas ventajas relevantes de esta prueba. la hace ser bien aceptada por los pacientes, es rápida, sencilla, económica, mínimamente invasiva y relativamente indolora.⁵

I. Antecedentes

Desde 1937, los micronúcleos son un marcador para el daño del genoma en la etapa de iniciación.⁶ En la literatura actual, hay pocos estudios de la frecuencia de micronúcleos en pacientes con lesiones liquenoides, Buajeeb et al.⁷ encontró aumento significativo en la frecuencia de MN en pacientes con LPO.

El LPO es una enfermedad inflamatoria crónica que implica la agresión linfocítica dirigida a la capa basal de la mucosa oral. La complicación más importante del liquen plano oral es la probable transformación maligna.⁸

Por otro lado, en el caso de pacientes bajo tratamiento de ortodoncia con aparatología fija, la literatura incluye estudios *in vivo* e *in vitro* que documentan la corrosión de los aparatos de ortodoncia.⁹⁻¹⁰ Se ha informado que los iones metálicos presentes en materiales de estos tratamientos, son absorbidos por los tejidos orales adyacentes.¹¹

La corrosión de las aleaciones, proporciona iones libres que afectan los tejidos circundantes. Como señaló Wataha,¹² la corrosión de una aleación es de fundamental importancia para su biocompatibilidad porque la liberación de ciertos elementos podría tener efectos biológicos adversos como toxicidad, alergia, mutagenicidad y carcinogenicidad. Existe poca evidencia de que los elementos liberados en la fundición de las aleaciones metálicas de materiales odontológicos contribuyan significativamente a una toxicidad sistémica, sin embargo, los bajos niveles crónicos de iones metálicos pueden alterar el metabolismo celular y la morfología, y producir inflamación e incluso inestabilidad del ADN.^{10,13-17}

La literatura incluye muchos informes sobre la posible asociación entre reacciones alérgicas y materiales dentales restaurativos.¹⁸ La mayoría de éstos refieren la asociación entre materiales dentales metálicos y reacciones alérgicas de la mucosa oral. Los problemas más comunes de la exposición local a los materiales restaurativos son reacciones inflamatorias locales debido a sus efectos tóxicos, irritantes o alérgicos.

1. Lesiones liquenoides

La reacción liquenoide bucal es una forma de respuesta inmune tardía causada por hipersensibilidad en la mucosa bucal, es definido como lesiones eruptivas en cavidad oral con etiología identificable, que histológica y clínicamente se parece a un liquen plano oral.¹

El término Reacción Liquenoide Oral (RLO) o lesión liquenoide oral fue acuñado por Fine en 1982 y se utiliza para describir lesiones que afectan la cavidad oral, cuya etiología, es identificable y clínica e histológicamente son similares al liquen plano oral.¹⁹

a. Etiología

Puede estar relacionada con factores locales como hipersensibilidad en la mucosa bucal por incompatibilidad con materiales odontológicos con los tejidos bucales. Están descritos casos de sensibilización de contacto al níquel, oro, cobalto, pero rara vez se desarrolla alergia de contacto intraoral, en su caso se atribuye a materiales de uso odontológico²⁰ y en menor medida a materiales no metálicos como resinas acrílicas de la base de prótesis, a resinas HEMA, bis GMA, al metilmetacrilato de los composites dentales, metilmetacrilato de coronas provisionales acrílicas.^{6, 20}

Otro factor etiológico puede ser una respuesta a factores medicamentosos, los más reportados en la literatura, asociados a esas lesiones liquenoides son: antihipertensivos (Propranolol y Metildopa), diuréticos (Furosemida), antipsicóticos (Fenotiazinas),²⁰

Sin embargo, la etiopatogenia no es clara, se postula una reacción inmunopatológica a varios factores, como lo es una reacción alérgica a diversos materiales dentales; el desencadenante, entre otros, puede ser una enfermedad sistémica como un lupus eritematoso o una estomatitis alérgica²⁰.

b. Clasificación

Desde que se propuso este concepto se han descrito estas lesiones en respuesta a multitud de desencadenantes, y engloban varias afecciones clínicas. Van der Waal actualizó la clasificación de las RLO y diferenció 4 tipos ²¹:

- I. Lesiones liquenoides orales de contacto (LLOC).** Resultado de estomatitis alérgica de contacto, de ellas la más común es por amalgama de plata.
- II. Reacciones liquenoides orales a fármacos (RLOF).** Son lesiones orales y/o cutáneas en asociación temporal con la ingesta por fármacos.
- III. Lesiones liquenoides orales relacionadas con la enfermedad de injerto contra hospedador (LLOEICH).**
- IV. Lesiones liquenoides orales no clasificables,** similares al LPO, pero carentes de algún aspecto clínico característico, como la bilateralidad.

Es importante realizar el diagnóstico diferencial de la patología liquenoide, de entre las siguientes patologías¹⁹;

- Liquen plano oral (LPO)
- Reacciones liquenoides orales (RLO)
- Lesiones liquenoides orales de contacto (LLOC)
- Reacciones liquenoides orales a fármacos (RLOF)
- Lesiones liquenoides orales no clasificables
- Enfermedad de injerto contra hospedador (EICH)
- Estomatitis liquenoide /estomatitis venenata)
- Liquen plano penfigoide (LPP)
- Péufigos / Penfigoides
- Lupus eritematoso discoide

c. Manifestaciones Clínicas

Desde el punto de vista clínico, las lesiones pueden presentarse con amplia gama de características clínicas, desde placas blancas, estrías, polimorfias, erosivas, reticulares a lesiones eritematosas o erosionadas, ulcerativas y vesiculosas, unilaterales y

asimétricas.²⁰ Los síntomas reportados son ardor, prurito, dolor o gusto metálico ²³ (Fig. 1).



Fig. 1. Lesión liquenoide paciente femenina de 17 años por aparatología ortodóncica

Fuente: Directa

d. Diagnóstico clínico y diferencial

El diagnóstico de esta patología es difícil, debido a la semejanza histopatológica y características clínicas con el liquen plano oral y otras patologías de la mucosa oral con características liquenoides²⁰.

Varios autores establecen características de bilateralidad y simetría de las lesiones en LPO, diferenciando lesiones únicas, asimétricas y focales en las RLO. Otra característica clínica diferencial reportada podría ser la ubicación; se observa mayor prevalencia de RLO en mucosa labial y paladar, siendo estos sitios más atípicos en el LPO⁴⁹ (Fig. 2).



Fig. 2. Lesión liquenoide forma estriada Fuente: Ditrichova, S. Kapralova, M. Tichy et al.

Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials Biomed Pap 2007, 151(2):333–339.

Las lesiones liquenoides se consideran manifestaciones raras y son relevantes para el diagnóstico diferencial en el grupo de las leucoplasias bucales,²⁴ particularmente en relación al liquen plano, pues presentan las mismas características clínicas e histopatológicas.

Histopatológicamente la biopsia de la lesión reporta presencia de epitelio escamoso con acantosis irregular, marcada espongiosis, focos de paraqueratosis, en el estrato córneo presencia de exocitosis de elementos linfocitarios. Muestra en el estroma subyacente, infiltrado inflamatorio crónico de tipo linfocitario distribuido discretamente en banda, con afectación del estrato basal. La histopatología contribuirá a diagnosticar displasia epitelial o carcinoma de células escamosas²⁵.

Al igual que cualquier otra patología, para un correcto diagnóstico, se requiere la inclusión de datos clínicos, detalles de la anamnesis; en el caso de las lesiones liquenoides, se pueden utilizar una prueba de contacto con compuestos alérgenos específicos (patch test), que por sí solo no constituye el diagnóstico definitivo.¹⁹

e. Tratamiento

El tratamiento consiste en reconocer y eliminar el agente causal, favoreciendo la curación de las lesiones.²⁶ Hay casos de resolución espontánea, lo que sugiere que no siempre existe una relación causal tan clara. La utilización de láser de baja intensidad en la región de la lesión liquenoide y de corticoides tópicos puede contribuir para acelerar la reparación del tejido local.²⁷

2. Características de la mucosa bucal

La mucosa bucal, está constituida por tejido epitelial, tejido conectivo y la membrana basal:

- **Tejido epitelial estratificado plano no queratinizado.** Es la capa superficial, la cual consta de 40-50 capas de células gruesas, de las cuales solo las células basales tienen la capacidad de proliferar, al migrar a la capa superficial, las células experimentan diferenciación progresiva y las células exfoliadas aplanadas se vierten continuamente en la cavidad oral. Este epitelio se renueva rápidamente, en tiempo aproximado de 21 días.²⁸⁻²⁹
- **Tejido conectivo** (lámina propia o corion), capa subyacente.
- **Membrana Basal**, esta se encuentra entre el tejido epitelial y el conectivo, ondulada debido a la disposición de papilas del corion y crestas epiteliales, algunas de las funciones que tiene esta membrana, es la nutrición entre el epitelio y el conectivo vascular, y promueve la división celular del epitelio²⁹.

a. Tipos de mucosa oral

De acuerdo a su localización y función se clasifica en:

- **Mucosa de revestimiento:** Presente en paladar blando, cara inferior del labio, vientre de la lengua, piso de boca y mejillas. Lo que proporciona función de protección. Es distensible, se adapta a la contracción y relajación de las mejillas, labios y lengua, así como a los movimientos del maxilar inferior, producidos durante la masticación. El epitelio es plano no queratinizado, el corion laxo o semilaxo y tiene una submucosa bien definida.³⁰
- **Mucosa masticatoria:** Presente en encía insertada y paladar duro, se encuentra expuesta directamente a fuerzas internas y al impacto masticatorio. Está fija al hueso y no es distensible. El epitelio es queratinizado o paraqueratinizado, corion semidenso o denso y carece de submucosa.³⁰
- **Mucosa especializada:** Presente en la cara dorsal de la lengua, alberga botones gustativos intraepiteliales, por lo que su función es sensitiva, destinada a la recepción de los estímulos gustativos.³⁰ Es integrada por dos capas de tejidos, que embriológica y estructuralmente son diferentes: una capa externa constituida por tejido epitelial y otra capa subyacente de tejido conectivo (lámina propia o corion); ambas están unidas por la membrana basal.³⁰

b. Tejido Epitelial

Los epitelios de la cavidad bucal se dividen en queratinizados y no queratinizados, por la presencia o ausencia de queratina, dependiendo si superficialmente están protegidos o no por esta capa cornea o queratina; se nombra ortoqueratina cuando las células son anucleadas y paraqueratina si tienen núcleo, lo más prevalente en cavidad bucal, es que los epitelios sean paraqueratinizados. Otra característica de los epitelios es la presencia de capas o estratos y la apariencia que estos presenten; se les denomina de epitelios planos, por la apariencia de sus capas más superficiales. Otro calificativo es el de descamativo, describe el alto índice de renovación celular, este es un proceso constante, las células “viejas” descaman y son reemplazadas rápidamente. Por lo tanto, el epitelio de la mucosa bucal es plano, estratificado y descamativo, pudiendo ser también queratinizado.

- **Epitelio plano estratificado queratinizado:** Integrado por 2 tipos de poblaciones celulares: la población intrínseca, y extrínseca. La población intrínseca es formada por los queratinocitos, estos integran el 90% de esta población, que además es propia del epitelio. La población extrínseca, está formada por células permanentes que representan el 9% de la población celular del epitelio y una población transitoria que representa el 1% y es de origen ajeno al epitelio (Figura 3).³¹⁻³²

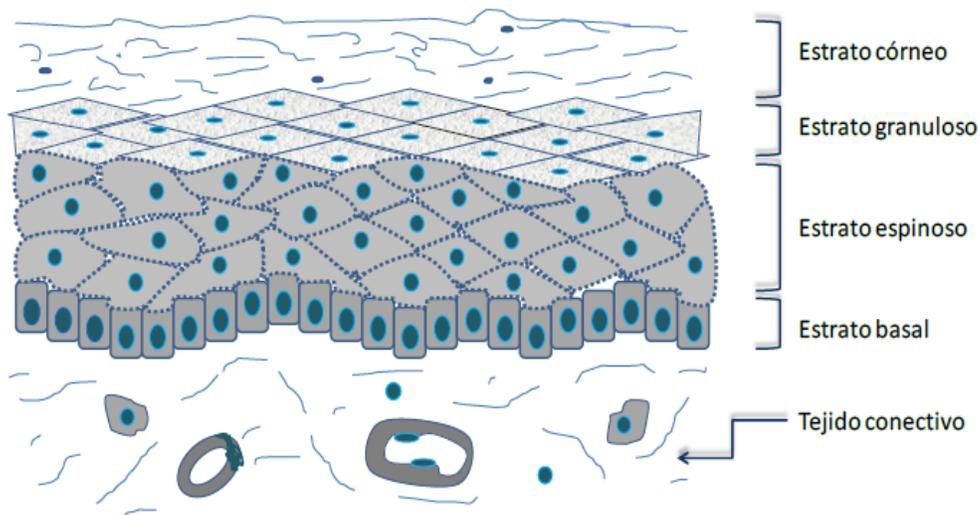


Fig. 3.

Epitelio plano estratificado queratinizado

Fuente: Alonso A. Identificación de micronúcleos y anomalías nucleares en mucosa bucal de niños expuestos y no expuestos a plaguicidas [Tesis Maestría]. México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2015.

Los queratinocitos, migran desde las capas profundas hasta la superficie, sufren mitosis y citodiferenciación. Una vez terminada la mitosis, los queratinocitos pueden permanecer en la capa basal o bien, pueden dividirse nuevamente antes de emigrar hacia el exterior, para transformarse en una célula especializada. Durante la citodiferenciación sufren cambios morfológicos y bioquímicos para convertirse en una escama eosinófila queratinizada (anucleada), posteriormente esta se descama y cae al medio bucal.³¹

Los queratinocitos del epitelio bucal se distribuyen formando cuatro capas o estratos: Basal o germinativo, espinoso, granuloso y córneo.

La población epitelial queratinocítica de la mucosa oral se renueva permanentemente. Las células que se descaman en la superficie y las que se forman por mitosis en la capa basal contribuyen a mantener un equilibrio biológico, manteniendo una población celular constante.³³ Este ciclo de renovación celular tiene una duración aproximada de 10 a 14 días. El número de unidades epiteliales proliferativas por mm^2 es de aproximadamente 140,066.

El tiempo de renovación de las células de la población epitelial, está influenciado por factores hormonales, procesos inflamatorios, citoquinas que la inhiben y nivel de queratinización. El desarrollo final de diferenciación queratinocítica que lleva a la descamación, es un proceso asociado a la apoptosis queratinocítica.

- **Epitelio plano estratificado paraqueratinizado:** tiene características similares al queratinizado a nivel de las capas basal, espinoso y granuloso; el estrato granuloso está poco desarrollado. Existe diferencia en los elementos celulares del estrato córneo superficial, donde se conservan sus núcleos y algunas organelas celulares parcialmente lisadas, hasta su descamación. Los núcleos se observan picnóticos con cromatina condensada (Figura 4).

- **Epitelio plano estratificado no queratinizado:** su característica diferencial es que no produce la capa superficial córnea y, además, carece del estrato granuloso (Figura 4)³¹.

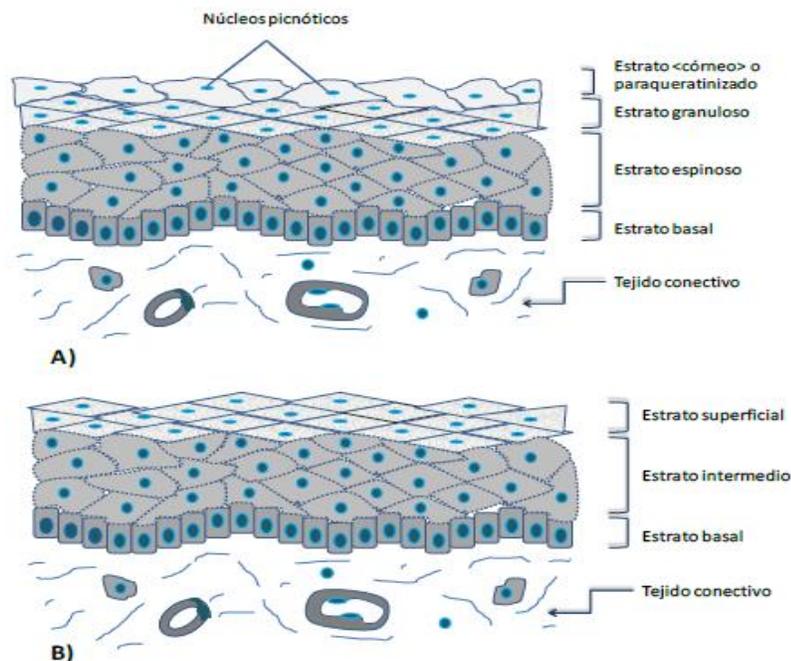


Fig. 4 A) Epitelio plano estratificado paraqueratinizado

B) Epitelio plano estratificado no queratinizado

Fuente: Alonso A. Identificación de micronúcleos y anomalías nucleares en mucosa bucal de niños expuestos y no expuestos a plaguicidas [Tesis Maestría]. México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2015.

Conocer la estructura y conformación de la mucosa, es básico, para establecer, con claridad, como se desarrollan las principales enfermedades que afectan a dicha región y, de ese modo, comprender su histogénesis para realizar un mejor diagnóstico y tratamiento.

Ya que cada una de estas estructuras: el epitelio de revestimiento, el tejido conectivo del corion y la submucosa, las estructuras nerviosas y vasculares de la mucosa de la cavidad bucal, se alteran en diversos procesos patológicos.

Neoplasias tumorales benignas y malignas, se producen por la proliferación irreversible, incontrolada y autónoma de las poblaciones celulares del epitelio y tejido conectivo. La importancia de la mucosa bucal como barrera protectora ante potenciales agentes neoplásicos que, al ser metabolizados, generarían múltiples metabolitos reactivos; protegiendo así al resto del organismo, de que estos metabolitos penetren a otros órganos. Por otra parte, la mucosa oral, es susceptible a sufrir daño en el ADN, esta condición es relevante debido a que el 95% de los cánceres de la cavidad bucal son carcinomas escamosos o epidermoides.³³

Debido a su accesibilidad, las células epiteliales orales son un objetivo atractivo en biomonitoreo. Permite la evaluación del daño genético causado por hábitos, estilo de vida, exposición a contaminantes ambientales, procedimientos médicos, efectos de nutrientes, etc. La citología exfoliativa, surgió tomando ventaja de la propiedad descamativa de los epitelios estratificados, es un método auxiliar diagnóstico importante de ciertas patologías, tanto de naturaleza neoplásica, como inflamatoria.

El citodiagnóstico consiste en la evaluación de las características de las células descamadas mediante un extendido celular. Las células normales exfoliadas de la cavidad bucal, son fáciles de identificar y tienen escasas variantes condicionales a la zona de donde se descaman.²⁷

3. Implicaciones toxicológicas derivadas de la liberación de metales a partir de aparatología ortodóncica

El uso de aparatología ortodóncica metálica fija implica acumulación de iones metálicos, principalmente de níquel (Ni) en saliva, hueso alveolar y tejido gingival. Estos reportes son fundamentos suficientes para realizar investigaciones sobre bioacumulación y exposición de metales en el medio oral. Específicamente hablando del Ni, los daños que a nivel celular se generan con pocas concentraciones de este, podría representar una amenaza para la integridad de los tejidos orales y debería alarmar a los odontólogos sobre su uso en la práctica clínica. El metal más comúnmente descrito y que es de especial interés para producir reacciones en la mucosa oral es el Ni, por sus efectos citotóxicos, mutagénicos y carcinogénicos y que es comúnmente usado en los tratamientos de ortodoncia.²⁷

Las bandas de ortodoncia, los brackets, arcos y los alambres están hechos universalmente de acero inoxidable austenítico que contiene aproximadamente 8-12% de Ni y 17-22% de cromo (Cr). Estos elementos le dan al acero inoxidable ductilidad y resistencia a la corrosión.^{32,34-35} Dado que el entorno oral es particularmente ideal para la biodegradación de metales debido a su propiedades iónicas, térmicas, microbiológicas y enzimáticas, el nivel de la exposición del paciente a los productos de corrosión de estas aleaciones podría ser expresado. La velocidad de corrosión está influenciada por distintos factores, como la composición del material, el entorno químico y térmico, el área superficial y el grado de suavidad de la superficie, etc.³⁶

Se estima que 4.5-28.5% de la población tiene hipersensibilidad al Ni, con mayor prevalencia en mujeres.³⁴ Se ha demostrado que el nivel del Ni en la saliva y el suero aumenta significativamente después de la inserción de aparatología fija de ortodoncia. El Ni es el metal que más comúnmente causa dermatitis de contacto en ortodoncia, con más casos de reacciones alérgicas que todos los demás metales combinados. Una vez establecida la hipersensibilidad, todas las superficies de la mucosa oral pueden estar involucradas.³⁷

En cuanto a la evidencia de Ni en la saliva, Ousehal y Lazrak,³⁸ evaluaron niveles de este elemento en saliva, en pacientes con aparatología ortodóncica fija mediante espectrometría de masas, antes, durante y 8 semanas después de la colocación de esta. Los resultados señalaron aumento significativo en los niveles de Ni justo después de la inserción del arco de Ni-titanio.³⁸

Las probables implicaciones para la salud humana, que podrían originarse de la liberación de iones metálicos a partir del uso de materiales ortodóncicos, es un tema de gran atractivo científico. Sin embargo, la mayoría de investigaciones *in vivo* que han evaluado la liberación de iones metálicos a partir de dichos materiales, concluyen que las concentraciones alcanzadas son menores a la ingesta dietética diaria,⁹ tales como la ingesta diaria tolerable (IDT) establecida para el Ni de 2,8 µg/kg peso corporal /día o la ingesta máxima estimada para el Co (0,039 mg/día) (EGVM).³⁹

Por otra parte, se debe tener en cuenta que, la concentración requerida para producirse un efecto adverso local, puede ser mucho menor que las concentraciones requeridas para causar efectos sistémicos. Se ha constatado que diversos cationes metálicos liberados a partir de materiales metálicos pueden provocar alteraciones biológicas de importancia (síntesis ADN, actividad fosfatasa alcalina, etc.) a concentraciones bajas, que sistémicamente no son citotóxicas.⁴⁰ La respuesta de cada persona a la liberación de elementos metálicos, va a ser diferente dependiendo de la cantidad, naturaleza de estos y factores locales. La liberación de componentes metálicos puede desencadenar una reacción alérgica, de forma que los tratamientos en ortodoncia dan lugar a reacciones de hipersensibilidad.⁴¹

Para entender mejor las reacciones biológicas ante el uso de los diversos materiales, el cirujano dentista debe conocer los conceptos de biocompatibilidad, toxicidad, alergia e hipersensibilidad, a fin de comprender las condiciones de pacientes que presentan cambios en el sistema inmunológico.⁴¹

La biocompatibilidad se produce cuando los tejidos entran en contacto con un determinado material y no manifiestan ningún tipo de experiencia tóxica, irritante, inflamatoria, alérgica o de fondo mutagénico o carcinogénico.⁴² La ocurrencia de

cualquier reacción adversa o efectos perjudiciales causados por una sustancia, o material, a un ser vivo se llama toxicidad.⁴²

La citotoxicidad, o la evaluación de la toxicidad en un cultivo de células, es un fenómeno *in vivo* complejo, el cual puede manifestar un amplio espectro de efectos, desde una simple muerte celular hasta aberraciones metabólicas, en las cuales no ocurre muerte celular.⁴³

La genotoxicidad evalúa el daño al ADN y es, generalmente, utilizada como auxiliar en la investigación de potenciales agentes beneficiosos o perjudiciales.⁴⁰ Las reacciones de hipersensibilidad son desórdenes que se originan en una respuesta inmune que se vuelve exagerada o inapropiada, ocasionando lesiones sobre células o tejidos normales del organismo, mientras que la alergia significa una hipersensibilidad específica adquirida del sistema inmune, tanto de una fuente exógena como endógena.⁴⁴

4. Evaluación del daño genotóxico

Los biomarcadores se utilizan en medicina y toxicología para ayudar en el diagnóstico, estratificación de la enfermedad, así como para la evaluación de riesgos.

Los agentes genotóxicos son definidos como cualquier sustancia, material o producto químico que dañe el ADN celular, provocando alteraciones funcionales o estructurales, tanto en células germinales como somáticas, afectando negativamente la integridad del material genético.⁴⁵⁻⁴⁶

Cuando la afección se produce en las células somáticas, pueden provocar alteraciones funcionales fisiológicas o metabólicas, originando un crecimiento celular desordenado y excesivo, además puede causar envejecimiento prematuro y/o enfermedades vasculares.^{47,30}

Si la afección se origina en las células germinales, las alteraciones son heredadas a la subsecuente generación y siendo causa de enfermedades genéticas, y problemas de fertilidad, en personas expuestas a agentes tóxicos.⁴⁸

a. Biomarcadores de daño genético

El biomonitoreo humano nace ante la necesidad de evaluar la población en potencial riesgo, por exposición a agentes tóxicos. Este, se dividen en tres grupos: el primero para definir la exposición a agentes carcinógenos (biomarcadores de exposición), el segundo para mostrar efectos biológicos en el tejido objetivo (biomarcadores de efecto), y el tercero para dar información sobre la susceptibilidad individual (biomarcadores de la susceptibilidad).⁴⁶

El uso de biomarcadores que detectan los efectos por exposición a agentes carcinógenos, figura como una herramienta útil en la evaluación de riesgo laboral, ayudando a tomar medidas para disminuir o evitar la exposición a agentes tóxicos, en el caso de que los efectos sean reversibles, el monitoreo puede ayudar a disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades degenerativas, cáncer y envejecimiento precoz.⁴⁹⁻

50

b. Biomarcadores de efecto

Los estudios pueden realizarse a personas expuestas a genotóxicos, permiten detectar efectos tempranos y pueden agruparse en estudios citogenéticos, moleculares y bioquímicos.

Hay poca literatura de investigaciones *in vivo* sobre la genotoxicidad de los materiales. Los ensayos más usados en la evaluación de la genotoxicidad, y que son considerados como biomarcadores adecuados para evaluar daño en el ADN celular son: el ensayo o test de micronúcleos (MN) que mide lesiones en los cromosomas, y el ensayo cometa, que mide roturas de las bandas simples o dobles del ADN. El uso combinado de ambos ensayos, es considerado muy benéfico, ya que aportan características complementarias.⁵¹

Existen otros estudios citogenéticos como son: el ensayo de aberraciones cromosómicas (AC), y el ensayo de intercambio de cromátidas hermanas (ICH).⁴⁹

c. Ensayo de micronúcleos (MN):

Fue propuesto y descrito por primera vez en 1983, hasta la época actual continúa alcanzando popularidad y aceptación como biomarcador de daño genético, con validez universal para evaluar la inestabilidad genética causada por agentes genotóxicos, es práctico, económico, accesible, y rápido.⁵²

Este ensayo es usado ampliamente en epidemiología citogenética y molecular, para estimar la presencia y así como el grado de daño cromosómico en poblaciones en riesgo por exposición a agentes genotóxicos o teniendo un perfil genético susceptible.⁵³ El marcador de MN tiene ventajas en comparación con las AC, es más simple y consume menos tiempo.

El test de micronúcleos es ampliamente usado para clasificar a los agentes como cancerígenos o no cancerígenos, también como herramienta para determinar la seguridad de muchas sustancias, además que genera resultados con un importante apoyo estadístico.⁵⁴ Las ventajas y facilidad de la realización del test de micronúcleos posibilitó su adopción generalizada a nivel mundial como un test estándar de genotoxicidad para monitorizar la seguridad de agentes.

Esta prueba puede ser aplicada a células de diversos tejidos además de células de la mucosa oral, como por ejemplo linfocitos de sangre periférica o, proporcionando información sobre el daño citogenético de tejidos y permitiendo evaluar lugares blanco de los agentes carcinogénicos humanos donde se podrían desarrollar lesiones neoplásicas o carcinomas, logrando una toma de muestra suficiente sin causar incomodidad.⁵⁵

Cuando existen alteraciones, algunas de estas se pueden reparar y volver a su estado normal, pero si no se reparan o lo hacen incorrectamente, producen distintas anomalías, algunas de ellas pueden ser detectadas mediante técnicas moleculares y/o citogenéticas.

Los MN son pequeños cuerpos extranucleares de masa de cromatina, que se encuentran cerca del núcleo principal en las células interfásicas.⁵⁵ Su formación en las

células divididas es debido a la rotura de un cromosoma (fragmentos acéntricos sin centrómero), consecuencia de una inadecuada reparación de lesión al ADN (daño clastogénico), estos fragmentos al no tener centrómero, no se incluyen en los núcleos de las células hijas durante la división celular, específicamente en la anafase, al no poderse unir al huso mitótico. Estos fragmentos nucleares se rodean de membrana nuclear y se presentan en el citoplasma como pequeños núcleos.⁵²

La interpretación biológica de los MN dependerá de la región relacionada con la rotura y del cromosoma(s) que se pierda. Si bien, algunas roturas pueden causar muerte celular, las aneuploidías, tanto somáticas como germinales se relacionan con alteraciones genéticas más graves como cáncer, abortos espontáneos, y retraso mental.⁴⁹

El ensayo de MN tiene la característica que puede llevarse a cabo en estudios *in vivo* e *in vitro*, en diferentes tejidos como vagina, sangre periférica, células de descamación de la vejiga, mucosa bucal, entre otros.⁵⁶

d. Micronúcleos del epitelio bucal

La identificación de MN se puede realizar en cualquier tejido que se divida;⁸ en cavidad oral, la mejilla es una zona ideal, ya que la recolección de las células exfoliadas es mínimamente invasiva, además por el tipo de epitelio que es epitelio plano estratificado no queratinizado, específicamente; los MN presentes en células exfoliadas de tejido epitelial se forman en el estrato basal, donde se lleva a cabo la división celular, éstas migran a la superficie en un lapso aproximado de 14 días. El test de MN, ha probado ser un método útil para la supervisión de daños genéticos en poblaciones expuestas a tóxicos.⁵²

En la capa basal se localizan las células madre quienes son capaces de mostrar alteraciones genéticas durante la división celular tales como son los MN. (Fig. 5) Las células hijas, se diferencian en la capa espinosa y la queratinizada para luego exfoliar en la cavidad oral y pueden o no incluir MN.⁴⁵

Las células de la mucosa bucal al estar expuestas a la superficie, tienen gran sensibilidad ante diversas sustancias, pueden afectarse fácilmente por agentes potencialmente dañinos, las células epiteliales no queratinizadas, son más susceptibles a los cambios, esto las hace candidatas ideales para detectar daños, otra característica importante, es que presentan abundante citoplasma y conservan el núcleo al momento de exfoliar.⁵⁷

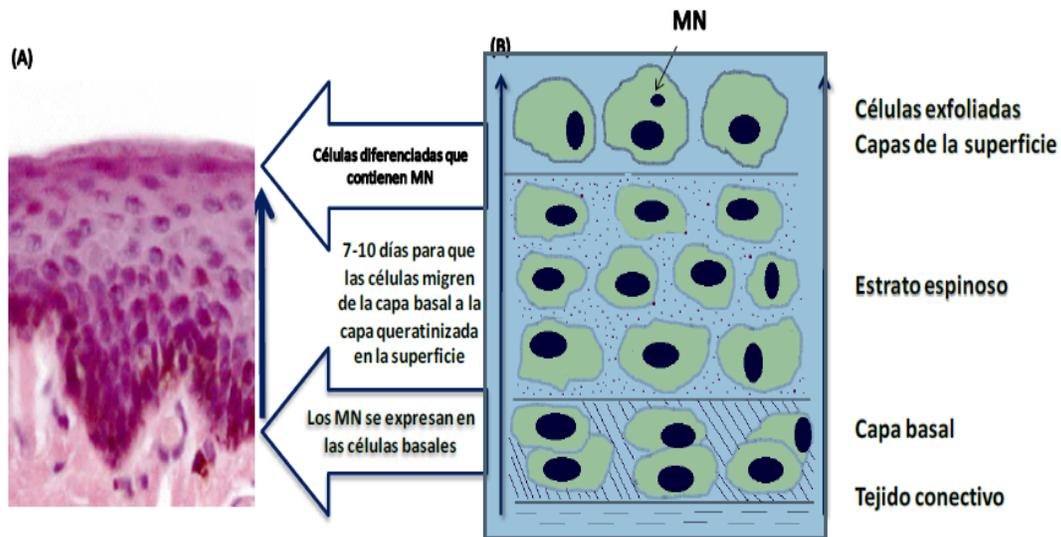


Fig. 5. Estructura y diferenciación del epitelio bucal. A) Fotomicrografía de una sección de mucosa bucal, muestra varias capas de células en el epitelio bucal. Epitelio oral estratificado no queratinizado. En la capa basal se lleva a cabo la división celular, y es donde se origina los MN y anomalías nucleares para luego migrar a la superficie. B) Esquema de mucosa bucal con las capas celulares. Fuente: Torres-Bugarin et al. 2013

La característica proliferativa del epitelio oral, posibilita que la población celular mantenga rápida y constante renovación de tejidos epiteliales. El indicador máximo de formación de MN suele aparecer entre 1 y 3 semanas posteriores a la exposición ante el agente genotóxico; tiempo requerido para que las células migren desde las capas basales hasta la superficie del epitelio, posterior a la exposición al agente, o cese del tratamiento, los valores de MN descienden.⁸

El mecanismo de formación de cada anomalía nuclear de estas células epiteliales aún no está bien establecido y para su identificación, se usan los criterios establecidos por Tolbert⁵² (Fig. 6).

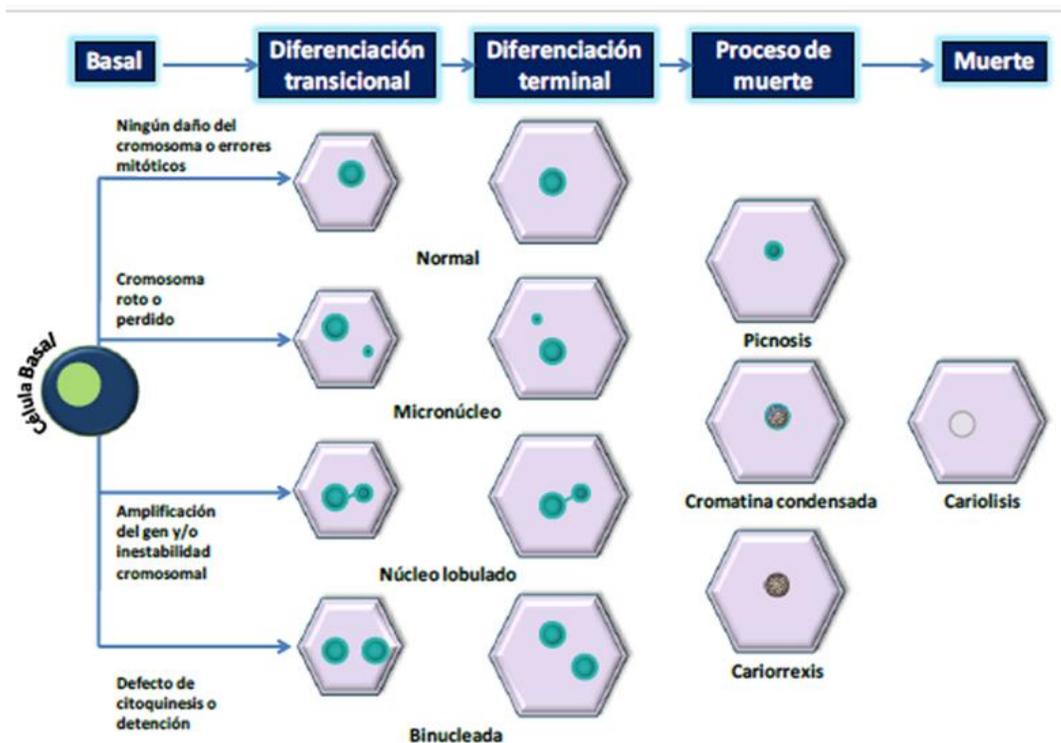


Fig. 6. Modelo citológico de MN bucal. Representación esquemática de varios tipos de células bucales y el mecanismo de su origen. Fuente: Botognesi et al. 2013

e. Características de las anomalías nucleares:

- **Células Normales (CN):** El núcleo se observa redondo u oval, uniformemente teñido, se diferencian de las células basales porque son de mayor tamaño, y el núcleo es más pequeño en relación al citoplasma. (Fig. 7).
- **Célula Micronucleada (CMN):** Presenta un núcleo principal y uno o más estructuras nucleares pequeñas denominadas MN. Un MN es de forma redonda o almendrada y mide entre 1/3 y 1/16 del tamaño del núcleo principal, tiene la misma intensidad de tinción, textura, y plano focal que el núcleo principal. Un MN es un cromosoma completo o un fragmento, que durante la mitosis no logra integrarse a uno de los núcleos de las células hijas (Fig. 7).
- **Núcleo lobulado o prolongación nuclear, Broken eggs (NL-BE).** La característica principal es una fuerte constricción en un extremo del núcleo, sugerente de un incipiente proceso de eliminación de material nuclear por gemación, el lóbulo que se

presenta, tiene las mismas cualidades morfológicas que el núcleo, pero el tamaño es de 1/3 a 1/4 del núcleo, en 1998 Bhattathiri y colaboradores definen este fenómeno como gemaciones de material nuclear muy próximas al núcleo sin una separación clara de éste. Llamándolas como “Nuclear buds” reconociéndolas como anomalías nucleares. Se puede sugerir que los NL no se encuentran asociados a eventos genotóxicos, aneuploidogénicos o clastogénicos, pero probablemente si están asociados a procesos degenerativos en la primera capa de células epiteliales, (estrato germinativo)⁸, (Fig. 7).

- **Célula binucleada (BN):** Son células con dos núcleos, comúnmente estos están muy próximos e inclusive podrían hacer contacto, presenta morfología similar a un núcleo normal, se forman en la división celular tardía, (Fig. 7).

- **Picnosis (PN):** Las células se caracterizan principalmente por un núcleo pequeño, de aproximadamente de 1/3 del núcleo normal, se observa intensamente teñido y con alta densidad de material nuclear. El significado biológico es desconocido, pero se sugiere que estas células son una forma de muerte celular. Se correlaciona con diferenciación y maduración de las células epiteliales (Fig. 7).

- **Cromatina Condensada (CC):** El núcleo se observa intensamente teñido, con un patrón nuclear moteado o estriado, con regiones condensadas o cromatina agregada, es claro que la cromatina se está agregando en algunas áreas del núcleo, y se está perdiendo en otras, algo característico es que la membrana nuclear aparentemente se encuentra íntegra (Fig. 7).

- **Cariorrexis (CR):** Presentan un núcleo con fragmentación nuclear, que se caracteriza porque la membrana nuclear se encuentra fracturada o ausente. El significado biológico no ha sido probado, pero se sugiere que estas células probablemente están pasando por una fase avanzada de apoptosis, (Fig. 7).

- **Cariólisis (CL):** En estas células la característica principal es que, el núcleo está completamente vacío de ADN y por lo tanto estas células no tienen núcleo,

probablemente representen una fase muy avanzada en el proceso de muerte celular. (Fig. 7).

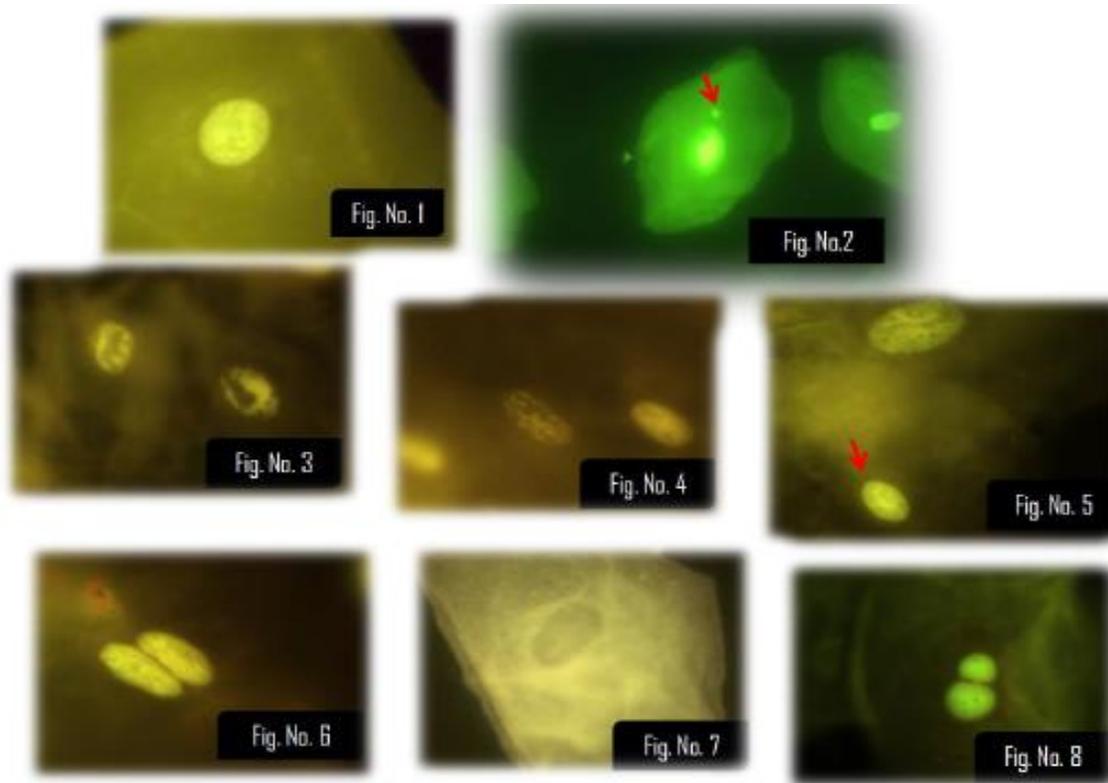


Fig. 7. Identificación de Anormalidades Nucleares Fig. No 1: Célula Normal; Fig. No. 2: Célula micronucleada; Fig. No. 3: Cromatina condensada; Fig. No. 4: Cariorrexis, Fig. No. 5: Pcnosis; Fig. No.6 Binucleada: Fig. No. 7: Cariólisis; Fig. No. 8 Núcleo Lobulado Fuente: Torres-Bugarín et al. 2013

5. Citología exfoliativa

Es un procedimiento simple, mínimamente invasivo, para evaluar las células epiteliales descamadas de las superficies mucosas. Este estudio, también llamado frotis citológico convencional, originalmente fue creado para la detección precoz de células cervicales malignas, sin embargo, se ha usado en el diagnóstico de ciertos tipos de lesiones orales, principalmente patologías por virus y hongos.⁵⁸

En la actualidad, la técnica citológica ha progresado y se han desarrollado nuevas técnicas, como es la citología en base líquida, el instrumento de recolección (cepillo citológico) y la muestra, se transportan y almacenan en un recipiente que contiene un

líquido conservador. Permitiendo una fijación inmediata de las células, preparaciones con abundantes células, dispersas en una monocapa, con fondo claro, esto aumenta la sensibilidad y la calidad, esta técnica ha despertado un renovado interés como herramienta auxiliar en el diagnóstico de lesiones de la mucosa oral.⁵⁸

- a. Tinción de la citología.** Las tinciones, tienen una utilidad fundamental para el diagnóstico específico, una evaluación de la literatura muestra que se utilizan una variedad de tinciones diferentes en los estudios de identificación de MN⁵⁹ desde tinción de hematoxilina-eosina hasta cualquier colorante básico con alta afinidad al ADN, como naranja de acridina, Feulgen, orceína, reactivo de Shiff, DAPI.⁶⁰ Aproximadamente el 30% de los estudios en células epiteliales utilizan tinciones inespecíficas (Giemsa, May-Grünwald-Giemsa, Papanicolaou y con menor frecuencia orceína y hematoxilina y eosina)⁵⁹.

- b. Papanicolaou.** Esta tinción pigmenta el núcleo y citoplasma, usa hematoxilina para teñir el núcleo de color azul oscuro o violeta oscuro, para teñir el citoplasma utiliza conjunto de sustancias que lo colorea en forma diferente según la maduración celular. El frotis citológico se tiñe generalmente con el método de Papanicolaou (PAP).

El uso de la tinción de PAP, ha sido controversial para la identificación de MN, al no ser específica para tinción de ADN, sin embargo, diversos estudios recientes lo han utilizado en la identificación de anormalidades nucleares, apoyando las ventajas que tiene: procesamiento sencillo, más fácil de leer que la tinción May-Grünwald Giemsa (MGG), fácil de transportar en el campo, la fijación con alcohol etílico tiene efecto bactericida, permite la permeabilidad de los tintes, favorece la adhesión celular a la superficie de vidrio, penetra rápidamente en la célula y mantiene la integridad morfológica, el proceso lleva menos tiempo, es más económica, comparado con otras tinciones.⁶¹⁻⁶³

II. Planteamiento del Problema

La prevalencia de lesiones liquenoides asociada a pacientes bajo tratamiento de ortodoncia ha sido poco estudiada, sin embargo, la observación de otros materiales diferentes a la amalgama (principal causante de este tipo de lesiones), como son las resinas, también ha revelado la presencia de lesiones liquenoides, por lo que es necesario continuar con la búsqueda de materiales biocompatibles. Los materiales básicos de ortodoncia, no están exentos de esta condición, teniendo principal interés en las aleaciones metálicas utilizadas durante el tratamiento, ya que, al estar en un entorno dinámico como la cavidad oral, están sujetos a fenómenos de corrosión, esto tiende a proporcionar componentes que generan reacciones biológicas adversas como lo son las lesiones liquenoides.⁶⁴⁻⁶⁵

El ensayo de micronúcleos se ha aplicado para mejorar la comprensión de algunas lesiones orales, como liquen plano, cáncer oral, así como para evaluar la biocompatibilidad de diversos materiales odontológicos⁶⁴. En la actualidad existen pocos estudios *in vivo* de los cambios a nivel nuclear de la mucosa bucal asociados a pacientes bajo tratamiento ortodóncico, y sin embargo es bien conocido que la aparatología metálica, sigue siendo ampliamente utilizado por el área de ortodoncia.

Si los iones tóxicos penetran en los tejidos, pueden alterar de forma reversible o irreversible procesos bioquímicos, provocar diversas lesiones y muerte celular. Como es el caso de tejidos tegumentarios (piel y mucosas) que responden ante distintos factores, causando patología liquenoide. Esta nomenclatura se debe a su aspecto clínico de forma reticular, semejante al liquen plano.¹⁹

Una concentración de Ni de 0,78 ng/ml en las células de la mucosa bucal, posterior a la colocación de aparatos ortodóncicos, refleja una disminución en la viabilidad celular y daño al ADN en estas células.⁶⁵ La literatura en la investigación del cáncer y la toxicología del metal incluye diversos informes del peligro de varios iones metálicos. Ni y Cr, son abundantes componentes de la mayoría de las aleaciones de ortodoncia, estos se clasifican como carcinógenos químicos.⁶⁶ Los metales no son

biodegradables, y su liberación sostenida podría producir toxicidad irreversible, efectos de acumulación en los tejidos. Estos resultados indican pues que las exposiciones a metales contenidos en los aparatos de ortodoncia generan bioacumulación y cambios, quizá irreversibles en las estructuras celulares.⁶⁵

La reciente percepción de los mecanismos celulares y moleculares de toxicidad por metal podría causar cierta preocupación cuando se trata de aparatología ortodóncica, eso se debe a su contacto directo y prolongado con los tejidos orales y su corrosión.⁶⁶

En algunos pacientes de ortodoncia, la alergia ha sido una reacción documentada. Aunque es un problema, la verdadera preocupación debería ser la posible citotoxicidad o, incluso más importante aún, la genotoxicidad de los aparatos de ortodoncia. El daño persistente del ADN puede conducir a mutaciones. En un tejido lábil como la mucosa bucal, la proliferación celular dañada podría causar muchos defectos celulares.⁶⁶ La toxicidad celular también afectará el metabolismo de las células y, a su vez, su función y capacidad de reparación.

Motivo por el cual surge la pregunta de investigación:

¿Existe mayor presencia de anomalías nucleares y lesiones liquenoides en mucosa bucal de pacientes bajo tratamiento ortodóncico con aparatología fija?

III. Justificación

Es importante desarrollar métodos que permitan conocer la frecuencia con que ocurren reacciones liquenoides en la mucosa oral e identificar los materiales que lo producen, prestando atención en otros materiales que no son tan comúnmente estudiados, como son los materiales metálicos usados en ortodoncia, ya que de acuerdo con la mayoría de los estudios parecen mostrar un alto riesgo de potencial cancerígeno en este tipo de lesiones³.

Actualmente la exposición a metales contenidos en la aparatología ortodóncica, constituye un importante tema de investigación. Las aleaciones metálicas, al estar en cavidad oral, siendo este, un medio acuoso, y con constantes cambios, como son modificaciones de pH salival, cambios súbitos de temperatura, flora, etc. puede generar intercambios iónicos de estas aleaciones metálicas con los tejidos orales; promoviendo el desarrollo de reacciones adversas en los tejidos, tales como: bioacumulación, alergia, citotoxicidad, y/o mutagénesis².

Hasta la fecha, se han propuesto una variedad de ensayos en estudios de biomonitoreo, incluidos los que evalúan las aberraciones cromosómicas en metafase, los intercambios de cromátidas hermanas, ensayo cometa y la reactivación de la célula huésped. Sin embargo, estos métodos suelen ser complejos y requieren mucho tiempo, de técnicos altamente calificados para leer e interpretar laminillas con precisión. Por estas razones, se han alentado pruebas simples como la prueba de micronúcleos aplicada a células.

Considerando que el 90% de los cánceres humanos son de origen epitelial este tipo de biomonitoreo puede ser un auxiliar importante para la monitorización del incremento de riesgo a cáncer.⁶⁷

Se ha postulado que la exposición repetida a los citotóxicos puede dar como resultado una lesión celular crónica, proliferación compensatoria celular, hiperplasia y finalmente desarrollo de tumor.⁶⁸

Estudios *in vivo* permiten la evaluación de los efectos de los materiales ortodóncicos metálicos en sus entornos funcionales naturales, al estar directamente en contacto con los tejidos orales, por lo que el uso de citología exfoliativa en células de la mucosa oral parece ser ventajoso. Por dichos motivos es útil realizar una revisión sobre el estado actual del tema, y promover investigaciones que permitan contribuir en el conocimiento de esta temática y sobre todo refiriéndose a estudios *in vivo*.

La importancia de identificar la presencia de las alteraciones cromosómicas, puede contribuir a descubrir efectos tempranos de daño genotóxico, estos daños pueden ser iniciadores de una enfermedad grave, este biomonitorio puede usarse como una herramienta efectiva para la predicción por la exposición a aparatología ortodóncica metálica, ampliando la información que pueda proporcionar una evaluación para el uso de materiales ortodóncicos metálicos en la práctica clínica, teniendo así más información acerca de características de esta población.

IV. Hipótesis

Hipótesis de trabajo

La presencia de anormalidades nucleares y lesiones liquenoides en células de la mucosa oral es mayor en pacientes con aparatología fija ortodóncica.

Hipótesis Nula

La presencia de anormalidades nucleares y lesiones liquenoides en células de la mucosa oral no se modifica en pacientes con aparatología fija ortodóncica.

V. Objetivos

Objetivo General

Determinar la presencia de anormalidades nucleares en células de la mucosa oral en pacientes con aparatología fija ortodóncica, mediante ensayo de micronúcleos y cuantificar la presencia de lesiones liquenoides mediante diagnóstico clínico.

Objetivos Específicos

- Identificar la presencia de micronúcleos y anormalidades nucleares, antes del inicio de un tratamiento de ortodoncia.
- Analizar la presencia de micronúcleos, anormalidades nucleares y lesiones liquenoides en la mucosa oral, a los 25 días, así como a los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento ortodóncico.
- Describir las características de las lesiones liquenoides presentes.

VI. Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Longitudinal – observacional – comparativo.

Tipo de muestreo:

Muestreo no probabilístico, por conveniencia.

Universo: Pacientes de nuevo ingreso de la clínica de ortodoncia de la UAEMex.

Muestra por conveniencia: con 18 pacientes, que reunieron los criterios de inclusión establecidos.

Unidades de observación: laminillas con extendidos celulares, fotografías intraorales y cuestionarios.

➤ Criterios de Inclusión

- Pacientes sin enfermedades sistémicas.
- Pacientes sin tratamiento de ortodoncia previo.
- Sin obturaciones de amalgama, incrustaciones metálicas, prótesis removible o coronas acero cromo.
- Mucosa oral clínicamente sana.
- Pacientes sin exposición ocupacional a los metales.
- Sin alergia conocida a joyas, relojes o fuentes de Ni y cromo.
- Pacientes que no consuman ningún medicamento o suplemento alimenticio.

➤ Criterios de Exclusión

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes menores de edad que accedan participar en el estudio, pero que sus padres no firmen el consentimiento informado o menores de edad que no den el asentimiento informado.
- Pacientes que no reúnan los criterios de inclusión.

➤ Criterios de Eliminación

- Pacientes que abandonen el estudio.
- Extendidos celulares con menos de 1000 células.

Operacionalización de variables

Variable dependiente

- Micronúcleos y anormalidades nucleares.
- Lesiones liquenoides orales.

Variables independientes

- Tiempo de exposición al tratamiento de ortodoncia.
- Edad.
- Sexo.
- Antecedentes patológicos.
- Antecedentes toxicológicos.
- Hábitos higiénico-dentales.
- Hábitos alimenticios.
- Características de las lesiones liquenoides.

En las tablas II y III se muestran las variables dependientes e independientes.

Tabla II. Variables Dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala y Unidad de medición
Micronúcleos	Cuerpos pequeños, extranucleares que aparecen durante el proceso de división celular, identificables mediante microscopía.	Conteo de pequeños núcleos celulares adicionales, fácilmente identificables por microscopía óptica.	Cuantitativa Discreta	De razones 0 – 1000 MN

Anormalidades nucleares	Alteraciones de morfología, tamaño, densidad y distribución de cromatina del núcleo celular.	<p>Célula binucleada: célula que presenta dos núcleos.</p> <p>Núcleo lobulado: el núcleo tiene una constricción en un extremo.</p> <p>Picnosis: célula con núcleo pequeño, intensamente teñido, y alta densidad de material nuclear.</p> <p>Cromatina condensada: el núcleo está intensamente teñido, se observan zonas condensadas de cromatina.</p> <p>Cariorrexis: el núcleo celular se caracteriza por agregación de la cromatina nuclear.</p> <p>Cariólisis: células vacías de ADN, no tienen núcleo.</p>	Cuantitativa Discreta	De razones 0- 1000 AN BN NL PC CC CR CL
Lesiones liquenoides orales	Lesiones que afectan la cavidad oral con etiología identificable.	Lesiones en mucosa bucal relacionadas con factores locales por incompatibilidad de materiales ortodóncicos metálicos.	Cualitativa Dicotómica	Nominal 0=No presenta 1=Si presenta

Tabla III. Variable Independiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala y unidad de medición
Tiempo de exposición al tratamiento de ortodoncia	Tiempo de tratamiento con ortodoncia.	Tiempo al que ha estado en contacto la aparatología metálica con los tejidos orales.	Cualitativa Politómica	Ordinal T0=sin exposición T1= 25 días T2= 3 meses
Edad	Tiempo en años cumplidos del paciente	Años cumplidos.	Cuantitativa Discreta	Absoluta Años cumplidos
Sexo	Rasgos biológicos que definen a un ser humano como hombre o mujer.	Femenino Masculino	Categórica Nominal	Nominal Femenino= 0 Masculino =1
Ocupación	Tipo de trabajo que desempeña el paciente regularmente.	Estudiante Otro	Categórica Nominal	Nominal Estudiante = 0 Otro= 1
Lugar de residencia	Lugar donde habita el paciente de manera habitual.	Urbana Rural	Categórica Nominal	Nominal Urbana= 0 Rural =1
Ocupación de la madre	Tipo de trabajo que realiza la madre del paciente.	Trabajo relacionado con manejo de metales. Otro.	Categórica Nominal	Nominal Trabajo relacionado con manejo de metales =0 Otro =1

Ocupación del padre	Tipo de trabajo que realiza el padre del paciente.	Trabajo relacionado con manejo de metales. Otro	Categórica Nominal	Nominal Trabajo relacionado con manejo de metales = 0 Otro = 1
Hábitos alimenticios				
- Ingesta de medicamentos	Consumo de medicamentos en el último mes.	Ingesta de medicamentos en el último mes antes de la toma de la muestra.	Categórica Nominal	Nominal No =0 Si= 1
-Ingesta de vitaminas o suplementos alimenticios	Ingesta de multivitaminicos	Ingesta de vitaminas o suplementos en el último mes antes de la toma de la muestra.	Categórica Nominal	Nominal No =0 Si= 1
Antecedentes patológicos				
-Enfermedad sistémica actual	Diagnóstico médico de alguna enfermedad sistémica.	Padecimiento actual de alguna enfermedad sistémica.	Categórica Nominal	Nominal No =0 Si= 1
- Antecedentes de cáncer	Problemas hereditarios de cáncer.	Conocimiento de algún familiar directo con diagnóstico de cáncer.	Categórica Nominal	Nominal No =0 Si= 1

Antecedentes toxicológicos - Exposición a los metales	Contacto con metales por largo tiempo.	Exposición a metales o trabajos derivados de uso de metales.	Categórica Nominal	Nominal No =0 Si= 1
	Reacción sistémica por contacto con metales.	Alergia a joyas de fantasía, bisutería, metales.	Categórica Nominal	Nominal No =0 Si= 1
- Alergia conocida a metales	Ingesta de tabaco mediante el consumo de cigarrillos.	Ingesta de tabaco mediante el consumo de cigarrillos actualmente.	Categórica Nominal	Nominal No =0 Si= 1
	Persona que no fuma pero está sometida al humo del tabaco de las personas que fuman en su entorno.	Paciente que no fuma pero las personas con las que convive si fuman en convivencia con él.	Categórica Nominal	Nominal No =0 Si= 1
- Consumo de tabaco	Ingesta de bebidas alcohólicas.	Ingesta de alcohol mediante el consumo de bebidas alcohólicas actualmente.	Categórica Nominal	Nominal No = 0 Si= 1
- Fumador pasivo	Características de las lesiones liquenoides			
- Forma	Forma clínica de las lesiones liquenoides	Reticular	Categórica	Nominal Sin lesión = 0 Reticular = 1 Placa= 2
		Placa	Nominal	

- Localización	Lugar donde se localiza la lesión	Mucosa interna de carrillo derecho	Categoría	Sin lesión = 0
		Mucosa interna de carrillo izquierdo	Nominal	Mucosa interna de carrillo derecho = 1
		Mucosa interna de labio superior		Mucosa interna de carrillo izquierdo = 2
		Mucosa interna de labio inferior.		Ambos carrillos=3
- Núm. de lesiones	Cantidad de lesiones presentes en el mismo paciente	Única	Cuantitativa	Absoluta
		Dos	Discreta	Sin lesión = 0
		Tres		Única= 1
		Cuatro o más		Dos= 2 Tres= 3 Cuatro o más =4
- Tamaño	Longitud de la lesión en milímetros	Menos de 5 mm	Cualitativa	Nominal
		Entre 5 y 10 mm	Nominal	Sin lesión= 0
		Más de 10 mm		Menos de 5 mm=1 Entre 5 y 10 mm=2 Más de 10 mm=3
- Superficie	Descripción de la superficie de la lesión	Rugosa	Cualitativa	Nominal
		Plana	Nominal	Sin lesión = 0
		Ulcerada		Rugosa = 1 Plana = 2

Material

- Bata de algodón
- 3.8 lts de agua purificada
- 54 vasos desechables de plástico núm. 1 marca Bosco
- 2 cajas de guantes de nitrilo chicos marca Ambiderm
- 1 caja de Cubrebocas Ambiderm
- 1 paquete con 200 gasas de tela no tejida, medida 5 x 5 cms. marca Grupreysa.
- 60 porta objetos marca Corning Frosted border 2947C
- 60 Cubreobjetos marca Corning 22 x 30 mm
- Plumón permanente
- Solución PreservCyt ThinPrep
- Estufa bacteriológica
- Lápiz con punta de diamante
- Caja transportadora de porta objetos
- Canastilla para portaobjetos
- Vortex
- Centrifuga
- Pipetas de transferencias 3 ml
- Tubos falcón 15 ml
- Tren de tinción
- Solución gradiente SG-1000
- Solución de adherencia celular ADS-10
- Etanol de 96°
- Hematoxilina
- OG-6
- Etanol absoluto
- Xilol
- 60 Frascos de 6 ml
- 60 Cepillos citológicos estériles
- Microscopio óptico Olympus Bx41
- Cámara AxioCam cc 1
- Aceite de inmersión
- Espejos Intraorales 6b Invent Germany
- Retractores de carrillos plásticos 6b Invent Germany
- Programa estadístico STATA versión 11. INC (Chicago US)

- **Metodología de exploración**

Se realizó una revisión dental y se seleccionaron a los candidatos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se impartió una plática informativa sobre la importancia, metodología del estudio, los participantes incluidos en este estudio y sus tutores firmaron el consentimiento informado y asentimiento informado, (Anexo 1 y 2). Se aplicó un cuestionario para registrar ficha de identificación, hábitos higiénico-dentales, hábitos alimenticios, antecedentes patológicos y antecedentes toxicológicos. (Anexo 3).

- **Procedimiento de citología exfoliativa**

Toma de muestras de células epiteliales exfoliadas de mucosa bucal: Se solicitó a cada participante realizar un enjuague bucal con agua purificada aproximadamente 30 segundos, con la finalidad de eliminar restos de comida que pudieran dificultar la lectura de las laminillas. Posteriormente con un marcador permanente se rotuló el recipiente que contenía el vial con el folio correspondiente y la fecha, posteriormente con el cepillo citológico se realizó un gentil raspado de la mucosa vestibular del paciente con movimientos circulares, se introdujo el cepillo en la solución vial, y se cerró herméticamente. Estos fueron almacenados en refrigeración a 4°C hasta su procesamiento; en una bitácora de laboratorio se registró cada código de los pacientes.

En los casos que se diagnosticó la presencia de lesiones liquenoides, se realizó la toma de fotografías intraorales del sitio de la lesión y se registró la descripción de éstas, en el formato correspondiente. (Anexo 4).

- **Procedimiento de laboratorio**

- Preparación de las muestras**

1. Identificar los tubos que contienen la muestra.
2. Identificar las laminillas con el folio correspondiente a cada muestra.

3. En un tubo falcón de 15 ml previamente identificado con el folio correspondiente, se adicionó 3 ml de solución de gradiente.
4. Vortexear la muestra 30 segundos con el fin de separar las células del cepillo citológico y hacer una muestra homogénea.
5. Adicionar 3ml de muestra al tubo falcón.
6. Centrifugar por 5 min a 2000 rpm.
7. Colocar 1 gota de solución de adherencia celular a la laminilla y extenderlo de manera uniforme con otra laminilla.
10. Una vez terminada la centrifugación, decantar el sobrenadante.
11. Resuspender el pelet con 3 ml de agua destilada de forma manual o utilizando vortex.
12. Adicionar 2 ml de muestra en la laminilla, y dejar sedimentar de 4 a 5 min.
13. Retirar el sobrenadante cuidadosamente apoyándose de un costado.
14. Adicionar etanol de 96° 1-2 min.
- 15, Retirar el exceso de alcohol cuidadosamente apoyándose de un costado.
16. Lavar la laminilla dejando caer suavemente etanol de 96°.
17. Colocar en una canastilla las laminillas y dejar en alcohol de 96° para su posterior tinción.

- **Tinción de las muestras**

Las muestras se tiñeron con Papanicolaou, con el tren de tinción como se describe en seguida:

1. Realizar lavado de las laminillas con agua corriente.
2. Sumergir la canastilla con las laminillas en hematoxilina 1 min.
3. Lavar con agua corriente el exceso de hematoxilina.
4. Realizar un lavado en etanol de 96°.
5. Sumergir en OG-6 durante 30 seg.
6. Realizar lavados con etanol al 96° para retirar el exceso.
7. Colocar en EA-50 durante 10 seg.

8. Realizar lavados con etanol al 96° para retirar el exceso.
9. Realizar un lavado con alcohol absoluto.
10. Realizar un lavado final con xilol.
11. Colocar resina.
12. Colocar un cubreobjetos.

- **Análisis de las laminillas**

Bajo el microscopio óptico (Microscopio óptico Olympus Bx41, objetivo 100 X) se contabilizaron 1000 células por paciente, registrando en una base de datos las células con algún tipo de anormalidad nuclear (AN), considerando los criterios establecidos por Tolbert (Anexo 4).

- **Tiempos de muestreo**

Las muestras se tomaron antes de iniciar el tratamiento ortodóncico como medida basal (T0), a los 25 días (T1) y 3 meses posteriores de haber iniciado el tratamiento ortodóncico (T2).

- **Implicaciones Bioéticas**

Este proyecto fue aprobado con número de registro 2019-007 por el Comité de Ética en Investigación del Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología, de la Universidad Autónoma del Estado de México.

El presente estudio consideró los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (64^a Asamblea General de octubre de 2013). Este documento, en su artículo 7 establece que “la investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales”. La donación de células muertas de la capa superficial de la mucosa bucal de mucosa bucal no representa daño alguno para los sujetos participantes, pues es un

procedimiento sencillo, mínimamente invasivo, indoloro y bien aceptada por los pacientes.

Se protegió a los participantes de la investigación, velando por su integridad, salud, intimidad y dignidad, resguardando su información personal en calidad de confidencialidad, con apego al Artículo 9.

En todos los casos, la participación fue voluntaria y cada participante recibió la información adecuada acerca del proyecto de investigación, se dio la explicación acerca de en qué consistía la participación en el mismo, de acuerdo al Artículo 26. Se resolvieron todas las dudas por el investigador hasta asegurar el completo entendimiento de toda la información.

De igual forma se consideró que se cumplieran todas las normativas vigentes en México, destacando las estipulaciones del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud.

Considerando el Artículo 17, la presente investigación se contempla “con riesgo mínimo”, porque involucra la obtención de células muertas de la mucosa bucal que se encuentran en la capa epitelial superficial y que exfolian de manera natural periódicamente. El paciente y dos testigos firmaron un escrito de consentimiento informado, que reúne los requisitos enunciados en el Artículo 22. En casos de pacientes menores de edad, conforme a lo establecido en el Artículo 37, firmaron el asentimiento informado, así como su representante legal o tutor y dos testigos firmaron el consentimiento informado que reúne los requisitos establecidos en el Artículo 22.

Siempre se cuidó la integridad de los investigadores, cumpliendo con las medidas adecuadas de seguridad en clínica y el laboratorio. De igual forma se siguieron las normas de acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de

investigación para la salud título cuarto, de la bioseguridad de las investigaciones capítulo I, de la investigación con microorganismos patógenos o material biológico que pueda contenerlos, descrito en los artículos 75 y 77.

6.8 Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos para verificar la distribución de cada variable. Todos los análisis se realizaron con el software SPSS v20 Inc (Chicago, USA). Como el estudio es observacional, se evaluó la distribución de edad y sexo de la población. Se reportan datos descriptivos de porcentaje de frecuencia de lesiones liquenoides en T1 y T2, de igual forma con cada una de las características de dichas lesiones

Se aplicó la prueba de normalidad de Shapiro Wilk para la estadística analítica, la cual arrojó una curva asimétrica, por lo que se aplicaron pruebas no paramétricas. Los recuentos de MN y AN se expresan como media y se informan como el número de ocurrencias por 1000 células. Las comparaciones entre valores en T0 y T1, entre T1 y T2, y entre T0 y T2 se realizaron mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon. Para analizar las diferencias entre género se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney, la relación entre los grupos de edad y AN en los diferentes tiempos del muestreo se empleó la prueba de Kruskal Wallis. Así como también se analizaron factores de variabilidad mediante la prueba Chi-2 y para analizar los factores de variabilidad fue mediante la prueba Chi2.

B. Resumen/ Abstract

Objetivo: Determinar la presencia de anormalidades nucleares en células de la mucosa oral en pacientes con aparatología fija ortodóncica, mediante ensayo de micronúcleos y cuantificar la presencia de lesiones liquenoides mediante diagnóstico clínico. **Materiales y métodos:** Estudio comparativo, observacional-longitudinal. Se incluyeron 18 pacientes entre 10 y 29 años de edad, de nuevo ingreso para tratamiento de ortodoncia con aparatología fija metálica cromo-cobalto, de la clínica de ortodoncia de la Facultad de Odontología UAEMex, que cumplieron con los criterios de inclusión. Por paciente se recolectaron 3 muestras citológicas de mucosa bucal, la primera, previo a la colocación de la aparatología (T0), los dos restantes, posterior a la colocación de estos [25 días (T1) y 90 días (T2)], en estos mismos lapsos de tiempo se registró la presencia de lesiones liquenoides mediante exploración clínica, con una tabla de registro se describió las características de estas lesiones. Las muestras se tiñeron con Papanicolaou, se analizaron bajo el microscopio para contabilizar 1000 células y estimar la frecuencia de las diferentes anormalidades nucleares. Se aplicaron las pruebas de U de Mann-Whitney, Wilcoxon, Kruskal-Wallis, Chi 2. **Resultados:** El análisis mostró mayor frecuencia ($p < 0.05$) en los biomarcadores de Inestabilidad genómica (Micronúcleos y Núcleo-lobulado) y muerte celular (Cromatina-condensada, Cariorrexis y Cariólisis) en los días posteriores a la aplicación de los aparatos. Las mujeres y el grupo de mayor edad, presentaron mayor frecuencia de CMN. La presencia de lesiones liquenoides aumentó de 56% en T1 a 89% en T2. **Conclusiones:** La hipótesis de trabajo fue aceptada, la presencia de anormalidades nucleares y lesiones liquenoides en células de la mucosa oral es mayor en pacientes con aparatología fija ortodóncica.

C. Resultados adicionales

Lesiones liquenoides

Se incluyeron 18 pacientes entre 10 y 29 años de edad, de nuevo ingreso para tratamiento de ortodoncia con aparatología fija metálica cromo-cobalto, de la clínica de ortodoncia de la Facultad de Odontología UAEMex, 6 fueron hombres y 12 mujeres, en la revisión basal las mucosas se presentaron clínicamente sanas, como parte de los criterios de inclusión.

Las lesiones fueron diagnosticadas clínicamente como áreas blanquecinas en zonas de carrillos con relación topográfica al agente causal, siendo sugestivas de lesiones liquenoides orales. Estas tuvieron presencia de 56% (n=10) a los 25 días de tratamiento (T1), de los cuales 7 casos fueron mujeres y 3 hombres; estas lesiones aumentaron a 89% (n=16) a los 3 meses de tratamiento (T2), 11 mujeres y 5 hombres, como se observa en la **Figura 8**, representa un aumento de las lesiones conforme el paso del tiempo.

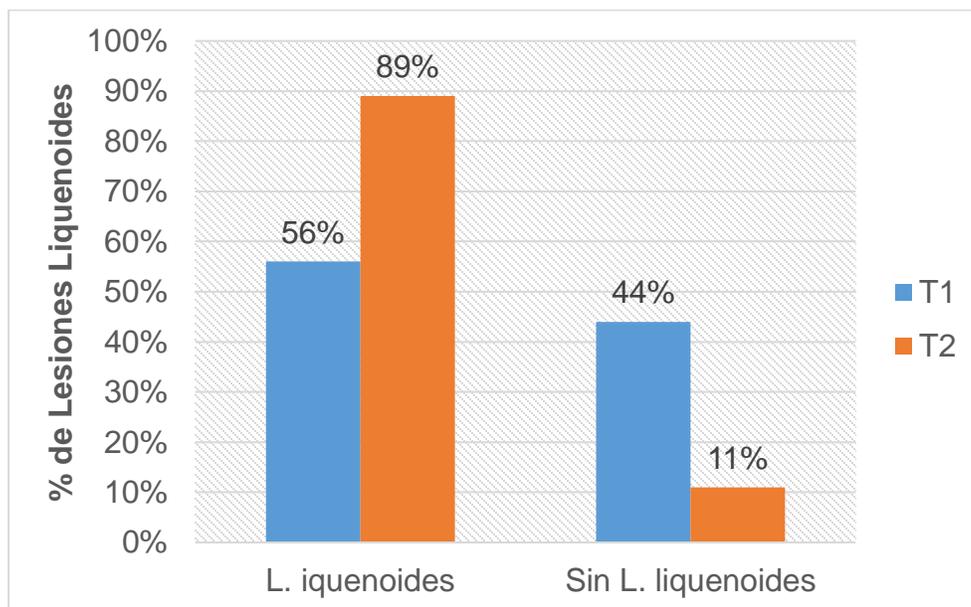


Fig. 8 Lesiones liquenoides en diferentes tiempos del tratamiento ortodóncico

En la **Figura 9** se observa la frecuencia de lesiones liquenoides de acuerdo con el sexo, en los diferentes tiempos de tratamiento ortodóncico, se destaca que hubo mayor presencia de estas lesiones en mujeres que en hombres, y aumentó conforme al paso del tiempo, de T1 (25 días) a T2 (3 Meses).

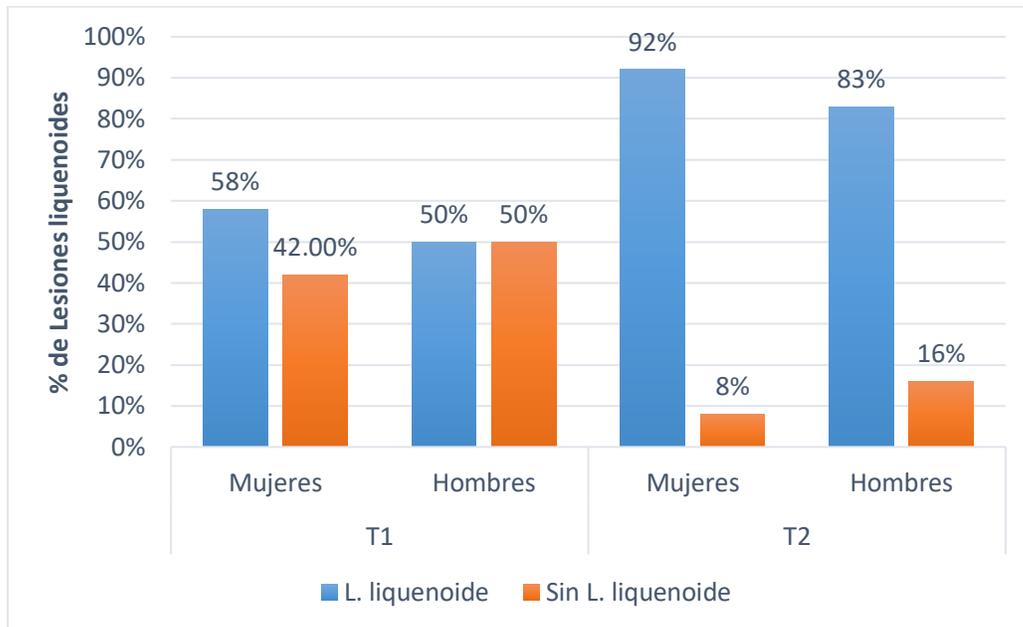


Fig. 9 Frecuencia de lesiones liquenoides por sexo en diferentes tiempos del tratamiento ortodóncico

También se analizó la presencia de estas lesiones por grupos de edad en los diferentes tiempos del tratamiento (**Figura 10**), en los grupos de 10 a 13 años y 14 a 17 años, la presencia de lesiones aumentó a los 3 meses de tratamiento ortodóncico (T2) y el grupo de 18 a 29 años fue el de mayor presencia en ambos tiempos T1 y T2.

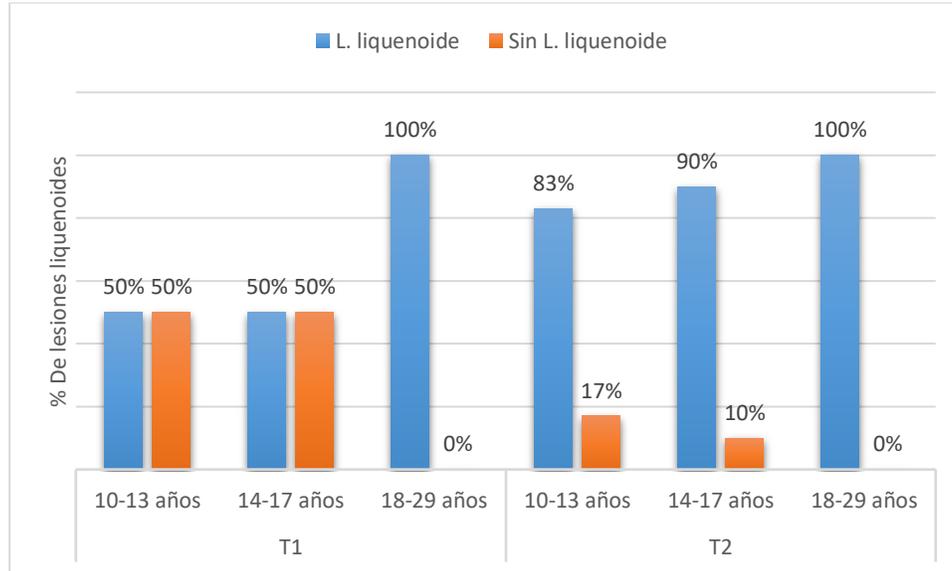


Fig. 10 Frecuencia de lesiones liquenoides por edad en diferentes tiempos del tratamiento ortodóncico

Las características clínicas de las lesiones liquenoides a los 25 días de mayor presencia fueron: lesiones únicas (n=7), forma reticular (n=7), superficie plana (n=4) y superficie rugosa (n=4), localización carrillo izquierdo (n=6), tamaño menos de 5 mm (n=7). A los 3 meses las características clínicas de mayor prevalencia de estas lesiones fueron: número de lesiones: dos (n=8), forma de placa (n=11), superficie rugosa (n=9), en ambos carrillos (n=9), tamaño menos de 5 mm (n=8) (**Figura 11**).

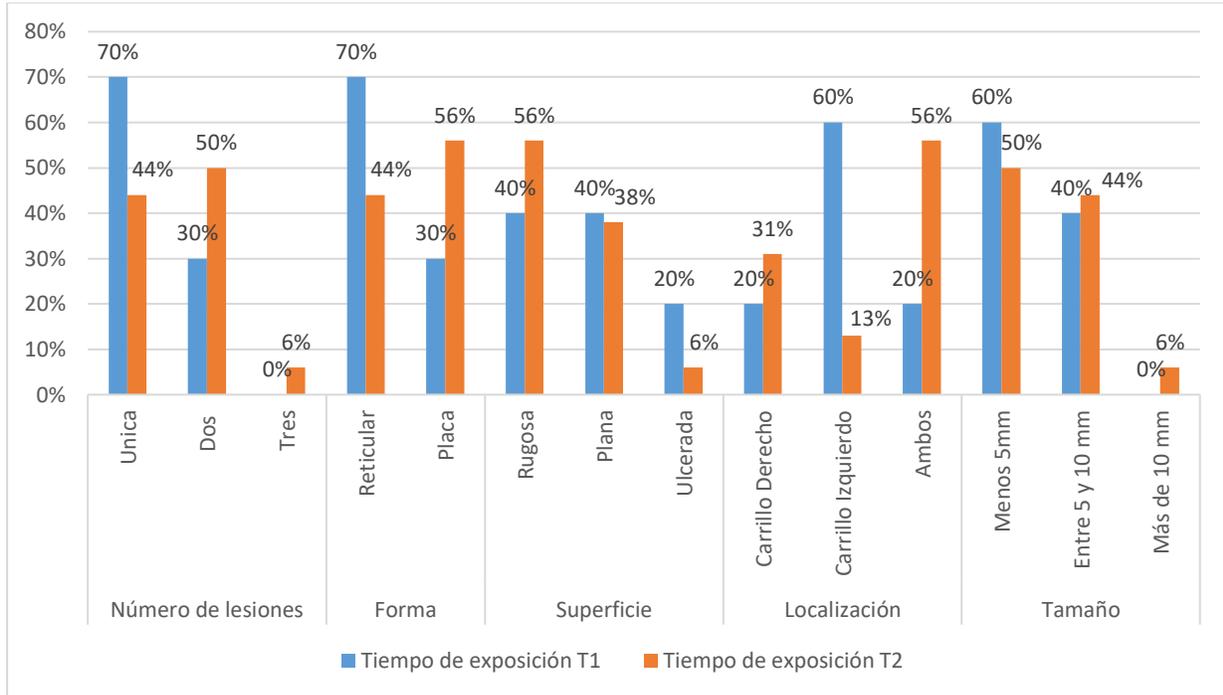


Fig. 11 Características clínicas de lesiones liquenoides en pacientes bajo tratamiento ortodóncico en diferentes tiempos del tratamiento ortodóncico

VIII. Discusión

Los cambios en la mucosa oral, relacionados con la aparatología ortodóncica, están relacionados principalmente por 3 causantes: traumáticas, reactivas o infecciosas. Es común asociar la presencia de erosión, queratosis friccional y úlceras en la mucosa oral por la presencia de brackets y arcos ortodóncicos.

Los hallazgos a nivel clínico o macroscópico en este estudio, mostraron cambios en la mucosa de los carrillos, por la presencia sugestiva de lesiones liquenoides, que se consideran por hipersensibilidad, en este estudio, estas lesiones representan una reacción de respuesta a agentes extrínsecos identificados que es la aparatología ortodóncica metálica, estos hallazgos tienen concordancia con los reportados por Celis⁶⁹ 2019 que considera que los irritantes locales utilizados en ortodoncia se consideran factores desencadenantes de lesiones en estos pacientes.

Una limitante acerca de los criterios de diagnóstico clínico de las lesiones liquenoides en pacientes bajo tratamiento ortodóncico, pueden ser que los brackets están asociados con la presencia de erosión o queratosis causada por fricción en las membranas de las mucosas correspondientes, por lo que una de las mayores limitantes en el diagnóstico clínico es el diagnóstico diferencial con queratosis friccional.

Sin embargo, cabe resaltar que en el presente estudio se describen las características clínicas de las lesiones encontradas (número de lesiones, forma, superficie, localización, tamaño) en los dos tiempos estudiados, lo que podría ser un punto de referencia comparativa con futuras investigaciones. En el presente estudio hubo diferencia en las características de las lesiones a los 25 días y 3 meses, esto coincide con lo reportado por Montebugnoli⁷⁰ quien reporta que las características clínicas de las lesiones liquenoides pueden variar espontáneamente con el tiempo, como

resultado de cambios de los factores incitantes, y principalmente como respuesta a los mecanismos de defensa del huésped.

En el presente estudio se observó aumento en la presencia de estas lesiones conforme el paso del tiempo, de 56% a 89%, considerando como agente causal la naturaleza metálica de la aparatología fija ortodóncica y el contacto constante con las mucosas, sería de gran aportación monitorear el comportamiento de estas lesiones por mayor tiempo de seguimiento, e inclusive valorar a las mucosas posterior al retiro de la aparatología ortodóncica; como lo han hecho otros autores al retirar restauraciones metálicas causantes de lesiones liquenoides, como lo reporta Karatasil⁷¹ en la curación de lesiones liquenoides orales después del reemplazo de restauraciones de amalgama dental.

Debido a que, en la revisión de la literatura no se encontró reportes de prevalencia de estas lesiones en pacientes bajo tratamiento ortodóncico, y aunque este tipo de lesiones generalmente está más relacionado con material metálico, la literatura reporta que estas lesiones pueden generarse por otros materiales; sería igualmente relevante estudiar la prevalencia de lesiones liquenoides en pacientes con aparatología ortodóncica estética, como opción probable para evitar la aparición de estas lesiones y también, tener un punto de referencia de las características clínicas, para un diagnóstico diferencial con la queratosis friccional en este tipo de pacientes.

Considerando la alta prevalencia de lesiones liquenoides en el grupo de estudio, sería enriquecedor considerar las características de la población, las mujeres se vieron mayormente afectadas y el grupo de mayor edad de 18 a 29 años fue el más afectado, coincidiendo con los reportes de Matesanz⁷² que reporta mayor incidencia de estas lesiones en el sexo femenino y en personas de edad media, lo cual podría verse influenciado por hábitos, cambios hormonales y estilos de vida²⁷.

Para investigaciones futuras, se podría considerar valorar el impacto de la relación topográfica de estas lesiones, la tasa de curación de estas y contribuir al reporte de los materiales evaluados que provocan estas lesiones.

Sin embargo, nuestro estudio fue limitado por el número de pacientes incluidos, por lo que se sugiere ampliar la población de estudio, muchas veces estas lesiones pueden llegar a ser identificadas hasta por los mismos pacientes bajo tratamiento ortodóncico, pero pueden ser confundidos con molestias de adaptación a los brackets, y lo más importante pasan desapercibidos o sin relevancia por los clínicos, ampliar la información del tema, sería una referencia para los dentistas al encontrar casos similares.

Por otro lado, los estudios *in vivo* parecen ventajosos porque permiten la evaluación de los efectos de los aparatos de ortodoncia fijos en sus ambientes funcionales naturales, pero no están exentos de defectos por las variaciones biológicas de cada paciente que afecta la estandarización del estudio⁶⁶.

IX. Conclusiones

La hipótesis de trabajo fue aceptada, la presencia de anomalías nucleares y lesiones liquenoides en células de la mucosa oral es mayor en pacientes con aparatología fija ortodóncica.

Se concluye que la frecuencia de anomalías nucleares fue variable, de manera general, aumentó conforme el paso del tiempo, sin embargo, considerando como marcador principal de genotoxicidad los MN, este aumento no causó efectos genotóxicos, independientemente del tiempo de tratamiento.

De acuerdo a la presencia clínica de reacciones liquenoides en los pacientes con tratamiento ortodóncico, se sugiere la relación topográfica de reacciones de contacto liquenoides con la presencia de material ortodóncico metálico.

X. Referencias Bibliográficas

1. Mallo L, Díaz C. Alergia de contacto intraoral a los materiales de uso odontoestomatológico. Una revisión crítica. *Med Oral*. 2003; 8(5): 334-47.
2. Thornhill M, Xiao-Jun Xu VS, Barreto W, High AS, Odell EW, Speight P, Farthing PM. The role of histopathological characteristics in distinguishing amalgam-associated oral lichenoid reactions and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2006; 35(4): 233-40.
3. Sánchez M, Ros I, Camacho F, et al. A novel application of the buccal micronucleus cytome assay in oral lichen planus: A pilot study. *Arch Oral Biol*. 2011; 56(10):1148-53.
4. Iarmarcovai G, Bonassi S, Botta A, Baan R, Orsiere T. Genetic polymorphisms and micronucleus formation: A review of the literature. *Mutat Res*. 2008; 658(3): 215-33.
5. Ceretti E, Feretti D, Viola G, Zerbini I, Limina R. Dna damage in buccal mucosa cells of pre-school children exposed to high levels of urban air pollutants. *Plos One*. 2014; 9(5): e96524. doi:10.1371/journal.pone.0096524
6. Bloching M, Reich W, Schubert J, Grummt T, et al. Micronucleus rate of buccal mucosal epithelial cells in relation to oral hygiene and dental factors. *Oral Oncol*. 2008; 44(3): 220-6.
7. Buajeeb W, Kraivaphan P, Amornchat C, Triratana T. Frequency of micronucleated exfoliated cells in oral lichen planus. *Mutat Res*. 2007 5;627(2):191-6.
8. Torres-Bugarín, O, Ramos-Ibarra M. Utility micronucleus test and nuclear abnormalities in exfoliated cells of oral mucosa in the evaluation of genotoxic and cytotoxic damage. *Int J Morphol*. 2013; 31(2): 650-57.
9. Agaoglu G, Arun T, Izgu B, Yarat A. Nickel and chromium levels in the saliva and serum of patients with fixed orthodontics appliances. *Angle Orthod*. 2001; 71(5): 375-9.

10. Arndt M, Bruck A, Scully T, Jager A, Bourauel C. Nickel ion release from orthodontic NiTi wires under simulation of realistic in-situ conditions. *J Mater Sci.* 2005; 40(14): 3659-67.
11. Amini F, Farahani A, Jafari A, Rabbani M. In vivo study of metal content of oral mucosa cells in patients with and without fixed orthodontic appliances. *Orthod Craniofac Res.* 2008; 11(1): 51-6.
12. Wataha J. Biocompatibility of dental casting alloys: a review. *J Prosthet Dent.* 2000; 83(2): 223-34.
13. Taira M, Toguchi M, Hamada Y, Okazaki M, Takahashi J, Ito R, et al. Studies on cytotoxicity of nickel ions using C3H10T1/2 fibroblast cells. *J Oral Rehab.* 2000; 27(12): 1068-72.
14. Trombetta D, Mondello M, Cimino F, Cristani M, Pergolizzi S, Saija A. Toxic effect of nickel in an

in vitro model of human oral epithelium. *Toxicol Lett.* 2005; 159(3): 219-25.
15. Wataha J, Lockwood P, Schedle A, Noda M, Bouillaguet S. Ag, Cu, Hg, and Ni ions alter the metabolism of human monocytes during extended low-dose exposures. *J Oral Rehab.* 2002; 29(2): 133-9.
16. Pizzoferrato A, Cenni E, Ciapetti G, Granchi D, Savarino L, Stea S. Inflammatory response to metals and ceramics. *Integrated biomaterials science.* New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers; 2002.
17. Lu X, Bao X, Huang Y, et al. Mechanisms of cytotoxicity of nickel ions based on gene expression profiles. *Biomaterials.* 2009; 30(2): 141-8.
18. Issa A, Duxbury J, Macfarlane T, Brunton P. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *Br Dent J.* 2005; 6(198): 361-66.

19. Chimenos E, Larred N, Sueli M, López J. Oral manifestations of systemic toxicity: lichenoid diseases. *Piel*. 2015; 30(10): 644-49.
20. Cobos MJ, Martínez A, et al. Lesiones liquenoides orales de contacto a materiales dentales, una revisión de la literatura. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 5(14): 279-85.
21. Matesanz-Pérez P., Bascones-Martínez A.. Liquen plano: Revisión de la literatura actual. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2009 Abr [citado 2021 Ene 03]; 25(2): 99-114. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852009000200005&lng=es.
22. Galvão V, Pessoa L, González A, Consolaro A, Reacción Liquenoide en mucosa bucal asociada a restauración de amalgama - Reporte de caso clínico. *Acta Odontol Venez*. 2012; 50(2).
23. Bernardes V, Batista J, Garcia G, Aguiar M, Souto R, Mesquista R. Lesão liquenóide oral relacionada ao amálgama. *An Bras Dermatol*. 2007; 82(6): 549-52.
24. Cobos J, Martínez A, Gallardo I, et al. Lesiones liquenoides orales asociadas a metales presentes en una prótesis parcial removible tipo esquelético: a propósito de un caso. *Dentum*. 2009; 9(1): 19-23.
25. Upadhyay R, Carnelio S, Shenoy R, Gyawali P, Mukherjee M. Oxidative stress and antioxidant defense in oral lichen planus and oral lichenoid reaction. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010; 70(4): 225–8.
26. Hiremath S, Kale A, Charantimath S. Oral lichenoid lesions: Clinico-pathological mimicry and its diagnostic implications. *Indian J Dent Res*. 2011; 22(6): 827–34.
27. Sumairi B, Satish K, Roshna B. Orla lichen planus, reactions, etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *Eur J Oral Sci*. 2007; 49(2): 89-106.

28. Gómez F, Campos M. Introducción al estudio de la histología y la embriología bucodental. En: Alcocer A, Editorial médica panamericana. *Histología Bucal*. 2ª ed. Madrid; 2002. p. 1-18.
29. Squier C, Kremer J. Biology of oral mucosa and esophagus. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001; (29): 7-15.
30. Bagci E, Vodovotz Y, Billiar T, Ermentrout G, Bahar I. Bistability in apoptosis: roles of bax, bcl-2 and mitochondrial permeability transition pores. *Biophys J*. 2006; 90(5): 1546-59.
31. Gómez F, Campos M. Cavity Bucal. En: Alcocer A, Editorial médica panamericana. *Histología Bucal*. 2ª ed. Madrid; 2002. p. 111-50.
32. Kapila S, Sachdeva R. Mechanical properties and clinical applications of orthodontic wires. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1989; 96(2):100–09.
33. Torres O, Zavala M, Nava A, Flores A, Ramos M. Potential uses, limitations, and basic procedures of micronuclei and nuclear abnormalities in buccal cells. *Dis Markers* [Internet]. 2014; [citado 11 ago 2018] 13 pag. 956835. doi: 10.1155/2014/956835.
34. Barrett R, Bishara S, Quinn J. Biodegradation of orthodontic appliances. Part 1. Biodegradation of nickel and chromium in vitro. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1993; 103(1):8–14.
35. Park H, Shearer T. In vitro release of nickel and chromium from simulated orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1983; 84(2):156–59.
36. Barrett R, Bishara S, Selim M. Biodegradation of orthodontic appliances. Part 2. Changes in blood level of nickel. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1993; 103(2):115–19.
37. Huma D, Sreedevi D, Prachi G, Nickel release from stainless steel and nickel titanium archwires An in vitro study. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2016; 6(3):213-18.

38. Ousehal L, Lazrak L. Change in nickel levels in the saliva of patients with fixed orthodontic appliances. *Int Orthod*. 2012; 10(2):190-7.
39. EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. *EFSA Journal* 2015; 13(2):4002, 202 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4002.
40. Geurtsen W. Biocompatibility of dental casting alloys. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002; 13(1):71-84.
41. Leite L, Bell R. Adverse hypersensitivity reactions in orthodontics. *Semin Orthod*. 2004; 10(4):240-43.
42. Iarmarcovai G, Sari I, Chaspoul F, et al. Risk assessment of welders using analysis of eight metals by ICP-MS in blood and urine and DNA damage evaluation by the comet and micronucleus assays; influence of XRCC1 and XRCC3 polymorphisms. *Mutagenesis*. 2015; 20(6):425-32.
43. Faccioni, F. et al. In vivo study on metal release from fixed orthodontic appliances and DNA damage in oral mucosa cells. *Am. J Orthod. Dentofacial Orthop*. 2003; 124(6):687-693.
44. Schuster, G. et al. Allergies induced by orthodontic alloys: incidence and impact on treatment. Results of a survey in private orthodontic offices in the Federal State of Hesse, Germany. *J Orofac. Orthop*. 2004; 65(1):48-59.
45. Prieto G, Cortés A, Gaytan O, Ceruelo H, Vazquez A. Pesticides: classification, uses and toxicity. Measures of exposure and genotoxic risks. *J Res Environ Sci Toxicol*. 2012; 11(1):279-93.
46. Silbergeld E. *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo Toxicología*. Madrid: Organización Internacional del Trabajo; 1998.

47. Cejudo E, Meza M, Balderas C, Mondaca H, et al. Exposición a plaguicidas organoclorados en niños indígenas de Potam, Sonora, México. *Ra Xim hai*. 2012; 2(8):121-27.
48. Sisman T, Türkez H. Toxicologic evaluation of imazalil with particular reference to genotoxic and teratogenic potentials. *Toxicol Ind Health*. 2010; 26(10):641-48.
49. Aiassa D, Mañas F, Bosch B, Gentile N, Bernardi N, Gorla N. Biomarcadores de daño genético en poblaciones humanas expuestas a plaguicidas. *Acta Biol Colomb*. 2012; 17(3):485-509.
50. Silins I, Högberg J. Combined toxic exposures and human health: biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health*. 2011; 8(3):629-47.
51. Van F, Lison D, Kirsch M. Comparative evaluation of the in vitro micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis assay for the detection of DNA damaging agents: genotoxic effects of cobalt powder, tungsten carbide and cobalt, tungsten carbide. *Mutat Res*. 1997; 392(1-2):31-43.
52. Holland N, Bolognesi C, Kirsch M, Bonassi S, et al. The micronucleus assay in human 125 buccal cells as tool biomonitoring DNA damage: The HUMN Project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat Res*. 2008; 659(1-2):93-108.
53. Boa A, Ramalhinho G, Dias D, Mathias M, et al. Genotoxic effect of inhaled ambient particulate matter. *Microsc Microanal*. 2012; 18(5):25-6.
54. Benedetti D, Nunes E, Sarmiento M, Porto C, et al. Genetic damage in soybean workers exposed to pesticides: Evaluation with the comet and buccal micronucleus cytome assays. *Mutat Res*. 2013; 752(1-2):28-33.
55. Bonassi S, et al. The human micronucleus project on exfoliated buccal cells (Human XL) The role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutat Res*. 2011; 728(3):88-97.

56. Ceppi M, Biasotti B, Fenech M, et al. Human population studies with the exfoliated buccal micronucleus assay: Statistical and epidemiological issues. *Mutat Res.* 2010; 705(1):11–9.
57. Kaur G. Alteration in buccal mucosal cells due to the effect of tobacco and alcohol by assessing the silver-stained nucleolar organiser regions and micronuclei. *J Cytol.* 2013; 30(3):174-78.
58. Hayama F, Motta A, Silva A, Migliari D. Liquid-based preparations versus conventional cytology: specimen adequacy and diagnostic agreement in oral lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005; 10(2):115-22.
59. Ramos M, Cury F, Scapulatempo NC, Marques M, Silveira H. Micronucleus evaluation of exfoliated buccal epithelial cells using liquid-based cytology preparation. *Acta Cytol.* 2014; 58(6):582-88.
60. Torres-Bugarín O, Zavala-Cerna MG, Macriz-Romero N, et al. Procedimientos básicos de la prueba de micronúcleos y anomalías nucleares en células exfoliadas de mucosa oral. *El Residente.* 2013;8(1):4-1.
61. Gupta J, Gupta K, Agarwal R. Comparison of different stains in exfoliated oral mucosal cell micronucleus of potentially malignant disorders of oral cavity. *J Can Res Ther.* 2019; 15(3): 615-9.
62. Ayyad SB, Israel E, El-Setouhy M, Nasr GR, Mohamed MK, Loffredo CA. Evaluation of papanicolaou stain for studying micronuclei in buccal cells under field conditions. *Acta Cytol.* 2006;50(4):398-402.
63. Grover S, Mujib A, Jahagirdar A, Telagi N, Kulkarni P. A comparative study for selectivity of micronuclei in oral exfoliated epithelial cells. *J Cytol.* 2012; 29(4):230-235.
64. Matsumoto M, Castanho J, et al. Cytogenetical damage in exfoliated oral mucosa cells in elderly people suffering denture stomatitis. *Gerodontology.* 2010; 27(3):183-88.

65. Gómez V, Fang L, Herrera A, Díaz A. Bioacumulación de níquel en encía, saliva y hueso alveolar de paciente con aparatología ortodóncica fija: reporte de un caso. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral* [Internet]. 2015 Ago [citado 2018 Jun 18]; 8(2): 163-166. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071901072015000200011](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071901072015000200011&lng=es) &lng=es. <http://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2015.03.001>.
66. Hafez, Hend S, et al. Cytotoxicity, genotoxicity, and metal release in patients with fixed orthodontic appliances: a longitudinal in-vivo study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011; 140(3): 298-308.
67. Nersesyan A, Ilin A. The micronucleus assay in exfoliated human cells: A mini-review of papers from the CIS. *Cytol Genet*. 2007; 41(2):115–24.
68. Angelieri F, de Cássia T, Carlin V, Oshima CT, Ribeiro D. Biomonitoring of oral epithelial cells in smokers and non-smokers submitted to panoramic X-ray: comparison between buccal mucosa and lateral border of the tongue. *Clin Oral Investig*. 2010; 14(6):669-74. doi: 10.1007/s00784-009-0345-6. Epub 2009 Oct 2.
69. Celis-Castro A, Toral-Rizo VH, Lara-Carrillo E. Lesiones liquenoides en pacientes con aparatología fija ortodóncica, [Tesis Especialidad]. México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2019.
70. Montebugnoli L, Venturi M, Gissi DB, Cervellati F. Clinical and histologic healing of lichenoid oral lesions following amalgam removal: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012; 113(6):766-72.
71. Karatasli B, Karatasli G, Mete O, Erdem MA, Cankaya AB. Healing of oral lichenoid lesions following replacement of dental amalgam restorations with feldspathic ceramic inlay-onlay restorations: clinical results of a follow-up period varied from three months up to five years. *Biomed Res Int*. 2018; 3 ; 2018:7918781. doi: 10.1155/2018/7918781.

72. Matesanz-Pérez P, Bascones-Martínez A.. Liquen plano: Revisión de la literatura actual. Av Odontoestomatol [Internet].2009 [citado 2021 Ene 03]; 25(2):99-114. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852009000200005&lng=es.

XI. Anexos

Anexo 1. Información para el paciente y Consentimiento Informado



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología



INFORMACIÓN PARA LA DONACIÓN DE CÉLULAS EPITELIALES BUCALES CON EFECTOS DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Título del proyecto:

Presencia de lesiones liquenoides y anomalías nucleares en células de la mucosa oral en pacientes bajo tratamiento ortodóncico

Justificación de la investigación

El uso de las células de la mucosa es útil porque están en contacto directo los brackets y sus complementos metálicos, ya que los tejidos orales absorben los iones metálicos liberados. De tal manera, motivados por esta problemática y por la escasez de información sobre este tema, hemos diseñado este estudio, que nos permitirá conocer las condiciones orales en pacientes bajo tratamiento de ortodoncia.

Objetivo de la investigación

Evaluar de la frecuencia de reacciones de contacto-sensibilidad en la mucosa oral, por la presencia de materiales ortodóncicos metálicos en sus entornos funcionales naturales; así como determinar el daño genotóxico de las células de la mucosa oral conforme el paso del tiempo.

Procedimientos a realizar

Su participación en el estudio consistiría en contestar un cuestionario, además se realizará la toma de muestra de células epiteliales exfoliadas de mucosa bucal que consiste: en frotar la parte interna del carrillo (cachete) con cepillo estéril por unos segundos. Solo se utilizarán las células para observarse al microscopio, todo esto sin riesgo a su salud o integridad y sin costo alguno. Este procedimiento será repetido en 3 ocasiones (antes de iniciar el tratamiento de ortodoncia, a los 21 días, así como a los 3 meses de haber iniciado el tratamiento). En caso de presentarse úlceras o lesiones derivadas de los brackets, será necesario tomar fotografías del sitio de la lesión, estas fotografías no comprometerán su identidad personal.

Garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta

Absoluta.

Libertad de retirar el consentimiento

En el momento en que el paciente lo decida.

Confidencialidad del paciente

Esta será guardada.

Gastos del estudio

Cubiertos por el financiamiento correspondiente (institucional)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA DONACIÓN DE CÉLULAS EPITELIALES BUCALES CON EFECTOS DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

En el cumplimiento de la **Ley General de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación**, art. 3,13,14 y 16, **NOM-012-SSA3-2012**, art. 11, 12 y 13 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, **Código Civil Federal**, art 1803 y 1812 en materia de obligaciones del consentimiento informado, **Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares** y **Aviso de Privacidad de la UAEMex**.

El paciente y en caso de menores o incapacitados, consignar el nombre del padre, madre o tutor, _____ en pleno uso de mis facultades, declaro que el Odontólogo (a) Iris Carrillo Novia me ha explicado ampliamente el uso de investigación científica que tendrán las células superficiales bucales obtenidas mediante el cepillado de la mucosa bucal.

Se me ha permitido hacer preguntas al respecto, las cuales, me han contestado con claridad. También, se me ha explicado que únicamente se utilizarán las células bucales para ser observadas en microscopio y que en todo momento se guardará la identidad de la persona y que los datos obtenidos pueden ser utilizados en foros de investigación y publicaciones con fines académicos.

Se me han informado las posibles aportaciones, que podrían generarse en el ámbito del conocimiento de la Odontología. He comprendido toda la información del presente documento y en cuanto finalice el proyecto tendré derecho a conocer los resultados. Por lo que autorizo la donación de células epiteliales de la mucosa bucal que han sido removidas mediante cepillado.

Toluca, Estado de México a _____, del mes _____ del año _____.

Nombre y firma del paciente, o padre o tutor

Nombre y firma del investigador

Testigos

Nombre y firma

Nombre y firma



Anexo 2. Asentimiento Informado
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología



Carta de asentimiento informado para la donación de células con efectos de investigación científica

Mi nombre es **Iris Carrillo Novia** y estoy realizando el estudio **Presencia de lesiones liquenoides y anomalías nucleares en pacientes bajo tratamiento ortodóncico** en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México, con la finalidad de observar las células en el microscopio y ver sus características o cambios que pudieran presentar, conforme el paso del tiempo durante tu tratamiento de brackets, así como también observar la parte interna de tus cachetes para ver si estos cambios se observan a simple vista. El uso de estas células de la mucosa es útil porque están en contacto directo con los brackets. Debido a que se sabe muy poco sobre este tema, hemos diseñado este estudio, que nos permitirá conocer las condiciones orales en pacientes bajo tratamiento de ortodoncia. y para ello queremos pedirte que nos apoyes.

Tu participación en el estudio consistiría en junto con tu mamá o papá que te acompañe contestar un cuestionario, además se realizará la toma de muestra de células de tu boca que consiste: se frota o cepillará la parte interna del cachete con cepillo de plástico por unos segundos, todo esto sin riesgo a tu salud y sin costo alguno. Este procedimiento será repetido en 3 ocasiones (antes de iniciar el tratamiento de ortodoncia, en tu primera revisión, así como a los 3 meses posteriores) todo esto se hará en tus consultas programadas de rutina. En caso de presentarse úlceras o lesiones derivadas de los brackets, será necesario tomar fotografías del lugar donde se presenten, estas fotografías no comprometen su identidad personal.

Tu donación es voluntaria, es decir, aunque tu papá o mamá hayan dicho que si puedes hacerlo, si tú no quieres puedes decir que no, es tu elección. También es importante que sepas que si tienes alguna duda puedes realizarnos preguntas y que si no quieres tus células de la boca no habrá ningún problema.

La información que proporcionas será confidencial, esto quiere decir que no diremos a nadie tus datos como tu nombre o tus iniciales (O RESULTADOS DE MEDICIONES), sólo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio. Así también, a tus papás se les entregó un documento, el cual, menciona cual es el propósito del estudio y procedimientos. Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una \surd en el cuadro de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribas tus iniciales o pongas tu huella digital.

Si no quieres participar, no pongas ninguna \surd y no pongas tus iniciales o huella digital

Sí quiero participar

En caso afirmativo, escribe tus iniciales o huella digital _____

Nombre y firma del padre o tutor _____

Nombre y firma de la persona que obtiene el asentimiento:

Lugar: _____ Fecha: ____/____/____



Anexo 3. Cuestionario

Universidad Autónoma del Estado de México
Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología

CUESTIONARIO

Folio:

Proyecto: Presencia de lesiones liquenoides y anomalías nucleares en células de mucosa oral, en pacientes bajo tratamiento de ortodoncia

Responsable: E. en O. Iris Carrillo Novia

Fecha: ___ / ___ /20___

Datos personales:

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: ___F___ M Ocupación: () Estudiante () Otro ¿Cuál? _____

Lugar de residencia: () Urbana () Rural Teléfono _____

Ocupación de la madre: () Relacionada con manejo de metales () Otro _____

Ocupación del padre: () Relacionada con manejo de metales () Otro _____

Antecedentes patológicos

1. Padece alguna enfermedad sistémica: No / Si ¿Cuál? _____

2. En su familia han tenido problemas de cáncer: No / Si (Tipo de cáncer) _____

Hábitos alimenticios

3. Consumo de medicamentos o suplemento en el último mes: No/ Si ¿Cuál? _____

4. Consumo de vitaminas o suplementos alimenticios: No / Si ¿Cuál? _____

Antecedentes toxicológicos

5. Tiene alguna exposición a los metales: No / Si

6. Tiene alguna alergia a joyas de fantasía, bisutería, metales: No / Si

7. Consumo de tabaco: No / Si Frecuencia: _____

8. Fumador pasivo: No / Si

9. Consumo de alcohol: No / Si Frecuencia: _____

Hábitos Higiénico-dentales

10. Frecuencia de cepillado al día

11. Uso: Cepillo y pasta No / Si Enjuague bucal: No / Si

12. Ha tenido tratamiento de ortodoncia previo: No / Si

Observaciones _____

Anexo 5. Instrumentos de recolección



Universidad Autónoma del Estado de México
Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología

Tabla de Registro

Descripción de lesiones liquenoides en pacientes bajo tratamiento de ortodoncia

Nombre del paciente: _____ Folio: _____

Fecha: _____ Tiempo de exposición: _____

Marcar con una X las características correspondientes. Si existe más de una lesión, asignar en orden ascendente un número para describir cada lesión.

Núm. de lesiones:

Única _____ Dos _____

Tres _____ Cuatro o más _____

Forma:

Reticular _____ Placa _____

Localización:

Mucosa interna carrillo derecho _____

Mucosa interna carrillo izquierdo _____

Mucosa interna labio superior _____

Mucosa interna labio inferior _____

Tamaño:

Menos de 5 mm _____

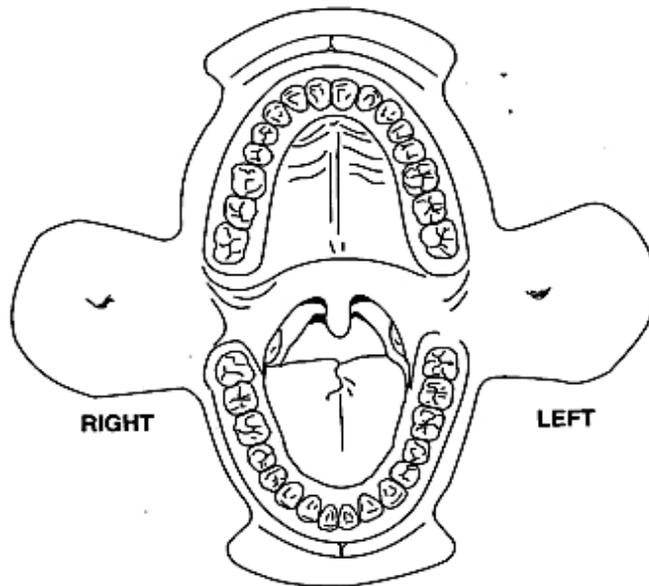
Entre 5 y 10 mm _____

Más de 10 mm _____

Superficie:

Rugosa _____ Plana _____

Ulcerada _____



Notas _____

~~Responsable del Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología~~

Anexo 6. Aviso de Privacidad UAEMéx

AVISO DE PRIVACIDAD

La Universidad Autónoma del Estado de México, en lo sucesivo y para efectos del presente aviso, se denominará como "La Universidad", con domicilio en Instituto Literario Ote. No. 100, Col. Centro. C.P. 50000, Toluca, Estado de México; a través de sus espacios académicos y administrativos es la responsable del uso, protección y tratamiento de sus datos personales, observando íntegramente para ello lo previsto en la Ley de Protección de Datos Personales del Estado de México, en lo subsecuente "La ley".

La entrega de los datos personales es facultativa, en caso de que el titular se negare a otorgarlos, se generará como consecuencia el no estar en posibilidades de realizar el trámite que pretende llevar a cabo.

En caso de no oponerse a este acto, se entiende que existe un consentimiento expreso para su tratamiento, en los términos citados en el presente aviso de privacidad.

"La Universidad" protesta no transmitir sus datos personales a persona física o jurídica colectiva alguna que sea ajena a la Institución sin su consentimiento expreso; notificándole en su caso qué datos serán transmitidos, cuál es la finalidad de dicho trámite y quién es el destinatario.

Para la mejor comprensión del presente aviso de privacidad le informamos lo siguiente:

¿Para qué fines se recabarán sus datos personales?

Los datos personales que recabamos de usted, los utilizaremos para las siguientes finalidades que son necesarias dentro de las actividades propias de "La Universidad":

- **Trámites académicos**, como pueden ser los relativos a inscripción, reinscripción, solicitud de becas, historial académico, tutoría y mentoría académica, titulación, prestación de servicio social y prácticas profesionales, movilidad estudiantil, participación en proyectos de investigación, registro de evaluaciones, repositorio institucional y cualquier actividad y obligación surgida del quehacer universitario.
- **Trámites administrativos**, como pueden ser los relativos a recursos financieros, recursos humanos, recursos materiales, servicios generales y obra universitaria, así como las demás relativas a la contraloría, marco legal, gestión, planeación, estadística universitaria y cualquier actividad y obligación surgida del quehacer universitario.
- **Actividades y/o servicios diversos**, como pueden ser sociales, de difusión de la cultura, deportivos, médicos, recreativos, empresariales, de investigación, extensión, publicación de eventos, sistema de consulta en línea para padres de familia, entre otros.

¿Qué datos personales se recabarán?

Para llevar a cabo las finalidades descritas en el presente aviso de privacidad y dependiendo específicamente del trámite a realizar, se utilizarán, de manera enunciativa más no limitativa, los siguientes datos personales.

- **Datos de identificación** como: nombre, número de cuenta, estado civil, firma autógrafa y electrónica, registro federal de contribuyentes (RFC), clave única de registro de población (CURP), número de seguridad social, nacionalidad, fecha de nacimiento, datos contenidos en acta de nacimiento, datos relacionados con terceros, fotografía, imagen, voz, entre otros.
- **Datos de contacto** como: domicilio, números telefónicos fijos o celulares o correos electrónicos de índole particular, entre otros.
- **Datos académicos** como: calificaciones cuantitativas, cualitativas, promedios y observaciones a las calificaciones, evaluaciones y las opiniones vertidas en ellas.
- **Datos patrimoniales o financieros**

Además "La Universidad" podrá utilizar para las finalidades descritas anteriormente los siguientes datos personales considerados como sensibles, que requieren especial atención:

- Datos respecto de su estado o condición de salud física o mental
- Datos sobre afiliación sindical
- Datos de origen étnico o racial
- Preferencias sexuales
- Situación genética

De los Derechos ARCO, revocación y limitación del uso de los datos personales

El titular podrá ejercer en los términos previstos por "La Ley" su derecho de acceso, rectificación, cancelación u oposición (ARCO). Asimismo "La Universidad" atenderá las solicitudes que el titular tenga respecto a la revocación de su consentimiento para dar tratamiento, uso o divulgar sus datos personales. Es importante considerar que no en todos los casos se podrá atender y/o concluir dicha solicitud de forma inmediata, ya que es posible que por alguna obligación legal o administrativa requiramos seguir tratando sus datos personales. Aunado a esto el titular de los datos debe considerar que esta acción puede implicar que no se podrá seguir prestando el servicio solicitado o concluir el trámite que el titular ha iniciado con "La Universidad".

Para realizar cualquiera de estos procedimientos así como recibir asesoría por parte de la Universidad, el titular podrá acudir a las oficinas de la Dirección de Transparencia Universitaria localizadas en la calle Valentín Gómez Farías Oriente No. 200, Colonia 5 de Mayo C.P. 50090 Toluca, Estado de México. Para el ejercicio de sus Derechos ARCO el titular puede también, en caso de así desearlo, ingresar su solicitud en la dirección electrónica www.serooem.org.mx correspondiente al Sistema de Acceso, Rectificación, Cancelación y Oposición de Datos Personales del Estado Mexiquense.

El responsable de vigilar la protección de los sistemas que contengan datos personales es el Lic. en D. Hugo Edgar Chaperro Campos, titular de la Dirección de Transparencia Universitaria.

De los cambios y modificaciones al Aviso de privacidad

Derivado de nuevos requerimientos legales o de nuevas necesidades administrativas o de otra índole, el presente aviso de privacidad se identifica con el número de revisión 02 de fecha 7/12/2016, sin embargo, podrá sufrir cambios y modificaciones.

"La Universidad" se compromete a mantenerlo informado sobre los cambios que pueda sufrir el presente, a través del sitio electrónico de "La Universidad" (www.usemex.mx) así como por diversos medios de comunicación masiva que en su momento se determine.

REVISIÓN NÚM. 02 FECHA DE APROBACIÓN 7/12/2016

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO

