



---

---

Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Ciencias de la Conducta

Doctorado en Ciencias de la Salud

**Reparación tisular de incisiones por toma de biopsia  
y úlceras bucales utilizando plasma no-térmico**

**TESIS**

Para Obtener el Grado de:

Doctora en Ciencias de la Salud

Presenta:

Mtra. Norma Guadalupe Ibáñez Mancera

Comité Tutorial:

Dr. en Est. Víctor Hugo Toral Rizo

Tutor Académico

Dra. en C.S. Edith Lara Carrillo

Tutor Interno

Dr. en C.I.E. Régulo López Callejas

Tutor Externo



Toluca, Estado de México, septiembre de 2021.







# ÍNDICE

	Pág.
<b>Resumen</b> .....	7
<b>Presentación</b> ::.....	9
<b>Introducción</b> .....	10
<b>1. Antecedentes</b> .....	12
<b>2. Planteamiento del problema</b> .....	25
<b>3. Justificación</b> .....	26
<b>4. Hipótesis</b> .....	27
<b>5. Objetivos: general y específicos</b> .....	28
<b>6. Diseño metodológico</b> .....	29
6.1 Diseño del estudio .....	29
6.2 Universo y muestra .....	29
6.3 Criterios de inclusión y exclusión .....	29
6.4 Variables .....	31
6.5. Instrumentos .....	35
6.6. Procedimiento .....	36
6.7 Recolección de datos .....	39
6.8 Análisis de datos .....	40
6.9 Aspectos éticos .....	40
<b>7. Resultados</b> .....	41
7.1 Artículo aceptado .....	41
7.1.1 Título del artículo .....	41
7.1.2 Página frontal del manuscrito .....	41
7.1.3 Carta de aceptación .....	42
7.1.4 Resumen .....	42
7.1.5. Artículo .....	43
7.2 Capítulo de libro aceptado .....	47
7.2.1 Título del capítulo .....	47
7.2.2 Página frontal del capítulo .....	47

7.2.3	Carta de aceptación .....	48
7.2.4	Resumen .....	49
7.3	Capítulo de libro aceptado .....	49
7.3.1	Título del capítulo .....	49
7.3.2	Página frontal del capítulo .....	50
7.3.3	Carta de aceptación .....	51
7.3.4	Resumen .....	52
<b>8.</b>	<b>Resultados adicionales .....</b>	<b>53</b>
<b>9.</b>	<b>Discusión general .....</b>	<b>57</b>
<b>10.</b>	<b>Conclusiones generales .....</b>	<b>59</b>
<b>11.</b>	<b>Bibliohemerografía utilizada .....</b>	<b>60</b>
<b>12.</b>	<b>Anexos .....</b>	<b>66</b>

## Resumen

El epitelio escamoso estratificado como el de la superficie de piel y de la mucosa bucal se puede regenerar, mientras que el tejido conectivo de la dermis y la lámina propia de la mucosa bucal deben curarse por medio de la formación de tejido fibroso; por lo tanto, se requiere de un proceso de reparación que incluya tanto la regeneración del tejido epitelial como la cicatrización del tejido conectivo.

La cicatrización tisular se presenta de forma consecutiva y organizada, consta de tres fases: la primera es la inflamatoria que integra la formación del coagulo y dura de 3 a 5 días, posteriormente durante 3 semanas aproximadamente se desarrolla la etapa proliferativa y por último la etapa de remodelación, ésta puede durar varios años dependiendo del tamaño y profundidad de la herida.

Tanto las úlceras bucales como las incisiones por toma de biopsia causan pérdida de continuidad de la superficie, dejando expuesto el tejido conectivo, con la posibilidad de desarrollar infecciones, además de la limitación de las funciones de la cavidad bucal por el dolor que se genera y el proceso de cicatrización.

Considerando que las úlceras recurrentes bucales son muy frecuentes en la población, y que, la toma de biopsia es el único recurso para el diagnóstico en más del 90% de los casos de lesiones intraorales; es necesario utilizar un tratamiento no invasivo y sin efectos adversos, con la finalidad de reducir el tiempo de la reparación tisular en ambos casos. Al respecto en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, han desarrollado una técnica de regeneración tisular con la utilización de plasma atmosférico no-térmico (PANT), identificando la regeneración de la herida en un periodo de 4 horas.

Plasma es el cuarto estado de la materia, consiste en un gas ionizado. Se han realizado estudios sobre la aplicación de plasma atmosférico no-térmico en biología y ciencias médicas;

observando efectos favorables en la coagulación sanguínea, tratamiento para el cáncer, muerte de bacterias, esterilización y eliminación del biofilm, angiogénesis y cicatrización de heridas.

Por lo tanto, es necesario determinar el tiempo que tarda la reparación tisular de incisiones por biopsia y úlceras recurrentes bucales utilizando plasma no-térmico. Con la finalidad de alcanzar el objetivo anterior, se realizó un estudio cuasiexperimental, conformando dos grupos de estudio: incisiones por toma de biopsia y úlceras recurrentes manejadas con plasma no-térmico, cada uno contrastado con su grupo control, incisiones por toma de biopsia y úlceras recurrentes manejadas con sutura y láser respectivamente. La variable independiente corresponde a la incisión por toma de biopsia o la úlcera recurrente, la variable dependiente corresponde al tiempo para la reparación tisular. La muestra se integró por pacientes atendidos en la clínica de patología bucal de la Facultad de Odontología de la UAEMex Orocentro que cumplieron con los criterios de selección.

Como resultados generales, se pudo observar que el tiempo de reparación tisular utilizando plasma atmosférico no-térmico se presentó en un rango de una hora a 7 días con una media de 3 días. Respecto al dolor todos los pacientes manejados con PANT se refirieron asintomáticos a las 24 horas. No se encontraron diferencias respecto a la edad o el género de los pacientes, mientras que la localización de las lesiones mostró diferencia, siendo que las úlceras y biopsias en mucosa masticatoria tardaron más tiempo en sanar (4 días como media). El tamaño tanto de la úlcera como de la herida por toma de biopsia fue la variable que mostró un efecto sobre el tiempo de reparación tisular, es decir, entre más grande era la úlcera/herida mayor fue el tiempo para la reparación.

## **Presentación**

Esta tesis muestra el trabajo realizado y resultados obtenidos durante los tres años de estudios del Doctorado en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de México.

Incluye los productos obtenidos con la investigación “Reparación tisular por toma de biopsia y úlceras bucales utilizando plasma no-térmico”. Un artículo publicado, el resumen de los dos capítulos de libro aceptados y el resumen de tres artículos terminados en revisiones finales para ser sometidos para su publicación.

También se mencionan las participaciones tanto presenciales con virtuales en eventos científicos, en donde se dieron a conocer parte de los resultados de la investigación.

## Introducción

Las barreras principales del sistema inmunológico frente a infecciones son la piel y las mucosas, por lo cual es necesario que estén integras y sean selectivamente permeables; tanto la piel como las mucosas están integrada por epitelio escamoso estratificado y tejido conectivo propiamente dicho. La cavidad bucal se encuentra revestida por la mucosa bucal, la cual está integrada por epitelio escamoso estratificado que puede o no estar queratinizado y, una lámina propia constituida por tejido conectivo propiamente dicho.

La mucosa bucal se organiza en tres tipos de acuerdo con sus características clínicas e histológicas, estas son:

- Mucosa masticatoria: Localizada en encía insertada y paladar duro. Está integrada por epitelio escamoso estratificado queratinizado y tejido conectivo denso. Clínicamente se observa de color rosa pálido, consistencia dura y superficie con puntilleo de cáscara de naranja para la encía y con rugas para el paladar.
- Mucosa especializada: Localizada en dorso y bordes laterales de la lengua. Está integrada por epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado y lámina propia semilaxa. Clínicamente se observa de color rosa pálido, superficie aterciopelada y consistencia firme.
- Mucosa de revestimiento: Localizada en mucosa labial, carrillos, paladar blando, orofaringe, vientre de la lengua y piso de la boca. Está integrada por epitelio escamoso estratificado no queratinizado y tejido conectivo laxo. Clínicamente es de color rosa intenso, superficie lisa y consistencia suave flexible.

A partir de los tejidos mencionados anteriormente, se pueden generar lesiones de diferente naturaleza; por lo cual, será necesario la toma de biopsia para obtener el diagnóstico de la entidad, además, es común el desarrollo de úlceras traumáticas y recurrentes. En ambos casos (toma de biopsia y úlceras) existe pérdida de continuidad de la superficie, dejando expuesto el tejido conectivo, con la posibilidad de desarrollar infecciones, además de la limitación de las funciones de la cavidad bucal por el dolor que se genera y el proceso de cicatrización.

Es importante considerar que el segundo motivo de consulta en medicina bucal son las úlceras, debido principalmente al dolor que las acompaña; otros de los motivos de consulta son las diversas alteraciones que se originan a partir de los tejidos bucales, como lesiones reactivas, neoplasias, hamartomas o malformaciones del desarrollo, entre otras. El diagnóstico de dichas alteraciones inicialmente es clínico, sin embargo, para la mayoría de los casos es fundamental la toma de biopsia para establecer el diagnóstico definitivo.

En la cavidad bucal se pueden presentar úlceras por diversas causas, las más comunes son las úlceras traumáticas que sanarán en un máximo de dos semanas y las segundas en frecuencia son las úlceras recurrentes de las cuales el tiempo de evolución y los episodios de recurrencia varían entre los tipos clínicos y cada paciente.

## **1. Antecedentes**

### **1.1.ÚLCERAS RECURRENTE**

La Estomatitis Aftosa Recurrente (EAR) se caracteriza por la presencia de úlceras agudas denominadas úlceras recurrentes (UR), muy dolorosas, con periodos o episodios de recurrencia, localizadas en la mucosa de la boca.<sup>1</sup>

Su etiología no es clara, sin embargo, se han identificado factores genéticos predisponentes relacionados con disfunción del sistema inmunológico<sup>1,2</sup> y una serie de factores desencadenantes, entre los que se encuentran: traumatismos locales, alteraciones endocrinas, estrés, ansiedad, tabaquismo, deficiencias vitamínicas, etc.<sup>3-6</sup>

Su incidencia es del 5 al 25% de la población general, aumentado hasta un 50% en ciertas poblaciones por factores específicos,<sup>1,2,6,7</sup> en México se han identificado en 9.15 casos por 1000 individuos con EAR.<sup>8</sup>

#### **1.1.1. Tipos clínicos de úlceras recurrentes**

Clínicamente las úlceras recurrentes se agrupan en tres tipos de estomatitis aftosa recurrente de acuerdo con su tamaño y evolución, estos cuadros clínicos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de los tres tipos de úlceras recurrentes.<sup>2,6,9,10</sup>

<b>Tipo clínico</b>	<b>Forma</b>	<b>Tamaño (mm)</b>	<b>Número</b>	<b>Localización</b>	<b>Tiempo de evolución (días)</b>
<b>Úlceras recurrentes menores</b>	Redonda	3 a 10	1 a 5 úlceras por episodio	Mucosa móvil.	10 a 14
<b>Úlceras recurrentes mayores</b>	Redonda u oval	Mayores a 10	1 a 10 úlceras por episodio	Mucosa móvil	30
<b>Úlceras recurrentes herpetiformes</b>	Redonda	1 a 3	10 a 100 por episodio	Mucosa queratinizada	30

### 1.1.2. Diagnóstico de las úlceras recurrentes

Se obtiene a partir de las características clínicas de las úlceras y la historia de recurrencia que refiera el paciente, no se requiere biopsia, se puede confirmar con la evolución de las lesiones.<sup>2,11,12</sup>

### 1.1.3. Tratamiento para las úlceras recurrentes

Existen diferentes alternativas de tratamiento, que van dirigidas específicamente a aliviar el dolor, contrarrestar la inflamación y reducir el tiempo de evolución de las úlceras. Esto último con la finalidad de disminuir el riesgo de infección, ya que el tejido conectivo se encuentra expuesto al medio bucal.

Dentro de los esquemas terapéuticos de las úlceras recurrentes, se incluye el uso de Alumbre,<sup>1</sup> Triester glicerol en gel (es un agente tópico sobre la mucosa),<sup>4</sup> laser CO<sub>2</sub>, láser AMD y YAG láser,<sup>10</sup> pudilan con anti-inflamatorio<sup>13</sup> y el uso de corticoesteroides, tanto tópicos como sistémicos.<sup>2,5,10,14</sup> Los tratamientos más utilizados son los corticoesteroides y el láser:

- a) Tratamiento con corticoesteroides. Son los más utilizados, a pesar de los efectos adversos que se pueden presentar. Son utilizados para la EAR menor en forma tópica, para la EAR mayor con aplicación intralesional y para la EAR herpetiforme tópicos y sistémicos.<sup>5,10</sup> Algunos de los más utilizados son: la “triamcinolona acetónide” de forma tópica,<sup>14</sup> fluocinonide 0.05% o talidomida.<sup>2</sup> Los corticoesteroides tópicos tardan de 5 a 6 días en sanar una úlcera bucal.<sup>2,14</sup> Respecto al uso de estos medicamentos es muy importante considerar los efectos adversos que se pueden desarrollar como candidiasis.
- b) Tratamiento con láser: El uso del láser CO<sub>2</sub>, láser AMD o YAG láser, ha presentado buenos resultados para contrarrestar el dolor y no se reportan efectos adversos.<sup>10</sup> Disminuyen el dolor y el eritema después de 3 días de iniciado el tratamiento, en el 75% de los casos se identificó re-epitelización total a 5 días después de iniciado el tratamiento.<sup>15,16</sup> Sin embargo, con este tratamiento, quedan de 3 a 5 días de exposición epitelial, dolor y disminución de la función

## 1.2.TOMA DE BIOPSIA

El término biopsia se define como “tejido removido de un ser vivo con fines de diagnóstico mediante el examen microscópico”.<sup>17</sup>

La toma de biopsia es indispensable para el diagnóstico de diversas patologías, en especial para cavidad bucal, siendo la toma de biopsia el recurso más utilizado para el diagnóstico de lesiones en estos tejidos.<sup>18</sup>

### 1.2.1. Tipos de biopsia oral

El objetivo de tomar una biopsia, es obtener un fragmento representativo de una lesión con fines de diagnóstico, sin embargo, la localización y la posible naturaleza de la lesión repercuten en la técnica que se puede utilizar. De acuerdo con el tamaño de la lesión y el material utilizado se pueden describir los siguientes tipos de biopsia: incisional, excisional, exploratoria, con punch, por curetaje, no planificada y con aguja, no todas tienen la misma especificidad.<sup>17,18</sup>

A pesar de la diversidad de técnicas de toma de biopsias que se mencionaron en el párrafo anterior, son básicamente dos las técnicas para la toma de biopsia de lesiones en mucosa bucal en base a su extensión: Biopsia incisional para los casos de lesiones mayores a 1 cm, biopsia excisional que implica la toma de la muestra en su totalidad, se utiliza en lesiones con base menor a 1cm.<sup>18</sup>

### 1.2.2. Biopsia Excisional

La indicación fundamental de la biopsia excisional son lesiones con base menor a 1cm de longitud mayor, ya que se debe extirpar la totalidad de la lesión.<sup>17</sup> La técnica consiste en: anestesia local, realizar una incisión fusiforme sobre el tejido sano periférico a la lesión, extirpar la lesión con disección y suturar la zona de la herida.<sup>18</sup>

Con la finalidad de favorecer la regeneración tisular por primera intención es necesario colocar puntos de sutura cuando la biopsia fue tomada de mucosa móvil, para los casos de mucosa adherida se colocan apósitos húmedos, ya que, a diferencia de la piel, en cavidad bucal no se pueden colocar apósitos secos. Sin embargo, debido a lo estrecho de la cavidad bucal existen zonas de difícil acceso para suturar, además de los riesgos de infección para los casos en que no se suture la herida y el dolor que experimenta el paciente por varias horas

posterior al procedimiento quirúrgico; por lo tanto, la cicatrización es fundamental para la prevención de infección y el daño tisular profundo.<sup>18-20</sup>

### 1.3.REPARACIÓN TISULAR

La reparación tisular es un proceso importante pero complicado tanto en humanos como en animales, ya que requiere de la participación organizada de las células inflamatorias.<sup>21</sup>

La reparación del tejido dañado por una resección quirúrgica o por una úlcera; se separa en dos procesos: la regeneración que consiste en una restitución de los tejidos perdidos, mientras que, en la curación se restauran las estructuras originales con depósitos de colágeno, dando lugar a la cicatrización. La reparación comienza precozmente en la inflamación, alrededor de 24 horas después de la lesión.<sup>22</sup>

El epitelio escamoso estratificado como el de la piel y la mucosa bucal se pueden regenerar perfectamente en condiciones óptimas del paciente, mientras que el tejido conectivo de la dermis y la lámina propia de la mucosa bucal deben curarse por medio de la formación de cicatrices.<sup>23</sup>

Para que se forme una cicatriz son necesarias tres fases: a) migración y proliferación de fibroblastos al sitio de la lesión, b) depósito de matriz extracelular y c) remodelación tisular.<sup>21</sup> Los procesos de inflamación, coagulación sanguínea, migración, proliferación celular y el depósito de matriz extracelular se superponen temporalmente durante el proceso de cicatrización (figura 3).<sup>19</sup>

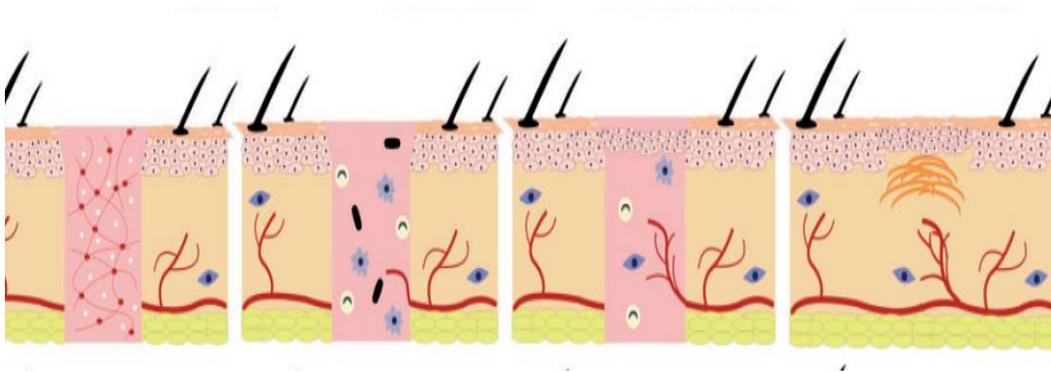


Figura 3. Proceso de reparación tisular. Se observan las fases de la reparación tisular, herida, migración celular, angiogénesis y proliferación epitelial, formación de la cicatriz.<sup>24</sup>

### 1.3.1. Tipos de reparación tisular

La regeneración tisular se puede dar por dos vías, por primera intención y por segunda intención (figura 4).

Para que se pueda seguir el proceso de cicatrización por primera intención, es necesario que los bordes de la herida estén limpios, continuos y se puedan aproximar entre sí, la forma más adecuada y confiable de realizar esta aproximación y garantizar que permanecerá en esa posición hasta que el tejido de granulación sea depositado, es mediante la colocación de suturas quirúrgicas,<sup>20,25</sup> otra opción son los adhesivos de cianoacrilato.<sup>26</sup>

La cicatrización por segunda intención se presenta cuando los bordes de la herida no se pueden afrontar, por lo tanto, es necesario el depósito de mayor cantidad de tejido de granulación y como secuela se presentará una contracción de la herida, en estos casos no se puede suturar,<sup>27</sup> se colocan apósitos húmedos como barrera. Otras alternativas son: injerto de membrana y fibrina rica en plaquetas,<sup>28</sup> gel bioadhesivo a base de aceites esenciales,<sup>29</sup> diodo láser y un compuesto con clorhexidina y hialuronato de sodio.<sup>30</sup>

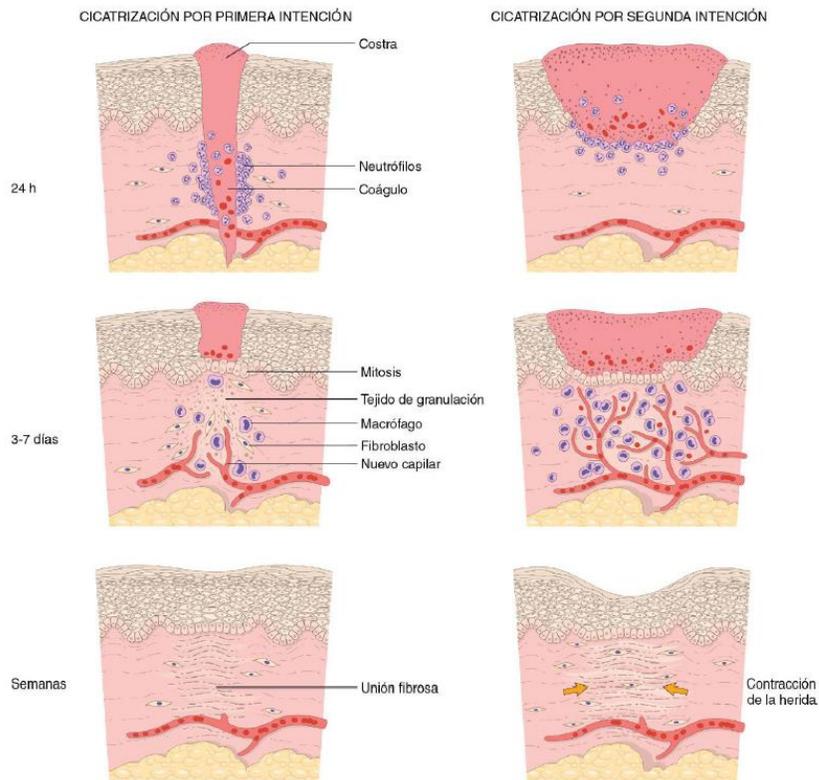


Figura 4. Regeneración tisular. Curación de heridas por primera intención y curación de heridas por segunda intención.<sup>23</sup>

La sutura tiene como propósito el cierre de la herida o solución de continuidad de los tejidos blandos, a través del cosido con hilos quirúrgicos o por el empleo de otros dispositivos para asegurar la unión y facilitar la cicatrización. Es necesario respetar las siguientes condiciones para que la sutura tenga éxito: asepsia y antisepsia, bordes limpios, sin tensión, afrontamiento anatómico, vitalidad de los tejidos y eliminación de espacios muertos. Existen diversos tipos de material de sutura, su selección depende de la naturaleza del tejido, la ubicación, el acceso y las características de la herida; se clasifican en base a los siguientes aspectos: la reabsorbilidad, el número de filamentos y el diámetro. Para uso en cavidad bucal el tipo más recomendado es la seda, debido a que es de origen natural, es fácil de manipular, es difícil que se desaten los nudos, por su suavidad es bien tolerada en los tejidos bucales y no es incómoda para el paciente.<sup>20,25</sup>

### 1.3.2. Fases de la reparación tisular

La cicatrización tisular está constituida por tres fases o estadios, que se presentan de forma consecutiva y organizada:<sup>21,31-34</sup>

- **Inflamación y coagulación:** Dura de 3 a 5 días, consiste principalmente en la formación de un coágulo y el desarrollo del proceso inflamatorio.
- **Proliferativa:** Tiene una duración de 3 semanas aproximadamente, consiste en la formación de tejido de granulación que sustituye al tejido perdido, dentro de esta fase se requiere angiogénesis, epitelización y síntesis de colágeno; para llevar a cabo estas acciones se requiere la estimulación de células endoteliales, células epiteliales y fibroblastos.
- **Remodelación:** Su duración depende de la extensión de la herida, puede durar varios años, su finalidad es eliminar el tejido excesivo durante la fase proliferativa.

### 1.3.3. Evaluación de la reparación tisular

Al evaluar la reparación de la mucosa bucal tanto por la presencia de úlceras recurrentes como de heridas por toma de biopsia, se requieren al menos 7 días para dar continuidad al epitelio por medio de la regeneración, sin embargo, en este periodo aún no alcanza su espesor ideal; lo mismo sucede con el tejido conectivo de la lámina propia.<sup>18,23</sup>

Existen varios métodos para la evaluación de la cicatrización de la herida, uno de los más objetivos y clínicos incluye la suma de 5 parámetros (tabla 2); con la suma total de los ítems se puede evaluar la cicatrización, en donde 0 es una cicatrización pobre y 5 es excelente cicatrización.<sup>34</sup>

Tabla 2. Parámetros para la evaluación de la cicatrización de heridas.<sup>34</sup>

<b>Parámetro para evaluar</b>	<b>Puntaje</b>
Color del tejido	Rojo = 0 Rosa = 1
Presencia de hemorragia	Presente = 0 Ausente = 1
Presencia de tejido de granulación	Presente = 0 Ausente = 1
Márgenes de la incisión	Epitelización parcial = 0 Epitelización completa = 1
Presencia de supuración	Presente = 0 Ausente = 1

Desde hace algunos años, se han desarrollado investigaciones con la finalidad de identificar un tratamiento que favorezca la cicatrización en menor tiempo y de forma segura. A partir del 2012, se han publicado estudios in vitro, in vivo en animales y finalmente en 2017 y 2018 casos clínicos sobre la efectividad de la reparación tisular utilizando plasma atmosférico no-térmico.<sup>35,40</sup>

#### 1.4.PLASMA ATMOSFÉRICO NO TÉRMICO

La observación de los diversos fenómenos que ocurren en la naturaleza, ha permitido al hombre fundamentar y desarrollar ideas, teorías, leyes, así como también tecnología aplicada. El plasma no es la excepción y dentro de sus diversas aplicaciones se pueden citar: sistemas de alumbrado basados en lámparas fluorescentes, pantallas, síntesis de materiales, modificación y funcionalización de superficies, depósito de películas delgadas, sistemas de soldadura y corte de metales, aplicaciones ambientales, biológicas, veterinarias y médicas.<sup>35,36</sup>

Plasma es el cuarto estado de la materia, consiste en un gas ionizado.<sup>37</sup> Los plasmas son clasificados como térmicos (calientes) y no térmicos (fríos), los reactores para plasmas no

térmicos pueden ser del tipo jet o de tipo ajuga, utilizando diferente frecuencia y potencia cada uno de ellos.<sup>38</sup>

Los plasmas atmosféricos no térmicos (PANT) se utilizan en física, bioquímica, clínica médica,<sup>39</sup> se pueden obtener a partir de helio o argón, liberan especies reactivas del oxígeno (ROS), como: oxígeno atómico ( $O_2$ ), superóxido ( $O_2^-$ ), ozono ( $O_3$ ), radical hidroxilo (OH), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y especies reactivas de nitrógeno (RNS), como: óxido nítrico (NO), dióxido de nitrógeno ( $NO_2$ ), el trióxido de nitrógeno ( $NO_3$ ), el óxido nitroso ( $N_2O$ ) y óxido de nitrógeno ( $N_2O_4$ ); los cuales pueden penetrar a la materia de forma controlada.<sup>39,40</sup> ROS y RNS pueden influir en la vitalidad de las células, iniciando o evitando la apoptosis,<sup>39</sup> el efecto del plasma depende de las especies reactivas que se liberen.<sup>38,41</sup> Los reactores de plasma no térmico tipo jet y tipo aguja liberan diferentes ROS y RNS debido a la potencia y frecuencia que utiliza cada uno de ellos.<sup>38,42</sup>

El uso de PANT ha mostrado eficacia antimicrobiana en alimentos, además se han realizado estudios sobre la aplicación de plasma en biología y ciencias médicas; observando efectos favorables en la coagulación sanguínea, tratamiento para el cáncer, muerte de bacterias, esterilización y eliminación del biofilm,<sup>43</sup> cavidades dentales,<sup>44</sup> angiogénesis, cicatrización de heridas,<sup>37</sup> muerte de bacterias y regeneración tisular.<sup>45</sup>

#### 1.4.1. Plasma atmosférico no-térmico en biomedicina

Desde hace cuatro décadas se ha utilizado el PANT con diversos fines, respecto a su aplicación en biología y ciencias médicas, en 2009 Leduce *et. al.* publicaron un estudio in vitro utilizando plasma no térmico tipo jet con gas de helio para activación celular, aportando información sobre la distancia que debe existir entre el reactor y el DNA; en 2013 Morales *et. al.* reportaron el uso de plasma no térmico tipo aguja también utilizando mismo tipo de gas, mostrando las especies reactivas que se generan con este tipo de reactor.<sup>39</sup>

En el caso particular de la posible aplicación de los plasmas en áreas médicas, deben de cumplirse ciertos requisitos, principalmente el hecho de que no debe causar daño al organismo vivo. Se ha demostrado que el proceso de cicatrización puede acelerarse mediante la exposición a radiación UV; sin embargo, la respuesta de las células probablemente se deba a otros factores como la química de plasma, así mismo, se ha demostrado que el plasma reduce el proceso de inflamación y la invasión bacteriana en heridas.<sup>35,36</sup>

Uno de los objetivos que persiguen los científicos al utilizar PANT es su uso en el tratamiento del cáncer, para ello se han realizado estudios *in vitro* con la finalidad de medir la respuesta del DNA, Ahn *et. al.* publicaron una investigación que tuvo la finalidad de generar apoptosis a partir de daño mitocondrial en células HeLa por medio de la generación de radicales libres utilizando plasma no térmico jet.<sup>42</sup> El mismo grupo de investigadores continuó con esa línea de investigación, publicando sus resultados sobre apoptosis a partir de daño mitocondrial en células HeLa por medio de la generación de ROS y RNS, utilizando PANT jet, reportando resultados favorables 24 horas posterior a la exposición al plasma.<sup>44</sup>

Los estudios sobre el empleo de PANT como tratamiento anticáncer continuaron en investigación *in vitro*, siendo Lin *et. al.* quienes realizaron un estudio con células de melanoma *in vitro*, concluyendo que la generación de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a partir del PANT jet constituyen la clave anticáncer;<sup>46</sup> otro grupo de investigadores realizó un estudio similar; pero con cultivo de células de carcinoma.<sup>47</sup>

En 2014 Ishaq *et. al.* publicaron resultados favorables al utilizar PANT para inducir apoptosis a células de melanoma *in vitro*;<sup>48</sup> posteriormente Kang *et. al.* reportaron, la muerte de células de cáncer de cabeza y cuello, *in vitro* utilizando PANT jet,<sup>49</sup> de forma más específica un grupo de investigadores realizó un estudio *in vitro* con queratinocitos, encontraron efectividad del PANT como tratamiento anticáncer,<sup>38</sup> resultados similares fueron publicados en 2017 por Yan *et. al.*,<sup>50</sup> mientras que, Liu *et. al.* reportan la efectividad del PANT jet como tratamiento de cáncer de mama;<sup>51</sup> y Yan *et. al.* en el mismo año, publicaron resultados favorables al utilizar PANT jet como tratamiento anticáncer de piel en ratones.<sup>50</sup> Sin embargo, el PANT además de ser útil para el tratamiento de neoplasias malignas, también ha mostrado resultados favorables

en el tratamiento de enfermedades crónicas como la psoriasis,<sup>52</sup> estos resultados también los arroja la investigación de Lee *et. al.*<sup>53</sup>

Respecto a la eliminación de microorganismos patógenos y oportunistas del biofilm bucal, uno de los blancos importantes son las especies *cándida*, ya que, la candidiasis es la infección micótica más común en cavidad bucal y orofaringe, así que, Sun *et. al.* demostraron la inactivación de *C albicans*, *C krusel* y *C glabrata* del biofilm en cavidad bucal y faringe, el estudio lo realizaron in vitro utilizando PANT jet.<sup>54</sup> Con la finalidad de reducir el riesgo a caries; Hong *et. al.* demostraron la eliminación de *S. mutans* del biofilm (in vitro), con una reducción del 70% después de dos minutos de la aplicación del plasma.<sup>43</sup>

#### 1.4.2. Plasma atmosférico no-térmico como inductor de la reparación tisular

La reparación tisular es un proceso importante pero complicado tanto en humanos como en animales, ya que requiere de la participación organizada de las células inflamatorias, así como la angiogénesis y la activación de los fibroblastos; con la finalidad de inducir angiogénesis y la liberación de factor activador de los fibroblastos (FGF-2), Arjunan *et. al.* realizaron un estudio in vitro con células endoteliales aorticas porcinas, observando la liberación de FGF-2 posterior a la exposición con PANT.<sup>55</sup> Con la misma finalidad de acelerar la reparación tisular, en 2014 Brun *et. al.* publicaron un estudio que realizaron in vitro, buscando la activación de fibroblastos utilizando PANT, concluyendo que es un tratamiento viable para reparación tisular especialmente para hígado.<sup>45</sup>

Investigadores del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) en México, desarrollaron una técnica de regeneración tisular con la utilización de PANT a base de helio a partir de un reactor tipo aguja, este procedimiento lo han probado con éxito en lesiones de piel de ratones, en donde identificaron la regeneración de la herida en un periodo de 4 horas.<sup>36</sup>

En 2017 se publicaron varios estudios sobre la utilidad del PANT con fines de curación de heridas, estos estudios fueron realizados in vivo utilizando PANT jet; Kos *et. al.* encontraron

aceleración en la curación de heridas,<sup>35</sup> Schmidt *et. al.* publicaron reparación de queratinocitos,<sup>52</sup> Lee *et. al.* realizaron su investigación en pacientes, reportando eficacia y reducción del tiempo de curación de heridas,<sup>53</sup> por otro lado; Gowka *et. al.* muestran la efectividad utilizando plasma de argón para cirugía laparoscópica abdominal y hemostasia en órganos internos especialmente hígado, bazo y riñón.<sup>56</sup> En un estudio realizado en la Universidad de Toulouse Francia, en ratones utilizando plasma de helio reportan una regeneración acelerada del daño en piel sin especificar el tiempo transcurrido para la regeneración.<sup>35</sup> Betancourt *et. al.* publicaron el caso de un paciente masculino de 59 años con una herida de 15 cm<sup>2</sup>, al cual se le manejo con PANT tipo aguja para acelerar la cicatrización, mostrando una regeneración casi total después de dos aplicaciones y 16 horas, sin presentar efectos adversos.<sup>57</sup>

Recientemente, Chatraie *et. al.* publicaron un estudio en el que utilizaron PANT jet como tratamiento para úlceras en ratones, reportando que, en menos de un día se completó la curación de la herida;<sup>58</sup> en el mismo año Kim *et. al.* mostraron buenos resultados al utilizar PANT in vitro, como tratamiento para cáncer de cavidad bucal.<sup>38</sup>

En otra publicación, se presenta el caso de una mujer de 83 años con Diabetes mellitus tipo 2, que cursaba con una úlcera crónica de 18 cm<sup>2</sup> en el pie, con abundante tejido necrótico e infección, fue manejada durante varios días con plasma no-térmico hasta conseguir su curación total, sin la presencia de efectos no deseados.<sup>59</sup>

La utilización de plasma no térmico para favorecer la regeneración tisular no ha mostrado efectos tóxicos, tampoco efecto adverso; estos resultados se reportan tanto al ser utilizado en modelo animal como en pacientes, con seguimiento mayor a 12 meses.<sup>36,57,59</sup>

## **2. Planteamiento del problema**

La toma de biopsia es un recurso necesario para el diagnóstico de la mayor parte de las lesiones en tejidos bucales, sin embargo, al manipular y exponer al tejido conectivo de la lámina propia el paciente experimentará dolor y limitaciones para las funciones bucales durante un periodo de dos a cinco días, además del riesgo para el desarrollo de infecciones. La reparación tisular del lecho quirúrgico menor a 2 cm por biopsia excisional tarda al menos 7 días. En los casos de toma de biopsia de tejidos blandos bucales, con la finalidad de favorecer la reparación tisular se colocan puntos simples de sutura, los cuales deben permanecer al menos 7 días sobre la herida, esto favorece la acumulación de alimento en la zona, además de tracción del tejido limitando el movimiento del área y causando dolor al paciente cada vez que se estira el tejido, ya sea al hablar o al comer.

Por otro lado, las úlceras recurrentes son muy dolorosas, debido al dolor y los episodios de recurrencia afecta la calidad de vida de los individuos que la padecen, además representa riesgo para el desarrollo de infecciones, debido a la exposición del tejido conectivo al medio bucal, su incidencia es del 5 al 25% de la población general.<sup>6,7,20</sup> En México, se han identificado en 9.15 casos por 1000 individuos con EAR.<sup>8</sup> Los tratamientos más comunes de las úlceras recurrentes tanto para el manejo de la sintomatología como para reducir el tiempo para la curación son el láser que ha demostrado una reducción en el tiempo de curación y los corticoesteroides que aun siendo de aplicación tópica, puede generar efectos adversos como el desarrollo de candidiasis.

Considerando que la EAR es muy frecuente en la población, y que, la toma de biopsia es un procedimiento de rutina en la consulta de patología bucal, ya que es el único recurso para el diagnóstico en más del 90% de los casos; es necesario utilizar un tratamiento no invasivo y sin efectos adversos, con la finalidad de favorecer la reparación tisular en ambos casos. Con estas características se ha estudiado la utilización de láser terapéutico para el caso de las úlceras recurrentes,<sup>10,15</sup> los estudios reportan una reducción de los síntomas propios de EAR en alrededor de 5 días utilizando como tratamiento el láser; para el caso de las incisiones por

toma de biopsia el recurso más utilizado es la sutura que tarda alrededor de 7 días en reparar el tejido.

Estudios pre-clínicos en ratones con tratamiento de heridas cutáneas con Helio reportan una regeneración tisular de menos de 4 horas,<sup>35,36</sup> seguimiento de casos clínicos en humanos con lesiones extensas en piel que fueron tratado con PANT mostraron una curación de la herida en pocos días sin efectos adversos.<sup>57,59</sup>

### **3. Justificación**

La cavidad bucal se encuentra revestida por la mucosa bucal, la cual está integrada por epitelio escamoso estratificado que puede o no estar queratinizado y, una lámina propia constituida por tejido conectivo propiamente dicho, en esta zona se integra el tejido nervioso y vascular. Cuando existe una pérdida de continuidad del epitelio se queda expuesto el tejido conectivo de la lámina propia, ocasionando hemorragia acompañada de dolor intenso, la reparación de la herida tarda al menos 7 días de forma superficial, para completar la regeneración epitelial pueden ser varias semanas de acuerdo con la región anatómica afectada, para la cicatrización completa del tejido conectivo se requieren varios meses.<sup>22</sup> Además de la hemorragia inicial y el dolor persistente ocasionados por la herida, la cavidad bucal es un medio con gran cantidad de microorganismos y que en ciertas situaciones por modificaciones en el medio bucal (pH y temperatura) se ve favoreciendo la colonización de los microorganismos patógenos u oportunistas.

Tanto la presencia de úlceras recurrentes como las incisiones por toma de biopsia causan una pérdida de continuidad de la superficie, con los efectos antes mencionados, y un periodo de al menos 7 días para su reparación inicial, por lo cual es necesario el desarrollo de una opción terapéutica que reduzca a menos de 24 horas el periodo de reparación tisular, con la finalidad de eliminar el dolor y el riesgo de infección de las úlceras, impactando de forma importante en las funciones bucales del paciente y el desarrollo de su vida cotidiana.

En el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) México, han desarrollado una técnica de regeneración tisular con la utilización de plasma atmosférico no-térmico, este procedimiento lo han probado con éxito en lesiones de piel de ratones, en donde identificaron la regeneración de la herida en un periodo de 4 horas.<sup>57,59</sup> En un estudio realizado en la Universidad de Toulouse Francia, también en ratones utilizando plasma de Helio reportan una regeneración acelerada del daño en piel sin especificar el tiempo transcurrido para la regeneración.<sup>35</sup>

En base a los resultados reportados por el ININ y considerando que la mucosa bucal está constituida por el mismo tipo de tejidos que la piel, es decir, está integrada por epitelio escamoso estratificado y tejido conectivo propiamente dicho, es considerable la utilización de plasma no-térmico para reparación tisular posterior a la toma de biopsia en cavidad bucal y como tratamiento de las úlceras recurrentes orales.

#### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuánto tiempo tarda la reparación tisular de incisiones por biopsia y úlceras recurrentes bucales utilizando plasma no-térmico?

#### **4. Hipótesis**

H<sub>1</sub> La reparación tisular de incisiones por biopsia y úlceras recurrentes bucales tarda menos tiempo utilizando plasma no-térmico que el estándar de oro (sutura y láser respectivamente).

H<sub>0</sub> La reparación tisular de incisiones por biopsia y úlceras recurrentes bucales utilizando plasma no-térmico tarda el mismo tiempo que el estándar de oro.

## **5. Objetivos: general y específicos**

### OBJETIVO GENERAL

Determinar el tiempo que tarda la reparación tisular de incisiones por biopsia y úlceras recurrentes bucales utilizando plasma no-térmico.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Determinar si la edad del paciente influye en la curación de las incisiones por biopsia, utilizando plasma no-térmico.
- b. Identificar si existen diferencias en la reparación tisular en base a la localización de la lesión.
- c. Comparar la eficacia en la reparación tisular de incisiones por toma de biopsia utilizando plasma no-térmico en comparación con la utilización de sutura.
- d. Evaluar la disminución del dolor utilizando plasma no-térmico como tratamiento para la regeneración tisular en úlceras recurrentes.
- e. Conocer si la edad del paciente influye en el tiempo de curación de las úlceras recurrentes, utilizando plasma no-térmico.
- f. Identificar si existen diferencias en el tiempo de reparación tisular en base a la localización de las úlceras recurrentes.
- g. Comparar la eficacia en la reparación tisular de úlceras recurrentes utilizando plasma no-térmico en comparación con la utilización de láser.

## **6. Diseño metodológico**

### 6.1 Diseño del estudio

Cuasiexperimental. Longitudinal, aleatorizado y controlado.

Grupo de estudio: Incisiones por toma de biopsia y úlceras recurrentes manejadas con plasma no-térmico.

Grupo control: Incisiones por toma de biopsia y úlceras recurrentes manejadas con sutura para las incisiones y láser para las úlceras recurrentes.

### 6.2 Universo y muestra

#### **Universo de estudio**

Pacientes de la Facultad de Odontología de la UAEMex que acuden a la clínica Orocentro.

#### **Muestra**

No probabilístico por conveniencia, ya que no se conoce el número de población que requiere toma de biopsia de tejidos blandos bucales y/o presenta úlceras recurrentes. Se incluyeron los casos que cumplieron con los criterios de selección y fueron atendidos en la clínica de patología bucal Orocentro de la Facultad de Odontología de la UAEMex Orocentro.

### 6.3 Criterios de inclusión y exclusión

#### **Criterios de selección**

##### **INCLUSIÓN**

- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de edad (mayores de 18 años).
- Pacientes con úlceras recurrentes.

- Pacientes con lesiones en mucosa bucal menores a 2cm que requieran biopsia excisional.
- Pacientes sin compromiso sistémico.
- Pacientes con lesiones que presenten criterios clínicos de lesiones benignas.
- Pacientes que acepten participar en el estudio, firmando el consentimiento informado.

#### EXCLUSIÓN

- Pacientes con lesiones bucales mayores a 2 cm.
- Pacientes con enfermedades en tejidos blandos bucales.
- Pacientes con úlceras y tratamiento de ortopedia maxilar y/u ortodoncia.
- Pacientes portadores de prótesis dentales desajustadas que no realicen el cambio o ajuste de esta.
- Pacientes con lesiones que tengan al menos un criterio clínico de neoplasias malignas.
- Pacientes que muestren o refieran trastornos psiquiátricos y/o adicciones.

#### ELIMINACIÓN

- Pacientes que no quieran participar en el estudio.
- Pacientes que decidan salir del estudio.
- Pacientes sin apego al tratamiento.
- Pacientes que no sigan las indicaciones pos-terapéuticas.
- Pacientes que consuman antiinflamatorios durante el proceso del estudio.
- Paciente de los que no se cuente con toda la información requerida en la ficha de recolección de datos.
- Pacientes que presenten efectos adversos a alguna de las maniobras.

## 6.4 Variables

Independiente: Incisión por toma de biopsia y úlceras recurrentes

Dependiente: Reparación tisular con plasma no térmico (grupo de estudio)

Reparación tisular con sutura para las incisiones y láser para las úlceras recurrentes (grupo control).

### Definiciones operacionales

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	INDICADOR	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDADES O CATEGORÍAS
Género	Características genotípicas y fenotípicas que definen a hombres y mujeres.	Demográfica	Referencia del paciente.	Se seleccionará de acuerdo con el aspecto físico del paciente	1. Femenino 2. Masculino
Edad	Tiempo en años transcurridos desde el nacimiento del individuo hasta la fecha actual.	Demográfica	Fecha de nacimiento.	Tomando como referencia la fecha de nacimiento se establecerán los años cumplidos del paciente	Edad en años cumplidos
Estado civil	Clase o condición de una persona en el orden social.	Cualitativa politómica	Información proporcionada por el paciente.	Se preguntará directamente al paciente su estado civil.	1. Soltero(a) 2. Casado(a) 3. Unión libre 4. Separado(a) 5. Divorciado(a) 6. Viudo(a)
Escolaridad	Grado máximo de estudios.	Cualitativa politómica	Grado máximo de estudios.	Se preguntará directamente al paciente su escolaridad.	1. Sin estudios 2. Básica 3. Bachillerato 4. Profesionales 5. Posgrado
Ocupación	Actividad(es) que realiza	Cualitativa	Actividad(es) que	Se preguntará	1. Estudia

	el paciente.	politémica	realiza el paciente.	directamente al paciente su ocupación.	2. Trabaja 3. Tareas del hogar 4. Desempleado
Enfermedad sistémica	Enfermedad que afecta al menos un sistema del organismo.	Cualitativa dicotómica	Presencia de al menos una enfermedad sistémica referida por el paciente.	Se preguntará directamente al paciente si padece alguna enfermedad sistémica.	1. No 2. Si, especificar
Medicamentos	Uno o más fármacos integrados en una forma farmacéutica, para el manejo de enfermedades o sus síntomas.	Cualitativa dicotómica	Consumo de medicamentos por el paciente.	Se preguntará directamente al paciente si consume medicamentos	1. No 2. Si, especificar
Tabaquismo	Hábito de consumir tabaco fumado en cigarrillo, puro o pipa.	Cualitativa politémica	Presencia del consumo de tabaco en unidades por día.	Se preguntará directamente al paciente si actualmente fuma y que cantidad.	1. NO 2. $\leq 10$ unidades 3. 11-20 unidades 4. 21-30 unidades 5. 31 o más unidades
Tabaquismo evolución	Hábito de consumir tabaco fumado en cigarrillo, puro o pipa.	Cualitativa politémica	Presencia del consumo de tabaco en tiempo.	En caso de que el paciente fume, se le preguntará desde cuando fuma.	1. Nunca 2. $< 1$ año 3. 2-5 años 4. $> 5$ años
Alcoholismo	Hábito de ingerir bebidas alcohólicas de forma constante.	Cualitativa politémica	Presencia del consumo de bebidas alcohólicas de acuerdo con el periodo de tiempo.	Se preguntará directamente al paciente con qué frecuencia consume bebidas alcohólicas.	1. Nunca 2. Una vez al año 3. Una vez al mes 4. 2-4 veces al mes 5. 2-3 veces a la semana 6. 4 o más veces por semana
Localización	Sitio anatómico dentro de la cavidad bucal.	Cualitativa politémica	Sitio anatómico de mucosa móvil en cavidad bucal que presenta la lesión o úlcera.	Se inspeccionará al paciente con luz directa de la lámpara de la unidad dental para identificar la	1. Mucosa de labios superior 2. Mucosa de labios inferior 3. Carrillo derecho

				localización de la o las lesiones o úlceras.	4. Carrillo izquierdo 5. Dorso lingual 6. Borde de lengua derecho 7. Borde de lengua izquierdo 8. Vientre lengua derecho 9. Vientre de lengua izquierdo 10. Encía
Tamaño de la herida / úlcera	Longitud en mm de exposición de tejido conectivo.	Cuantitativa de intervalo	Tamaño en mm de la herida por toma de biopsia o diámetro de la úlcera.	Con un vernier se medirá el diámetro exacto de la herida o de la úlcera según sea el caso.	mm de longitud
Tiempo de evolución de la lesión	Tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión que requiere biopsia.	Cuantitativa de intervalo	Años transcurridos desde que se presentó la lesión para biopsia.	Se preguntará directamente al paciente desde cuando presenta la lesión.	1. < de 1 año 2. 2-5 años 3. 6-10 años 4. 11-15 años 5. más de 15 años
Tiempo de evolución de la úlcera	Tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión o úlcera.	Cuantitativa de intervalo	Días transcurridos desde que se presentó la úlcera.	Se preguntará directamente al paciente desde cuando presenta la úlcera	1. 1 día 2. 2-5 días 3. 6-10 días
Frecuencia entre periodos de recurrencia	Tiempo transcurrido entre un periodo de EAR y el siguiente.	Cuantitativa de intervalo	Tiempo que transcurre entre un episodio y otro de EAR.	Se preguntará directamente al paciente cual es la frecuencia de recurrencia de las úlceras.	1. Menos de 1 al año 2. Una vez al año 3. 2-11 veces al año 4. 1 vez al mes 5. 2-4 veces al mes 6. 1 vez a la semana
Sintomatología (Dolor)	Percepción sensorial desagradable localizada y subjetiva.	Cualitativa ordinal	Referencia del paciente con escala numérica de tipo Likert.	Se pedirá al paciente respecto al dolor más intenso que ha sentido, que lo tome	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

				como referencia de número 10 para, establecer en escala del 1 al 10 el dolor que presenta la lesión o úlcera.	
Contorno eritematoso	Tejido circundante a la úlcera que presenta proceso inflamatorio.	Cuantitativa de razón	Medida en mm del tejido circundante a la úlcera con presencia de eritema.	Con un vernier se medirá el contorno eritematoso que presenten las úlceras.	Medida en mm
Maniobra	Recursos utilizados para la recuperación de la herida por toma de biopsia o la úlcera bucal.	Cualitativa	Recursos utilizados para la regeneración del tejido en heridas por toma de biopsia y en úlceras bucales recurrentes.	De forma aleatoria se asignará la maniobra para cada grupo: Los pacientes que asistan en número non se les aplicará plasma no-térmico y a los pacientes que asistan en número par se les suturará a las biopsias y aplicará láser a las úlceras.	1. Plasma no-térmico 2. Sutura/láser
Tiempo del acto quirúrgico	Tiempo transcurrido para la toma de biopsia.	Cuantitativa de intervalo	Tiempo en minutos que transcurrió desde la incisión inicial hasta la extirpación de la lesión.	Se cronometrará y registrará el tiempo que tarde la toma de biopsia como acto quirúrgico.	Tiempo en minutos
Reparación tisular	Reparación de la herida por toma de biopsia o por úlceras bucales.	Cuantitativa de intervalo	Tiempo en horas que transcurrió desde la aplicación de la maniobra hasta la	Se valorará al paciente una hora después de inicio de tratamiento, 24 horas después y una	Tiempo en días

			reparación del tejido.	semana, para identificar el momento en que no hay tejido conectivo expuesto, determinando así el tiempo de relación tisular.	
Diagnóstico histopatológico	Diagnóstico microscópico de la lesión.	Cualitativa politémica	Diagnóstico microscópico de la biopsia.	Directamente del expediente del paciente se obtendrá el diagnóstico histopatológico de las lesiones.	Diagnóstico histopatológico de la lesión por toma de biopsia

## 6.5 Instrumentos

Con la finalidad de medir las variables de estudio, se realizaron dos instrumentos de recolección de información. Uno para el grupo de pacientes con incisiones por toma de biopsia excisional (anexo 1) y el otro para el grupo de pacientes con úlceras recurrentes (anexo 2).

Cada uno de los instrumentos se conformó por las siguientes secciones:

- Interrogatorio: Edad, sexo, tiempo de evolución.
- Exploración: Número lesiones, tamaño, localización, y síntomas.
- Selección de la maniobra, asignado los códigos A para el plasma no térmico y B para: láser en el caso de las úlceras y sutura en los casos de las incisiones por toma de biopsia.
- Evolución: Tamaño de la herida (por biopsia o de la úlcera) después del tratamiento con PANT, 24 horas posterior y 7 días posterior al tratamiento.
- Observaciones.

## 6.6. Procedimiento

Para poder iniciar con la investigación se contó con la Autorización del Coordinador de la clínica Orocentro de la Facultad de Odontología de la UAEMex.

1. Se sometió el protocolo al Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la UAEMex. El cual fue aprobado 25 de octubre del 2018 (anexo 3).

2. Se estandarizaron las técnicas: Plasma no-térmico, láser y sutura.

3. Selección de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección:

- El diagnóstico clínico lo realizaron especialistas en patología bucal, basándose en las características clínicas de las lesiones. Esto posterior al llenado de la Historia Clínica y la sección de interrogatorio del instrumento de recolección de información.

- El mismo especialista que diagnosticó clínicamente, seleccionó a los pacientes para designarles cada una de las maniobras: A=plasma no térmico y; B= sutura para las biopsias o láser para las úlceras, con una relación de un control por cada tres casos de estudio.

Para la aplicación del plasma no térmico con helio, la Facultad de Odontología de la UAEMex cuenta con un convenio de colaboración (anexo 4) con el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), en este convenio se especifica que el ININ proporcionará el equipo para la aplicación del plasma no-térmico, así como el recurso humano para la asesoría y manejo del equipo correspondiente y la UAEMex el recurso humano para su aplicación.

- El patólogo bucal realizó las mediciones tanto de la lesión, el contorno eritematoso y el dolor: inicial y una hora posterior, 1 días después y 7 días después.

- En caso de que los pacientes presentaran complicaciones derivadas del procedimiento, ya sea el plasma no-térmico, el láser o la sutura, de forma inmediata se suspendería la maniobra, se valoraría la situación y se daría la solución adecuada para cada paciente; en caso extremo que el paciente por su condición sistémica (negada en la historia clínica) presentará un problema de salud importante, éste sería canalizado a la instancia de Salud correspondiente.

### **En los casos de incisiones por toma de biopsias**

1.- Los pacientes de la Clínica Orocentro de la FO de la UAEMex con lesiones reactivas, máculas u otro tipo de lesión que requerían biopsia excisional en tejidos blandos bucales, fueron invitados a participar en el estudio, bajo consentimiento informado por duplicado (anexo 5).

2.- El procedimiento quirúrgico que se realizó fue el indicado para cada diagnóstico clínico y realizado por especialistas en Patología Bucal, siguiendo la técnica:

-Anestesia local.

-Dos incisiones sobre la mucosa sana que rodea la lesión con diseño en forma de huso de máximo 2 cm y una profundidad de 2-3 mm.

-Con disección se separó la lesión de la mucosa subyacente.

-Se revisó el lecho quirúrgico.

3.- Posterior a la toma de biopsia se realizó la medición de incisión con un vernier y se tomó registro fotográfico.

4. - Se designó a los pacientes que asistieron a la clínica de la FO de la UAEMex para manejo con plasma no-térmico o colocación de sutura con puntos simples, tres casos experimentales y un caso control subsecuente.

Plasma no-térmico: Fue aplicado por el mismo especialista en patología bucal que realizó la toma de biopsia, se aplicó a una distancia de 5 mm de la zona de la incisión por toma de biopsia, en forma de barrido y durante 3 minutos. Una hora después de la toma de biopsia se aplicó nuevamente plasma no-térmico a una distancia de 5 mm de la zona de la incisión por toma de biopsia, en forma de barrido y durante 3 min. Realizando mediciones de la incisión con vernier después de cada aplicación, las cuales fueron registradas en el instrumento de recolección, así como, el registro fotográfico posterior a cada aplicación y referencia de dolor identificado por el paciente en escala análoga Likert.

Sutura: Tres puntos simples con seda negra 3-0 (Ethicon<sup>™</sup>), que fueron retirados 7 días posteriores, midiendo con vernier la zona de la herida posterior a la sutura.

5. - Se le prescribiría a todos los pacientes tanto casos como controles Ketorolaco (Dolac<sup>R</sup> 10 mg) un analgésico cuando el dolor persista después de una hora del tratamiento, especificando que lo tomará solo en caso de dolor limitante.
- 6.- A todos los pacientes se les dieron indicaciones postquirúrgicas: no fumar, no consumir bebidas alcohólicas, no comer grasas, ni alimentos o bebidas calientes, no exponerse al sol o fuentes de calor durante 48 horas.
- 7.- Se revisó nuevamente a los pacientes (tanto del grupo control como el grupo de estudio) a las 24 horas y una semana después para valorar la evolución, con un total de 3 citas. En estas dos citas subsecuentes se realizó registro fotográfico y medición con vernier del tamaño de la herida, además de valoración del dolor con escala análoga Likert 0-10.
- 8.- Se registró el tiempo que tardó en reparar la herida posterior a la toma de biopsia, identificando el momento en que no exista tejido conectivo expuesto, determinando así el tiempo de reparación tisular.

#### **En los casos de úlceras recurrentes**

- 1.- Los pacientes que acudieron a la Clínica Orocentro de la FO de la UAEMex con úlceras recurrentes, fueron invitados a participar en el estudio, bajo consentimiento informado por duplicado (anexo 6).
  - 2.- El diagnóstico de úlceras recurrentes lo realizaron especialistas en patología bucal basándose en las características clínicas de las lesiones.
  3. - Fueron designados los pacientes que asistieron a la clínica de la FO de la UAEMex para el manejo con plasma no-térmico o la aplicación de láser diódico de mediana potencia (Quantum).
- Previo a la aplicación de la maniobra se midieron las úlceras con vernier, así como el tamaño de su contorno eritematoso, para registrarlo en el instrumento de recolección. También se registró el dolor referido por el paciente en escala análoga Likert 0-10 y se tomó registro fotográfico.

Plasma no-térmico: Fue aplicado por el mismo especialista en patología bucal que realizó el diagnóstico, a 5 mm de la úlcera, en forma de barrido, durante 3 minutos; una hora después se aplicó nuevamente plasma no térmico durante 3 minutos. Realizando mediciones con vernier después de cada aplicación tanto del tamaño de la úlcera como del contorno

eritematoso, las cuales fueron registradas en el instrumento de recolección, así como el registro fotográfico y la referencia de dolor del paciente en escala análoga Likert 0-10.

Láser: Fue aplicado por el mismo especialista en patología bucal que realizó el diagnóstico, a 5 mm de la úlcera en forma de barrido, durante el tiempo establecido por el fabricante, el cual ya está programado en el equipo una vez seleccionado el tratamiento para úlceras recurrentes (2 minutos), repitiendo la aplicación de forma inmediata, y una hora posterior a la primera aplicación que dará un total de tres aplicaciones como lo indica el manual del fabricante. Después de la primera y tercera aplicación (a una hora) se realizaron mediciones con vernier del tamaño de la úlcera y del contorno eritematoso, las cuales fueron registradas en el instrumento de recolección, así como el registro fotográfico y la referencia de dolor del paciente en escala análoga Likert 0-10

4.- Un día después, se midieron nuevamente el tamaño de la úlcera, el contorno eritematoso y el dolor, así como el registro fotográfico.

5.- Se revisaron nuevamente los pacientes tanto de grupo control como de grupo de estudio, una semana después para valorar la evolución, registrando las mediciones de la úlcera, el contorno eritematoso, dolor en escala análoga y registro fotográfico. Revisando al paciente un total de 3 citas.

8.- Se registró el tiempo que tardó en reparar la úlcera posterior a la primera aplicación de la maniobra, identificando el momento en que no presentó tejido conectivo expuesto, determinando así el tiempo de reparación tisular.

#### 6.7 Recolección de datos

Los datos demográficos de los pacientes, información clínica de la lesión y la evolución de éstas se registró inicialmente en la ficha de recolección de la información de cada paciente con el folio asignado.

Una vez que cada paciente fue ingresado, con historia clínica completa y consentimiento informado, se le asignó un folio de registro en la investigación con el cual fueron registrados sus datos en una base de datos en Excel.

Posterior al registro en Excel se procedió a registrar al paciente en el software SPSS-V24, con el mismo folio de identificación, pero separados de acuerdo con el grupo de estudio: Toma de biopsia o úlceras recurrentes. Para el registro de la información se utilizaron los códigos asignados en la operacionalización de variables, es decir códigos numéricos.

## 6.8 Análisis de datos

Se realizó una base de datos en SPSS-V24 para obtener estadística descriptiva, además de estadística inferencial, aplicando *t* de Student para las variables continuas,  $\chi^2$  para las variables nominales, Anova para la comparación de los tres grupos, correlación de Pearson y regresión lineal de acuerdo con el tipo de variables involucradas. Todos con un valor de confianza del 95%, considerándose significativo con un valor de  $p \leq 0.05$ .

## 6.9 Aspectos éticos

El proyecto se ajusta al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como a la Declaración de Helsinki, el presente protocolo ha sido sometido a consideración por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la UAEMex, y fue aprobado el día 25 de octubre de 2018 (anexo 3).

De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud en su artículo 17 esta investigación es considerada: Investigación con riesgo mayor que el mínimo. Ningún paciente podrá ser reclutado si no se autoriza el consentimiento informado (anexos 5 y 6), comprendido y firmado por él mismo, así como el Aviso de privacidad de la UAEMex (anexo 7), además se mantendrá confidencialidad de todos los pacientes.

## 7. Resultados

### 7.1 Artículo aceptado y publicado

#### 7.1.1 Título del artículo aceptado

Plasma atmosférico no-térmico generado con gas helio como promotor de la cicatrización de herida por biopsia de glándulas salivales en Síndrome de Sjögren. Presentación de dos casos.

#### 7.1.2 Página frontal del manuscrito

G Model  
REUMA-1508; No. of Pages 2

ARTICLE IN PRESS

Reumatol Clin. 2021;xxx(xx):xxx-xxx

 Sociedad Española de Reumatología - Colegio Mexicano de Reumatología

**Reumatología Clínica**

[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)



#### Carta al Editor

**Plasma atmosférico no-térmico generado con gas helio como promotor de la cicatrización de herida por biopsia de glándulas salivales en el síndrome de Sjögren. Presentación de dos casos**

***Non-Thermal Atmospheric Plasma Generated with Helium Gas as a Promoter of Wound Healing by Salivary Gland Biopsy in Sjögren's Syndrome. Presentation Two Cases***

Se presentan los casos de dos pacientes con criterios clínicos de SS, femeninos de 51 y 76 años, con hiposalivación que restringía las funciones bucales. En ambos se realizó BGSM<sup>4</sup> bajo consentimiento informado, y en lugar de la colocación de puntos de sutura se realizaron dos aplicaciones de 3 min cada una de PANT a una distancia de 5 mm de la herida (fig. 1).

*Caso 1.* Se refirió asintomático una hora posterior a la aplicación de PANT y mostró reparación de la herida a los 2 días. *Caso 2.* Se refirió asintomático 24 h posterior a la aplicación de PANT y mostró

### 7.1.3 Carta de aceptación

REUMATOLCLIN: Confirmación pendiente / Pending OK



em.reumatolclin.0.70af7a.14897765@editorialmanager.com <em.reumatolclin.0.70af7a.14897765@editoria 

15/01/2021 07:04 p. m.

Para: Norma Guadalupe Ibáñez

**Reumatología** Clínica

Título: Plasma atmosférico no-térmico generado con gas helio como promotor de la cicatrización de herida por biopsia de glándulas salivales en Síndrome de Sjögren. Presentación de dos casos.

Autores: Norma Guadalupe Ibáñez, DDS, MSc; Víctor Hugo Toral, PhD; Edith Lara, PhD; Régulo López, PhD

Estimado/a Norma:

El PDF de su artículo "Plasma atmosférico no-térmico generado con gas helio como promotor de la cicatrización de herida por biopsia de glándulas salivales en Síndrome de Sjögren. Presentación de dos casos." ya se ha generado y está listo para su aprobación. Por favor, revise el pdf antes de aceptarlo para confirmar que no contiene errores. Si ya ha aceptado el PDF de su artículo, ignore este mensaje.

Para aprobar el PDF, por favor, entre en su cuenta de Editorial Manager como Autor:

<https://www.editorialmanager.com/reumatolclin/>

### 7.1.4 Resumen

La biopsia de glándulas salivales del labio (MSGB) es uno de los criterios para el diagnóstico de Síndrome de Sjögren (SS), el periodo de cicatrización de la herida por toma de biopsia suele ser de al menos 7 días.

Se presentan los casos de dos pacientes con criterios clínicos de SS a los cuales se les realizó MSGB como criterio para el diagnóstico; presentaron una cicatrización de la herida a los 2 y 3 días respectivamente, utilizando plasma atmosférico no térmico (NTAP) como promotor de la cicatrización.

Conclusiones: Utilizar NTAP como promotor de la cicatrización de la mucosa después de MSGB, en estos dos casos mostró ser un recurso útil y seguro para los pacientes, ya que la regeneración tisular se observó en un máximo de 72 horas.

### 7.1.5. Artículo completo

Plasma atmosférico no-térmico generado con gas helio como promotor de la cicatrización de herida por biopsia de glándulas salivales en Síndrome de Sjögren. Presentación de dos casos.

Non-thermal atmospheric plasma generated with helium gas as a promoter of wound healing by salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Presentation two cases.

Sr. Editor:

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción de glándulas exocrinas,<sup>1</sup> su diagnóstico se basa en varias características, de éstas; la sialadenitis linfocítica focal que se observa en la biopsia de glándulas salivales menores (BGSM), es el criterio que presenta mayor especificidad y sensibilidad para el diagnóstico.<sup>1,2,3</sup> Posterior a la toma de biopsia se colocan puntos de sutura<sup>4</sup> 7 días. Durante este periodo pueden causar tensión del tejido, dolor, acumulación de microorganismos e inflamación crónica.<sup>5</sup> En Física, al ionizar un gas se obtiene el cuarto estado de la materia y se conoce como plasma, éste se puede generar de manera no-térmica a presión atmosférica (PANT), existen reportes que muestran una reducción en el tiempo de reparación de heridas utilizando PANT generado con gas helio.<sup>6,7</sup> Para la generación del PANT se utiliza una configuración coaxial "reactor tipo aguja", la boquilla tiene 1 mm de radio que contiene un electrodo interno de cobre cubierto con un cerámico, y el electrodo externo es de acero inoxidable. El PANT es producido por un generador de radiofrecuencia a 13.56 MHz y el gas utilizado es helio con un flujo de 0.5 LPM.

Se presentan los casos de dos pacientes con criterios clínicos de SS, femeninos de 51 y 76 años, con hiposalivación que restringía las funciones bucales. En ambos se realizó BGSM<sup>4</sup> bajo consentimiento informado, en lugar de la colocación de puntos de sutura se realizaron dos aplicaciones de 3 minutos cada una de PANT a una distancia de 5 milímetros de la herida (figura 1). Caso 1. Se refirió asintomático una hora posterior a la aplicación de PANT y

mostró reparación de la herida a los dos días. Caso 2. Se refirió asintomático 24 horas posterior a la aplicación de PANT y mostró reparación de la herida a los tres días.

Debido a las complicaciones que se pueden presentar a causa de la sutura, varios autores han realizado investigaciones utilizando otros medios para sustituir la sutura. En un estudio que realizaron cirugías orales utilizando diodo láser para favorecer la cicatrización encontraron reparación tisular 10 días posterior a los procedimientos quirúrgicos,<sup>8</sup> mientras que, en los dos casos reportados, las heridas por BGSM presentaron una evolución rápida hacia la cicatrización utilizando PANT. Con la cicatrización de la herida en menos de 3 días se logró evitar las complicaciones postquirúrgicas, como infecciones y dehiscencia de la herida, las cuales suelen ser más comunes en pacientes con hiposalivación por los efectos a causa de la disminución del flujo salival.<sup>5</sup> Los cambios de sensibilidad en la zona de la biopsia son referidos por gran parte de los pacientes. En un estudio evaluaron los síntomas posteriores a la BGSM de parótida y mucosa labial, para esta última localización los pacientes refirieron cambios en la sensibilidad de la zona post-quirúrgica con duración de entre una semana y seis meses.<sup>9</sup> Los pacientes aquí reportados se refirieron asintomáticos antes de 24 horas, recuperando en ese periodo la funcionabilidad del tejido. Con el seguimiento de los pacientes se realizó exploración de la zona de la toma de biopsia, identificando que recuperó las características de normalidad, esto puede ser resultado de la aplicación de PANT, ya que éste libera radicales libres que estimulan las angiogénesis y a los fibroblastos, dando lugar a un proceso de reparación tisular organizado.<sup>6,7,10</sup>

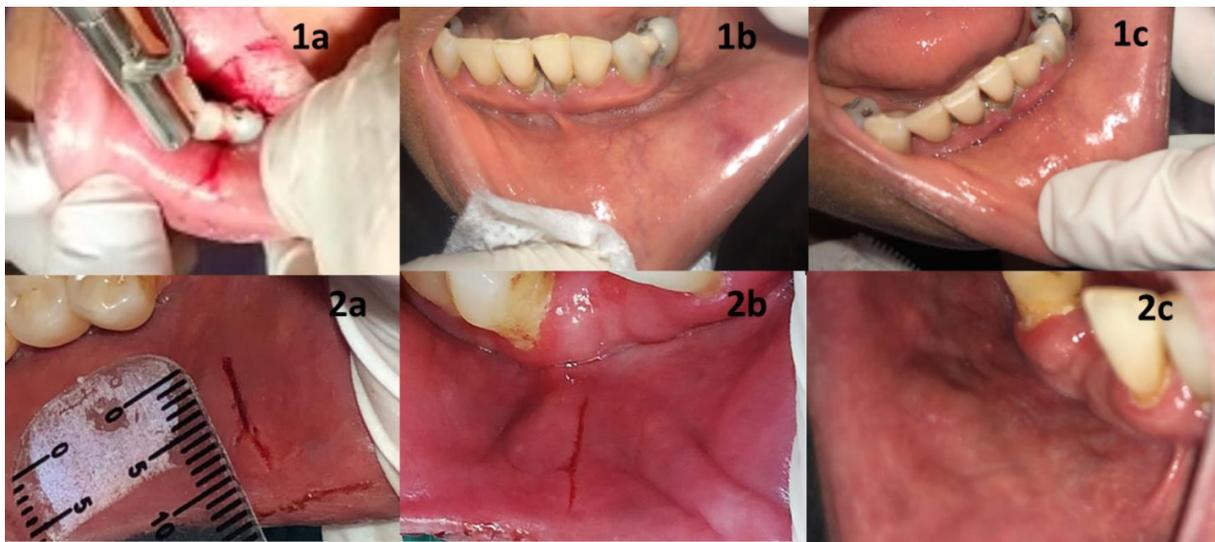


Figura 1. Casos a los que se les realizó BGSM. Caso 1: 1a) Incisión quirúrgica y aplicación inicial de PANT, 1b) incisión en proceso de reparación después de las dos aplicaciones de PANT (1 hora posterior a la toma de biopsia), 1c) mucosa labial en la zona de la toma de biopsia regenerada a los dos días. Caso 2: 2a) Incisión quirúrgica, 2b) incisión en proceso de reparación después de las dos aplicaciones de PANT (1 hora posterior a la toma de biopsia), 2c) mucosa labial regenerada a los tres días de la toma.

En conclusión, con los casos presentados el PANT mostro ser una alternativa útil y segura para los pacientes, ya que la regeneración tisular se observó en un máximo de 72 horas después de la toma de biopsia, evitando de esta forma complicaciones post-quirúrgicas.

## Referencias

1. Caraba A, Babalic FC, Iurciuc S, Iurciuc M. The utility of major salivary gland ultrasonographic parameters in the Diagnosis of Sjögren Syndrome. *Dis Markers*. 2019;2019:1716848. [https://doi: 10.1155/2019/1716848](https://doi.org/10.1155/2019/1716848)
2. Chiu, Y-H, Lee T, Chao E, Chen I-F, Liu F-Ch, *et. al.* Application of classification criteria of Sjogren syndrome in patients with sicca symptoms: real-world experience at a medical center. *J Formosan Med Assoc.* 2019;119:480-87. [https://doi:10.1016/j.jfma.2019.06.012](https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.06.012)
3. Lacombe V, Lacout C, Lozac'h P, Ghali A, Gury A, *et. al.* Unstimulated whole saliva flow for diagnosis of primary Sjögren's syndrome: time to revisit the threshold? *Arthritis Res Ther.* 2020;22:38. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2132-3>

4. Trevisani VFM, Posoto SG, Fernandes M, Lopes M, Fialho S. Recommendations from the Brazilian society of rheumatology for the diagnosis of Sjögren's syndrome (Part I): glandular manifestations (systematic review). *Adv Rheumatol.* 2019;59:58. <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0102-8>
5. Vinke J, Kaper HJ, Vissink A, Sharma PK. Dry mouth: saliva substitutes which adsorb and modify existing salivary condition films improve oral lubrication. *Clin Oral Invest* 2020(17). <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03272-x>
6. López-Callejas R, Peña-Eguiluz R, Valencia-Alvarado R, Mercado-Cabrera A, Rodríguez-Méndez BG, et. al. Alternative method for healing the diabetic foot by means of a plasma needle. *Clin Plasma Med.* 2018;9:19-23. <https://doi.org/10.1016/j.cpme.2018.01.001>
7. Betancourt-Ángeles M, Peña-Eguiluz R, López-Callejas R, Domínguez-Cadena NA, Mercado-Cabrera A, et. al. Treatment in the healing of burns with a cold plasma source. *Int J Burn Trauma.* 2017;7(7):142-146. PMID:29348977; PMCID: PMC5768930
8. Derikvand N, Chinipardaz Z, Ghasemi S, Chiniforush N. The Versatility of 980 nm Diode Laser in Dentistry: A Case Series. *J Lasers Med Sci.* 2016;7(3):205-208. <https://doi:1015171/jlms.2016.36>
9. Delli K, Dagal EF, Bootmas H, Vissink A, Spijkervet FK. Patient-reported change of sensibility and pain after parotid and labial gland biopsy applied for primary Sjögren's syndrome diagnostics: one-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 112(3):S173-S176. PMID:30156543
10. Brun P, Pathak S, Castagliuolo I, Palú G, Brun P, et. al. Helium generated cold plasma finely regulates activation of human fibroblast-like primary cells. *PLoS One.* 2014;9(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104397>

## 7.2 Capítulo de libro aceptado

### 7.2.1 Título del capítulo de libro aceptado

Estomatitis aftosa recurrente. Revisión de la literatura.

### 7.2.2 Página frontal del manuscrito

---

## CAPÍTULO XX

---

### Estomatitis aftosa recurrente. Revisión de la literatura

Norma Guadalupe Ibáñez-Mancera,<sup>1,2</sup> Víctor Hugo Toral-Rizo,<sup>3</sup> Edith Lara-Carrillo,<sup>4</sup> Antonio Hernández-Morales,<sup>5</sup> Violeta Evelyn Flores-Solano,<sup>4</sup> Elías Nahúm Salmerón-Valdés,<sup>3</sup> Ana Miriam Santillán-Reyes.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México. <sup>2</sup>Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud UST del Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, CDMX. <sup>3</sup>Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología "Dr. Keisaburo Miyata" de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México. <sup>4</sup>Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca México. <sup>5</sup>Ciencias Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México.

#### Correspondencia

Víctor Hugo Toral Rizo: Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología "Dr. Keisaburo Miyata" de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México. email: toralrizo@hotmail.com

---

### 7.2.3. Carta de aceptación del capítulo

8/7/2021

Correo: Víctor Hugo Toral Rizo - Outlook

Responder Eliminar No deseado Bloquear ...

#### Aceptación y revisión galeras capítulo de libro

CC Casos Clinicos <mis.casosclinicos@yahoo.com> Mar 06/07/2021 10:25 PM Para: Víctor Hugo Toral Rizo

069 Ibañez-Mancera et a... 724 KB

Dr. Víctor Hugo Toral-Rizo

Nos es grato dirigirnos a usted para hacer de su conocimiento que, con base a la revisión editorial y a la calidad del manuscrito titulado:  
**TÍTULO: Estomatitis aftosa recurrente. Revisión de la literatura**

**AUTORES:**

Norma Guadalupe Ibañez-Mancera,<sup>1,2</sup> Víctor Hugo Toral-Rizo,<sup>3</sup> Edith Lara-Carrillo,<sup>4</sup> Antonio Hernández-Morales,<sup>5</sup>  
Violeta Evelyn Flores-Solano,<sup>4</sup> Elías Nahúm Salmerón-Valdés,<sup>3</sup> Ana Miriam Santillán-Reyes.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México. <sup>2</sup>Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud UST del Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, CDMX. <sup>3</sup>Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología "Dr. Keisaburo Miyata" de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México. <sup>4</sup>Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca México. <sup>5</sup>Ciencias Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México.

Ha sido **ACEPTADO**, para ser incluido en el libro que estamos editando. Para finalizar, por favor le pedimos:

- Leer con detenimiento el manuscrito que se encuentra adjunto al correo para eliminar algún error que pudo ser introducido durante la edición del mismo por el equipo editorial.

#### 7.2.4. Resumen

La Estomatitis Aftosa Recurrente, se caracteriza por cuadros recurrentes de úlceras, denominadas úlceras recurrentes o aftas orales, estas úlceras corresponden a uno de los motivos de consulta más comunes en medicina bucal. Su incidencia es del 5 al 25% de la población general, aumentado hasta un 50% o 66% en ciertas poblaciones. Su etiología no es clara, sin embargo, se han identificado factores genéticos predisponentes relacionados con disfunción del sistema inmunológico y una serie de factores desencadenantes. Se clasifica en tres tipos: menor, mayor y herpetiforme. El diagnóstico se realiza en base a la historia clínica del paciente y las características clínicas. Existen diferentes alternativas de tratamiento, que van dirigidas específicamente a aliviar el dolor, contrarrestar la inflamación y reducir el tiempo de evolución de las úlceras; esto último con la finalidad de disminuir el riesgo de infección, la mayoría de los tratamientos utilizados son paliativos más no curativos. Por sus características clínicas es importante considerar dentro de los diagnósticos diferenciales, a otras lesiones que se presentan en mucosa bucal en forma de úlceras, entre ellas: úlceras traumáticas, pénfigo vulgar, liquen plano, infección por virus herpes simple y carcinoma oral de células escamosas.

### **7.3 Capítulo de libro aceptado**

#### 7.3.1 Título del capítulo de libro aceptado

Plasma no-térmico generado a presión atmosférica como promotor de la curación por segunda intención en mucosa bucal.

## 7.2.2 Página frontal del manuscrito

### PLASMA ATMOSFÉRICO NO-TÉRMICO COMO PROMOTOR DE LA CURACIÓN POR SEGUNDA INTENCIÓN EN MUCOSA BUCAL

Norma Guadalupe Ibáñez-Mancera<sup>1</sup>, Víctor Hugo Toral-Rizo<sup>2\*</sup>, Edith Lara-Carrillo<sup>3</sup>, Régulo López-Callejas<sup>4</sup>, Rosendo Peña Eguiluz<sup>5</sup>, Benjamín Gonzalo Rodríguez Méndez<sup>6</sup>

<sup>1</sup>M. en C.M. Alumna del Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del estado de México; Toluca, México. Profesora del Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud UST, del Instituto Politécnico Nacional; México. ORCID 0000-0002-3635-4850

<sup>2</sup> Dr. en ~~Est~~ Profesor-Investigador. Coordinador de posgrado y de la Clínica ~~Orocentro~~ Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología "Dr. ~~Keisaburo Miyata~~" de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México. ORCID 0000-0003-0839-0771

<sup>3</sup> Dra. en C.S. Profesor-Investigador. Directora de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca México. ORCID 0000-0002-6714-7790

<sup>4</sup>Dr. en C. Investigador. Laboratorio de Física de Plasma, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, México. ORCID 0000-0003-3645-4373

<sup>5</sup> Dr. en C. Investigador. Laboratorio de Física de Plasma, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, México. ORCID 0000-0003-3965-8312

<sup>6</sup> Dr. en C. Investigador. Laboratorio de Física de Plasma, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, México. ORCID 0000-0002-0495-9118

\*Autor de correspondencia: Víctor Hugo Toral-Rizo.

Facultad de Odontología, Universidad Autónoma del Estado de México, Av. Paseo Tollocan esquina Jesús Carranza, Colonia Universidad, 50130 Toluca de Lerdo, México. Tel: 7222126464. Correo electrónico: vhtoralr@uaemex.mx

### 7.2.3. Carta de aceptación del capítulo



Universidad Autónoma del Estado de México  
Facultad de Ciencias de la Conducta

# Carta de aceptación

#### Autores del Capítulo de Libro:

Norma Guadalupe Ibáñez Mancera, Victor Hugo Toral- Rizo, Edith Lara Carrillo,  
Regulo López Callejas y Rosendo Peña Eguiluz  
Presentes

A través de este medio reciban un cordial saludo, al mismo tiempo se les informa que ha sido aceptado el capítulo de libro *"Plasma atmosférico no- térmico como promotor de la curación por segunda intención en la mucosa bucal"*, del cual ustedes son autores, mismo que fue dictaminado por pares académicos que revisaron la pertinencia, congruencia metodológica y aportaciones a la disciplina correspondiente.

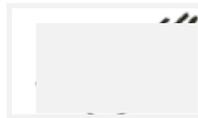
En este sentido, el capítulo descrito se integrará al libro titulado "Enfoque Multidisciplinario de la Investigación en Salud. Serie: Doctorado en Ciencias de la Salud".

Toluca de Lerdo, 21 de septiembre de 2021

DCS/105/21

#### Patria, Ciencia y Trabajo

"2021, Celebración de los 65 años de la Universidad Autónoma del Estado de México"



**Dr. Johannes Oudhof Van Barneveld**  
Coordinador del Doctorado en Ciencias de la Salud

Dra. en C.S. María Dolores Martínez  
Garduño

Dra. en C.S. Jessica Belén Rojas  
Espinoza

Compiladoras

Filberto Gómez s/n Barrio de Tlacópa, Col. Guadalupe,  
C.P. 50010, Toluca, Estado de México, Tel. (722) 2720076

[www.uaemex.mx](http://www.uaemex.mx)

[www.facico-uaemex.mx](http://www.facico-uaemex.mx)



#### 7.2.4. Resumen

**INTRODUCCIÓN:** En la cavidad bucal se presentan lesiones que requieren toma de biopsia para su diagnóstico, las aftas son un motivo de consulta común en medicina bucal. Tanto en las heridas por biopsia como en las aftas existe pérdida de continuidad de superficie, por lo que es necesaria la cicatrización. El Plasma Atmosférico no-térmico (PANT) ha mostrado propiciar una reducción en el tiempo para la curación de heridas.

**OBJETIVO:** Establecer el tiempo de curación por segunda intención en heridas de mucosa bucal utilizando el PANT.

**METODOLOGÍA:** Se realizó un estudio cuasi experimental, la muestra estuvo integrada por 81 casos, de 18 a 86 años, ambos géneros con lesiones indicadas para biopsia y/o aftas en mucosa bucal, a los cuales se les realizaron dos aplicaciones de PANT, con la finalidad de promover la cicatrización por segunda intención.

**RESULTADOS:** El tamaño de las heridas y aftas fue de 2 a 20 milímetros, la mucosa de revestimiento fue la más afectada, el tiempo de cicatrización observado fue de forma inmediata tras la aplicación de PANT y con un tiempo máximo de 7 días. La edad del paciente, el género y el tipo de mucosa en la que se localizaban, son variables que influyeron en el tiempo de cicatrización.

**CONCLUSIONES:** La aplicación de PANT como promotor de la cicatrización por segunda intención en aftas y heridas por toma de biopsia en la mucosa bucal, demostró ser un método eficaz para reducir el tiempo curación de las heridas, con una media de tres días.

## 8. Resultados adicionales

### 8.1 Artículo terminado

#### 8.1.1 Título del artículo

Wound Closure with non-thermal atmospheric plasma after a gingiva and palate biopsy. A case series.

#### 8.1.2 Resumen

Wound healing related to biopsy depends on blood clot formation which resists mechanical forces. Wounds created in gingiva and palate, when a biopsy is taken, are not easy to suture due to type of tissue or areas where it is located. The objective of the follow-up of the cases presented here is to evaluate the regeneration time on tissue difficult to suture after oral biopsy with the application of non-thermal atmospheric plasma (NTAP).

Method: Ten cases of patients with lesions located on the palate and gingiva who required an excisional biopsy, over 18 years of age. The biopsy was taken by a specialist in Oral Pathology, then NTAP was applied on the wound in the form of scanning. The time it took for the wound to heal after the biopsy was recorded in days. A needle type reactor was used to generate NTAP. The tip of the reactor was placed on the wound after the performing the biopsy.

Results: Complete clinical repair time was achieved between one and seven days. None of the patients undergoing to treatment with NTAP showed adverse effects.

Conclusion: Significant reduction of tissue regeneration time was achieved, with an average of four days, without infection and absence of post-surgical pain, resulting in the almost immediate recovery of oral functions.

## 8.2 Artículo terminado

### 8.2.1. Título del artículo

Tratamiento de úlceras recurrentes utilizando Plasma atmosférico no-térmico

### 8.2.2. Resumen

La Estomatitis aftosa recurrente es una enfermedad común en la cavidad bucal caracterizada por la presencia de úlceras recurrentes (UR). Normalmente, éstas provocan dolor agudo sin existir un tratamiento definitivo. Objetivo: En el presente estudio se determina la eficacia de aplicación del plasma no térmico a presión atmosférica para el tratamiento de UR. Método: Mediante un generador de radiofrecuencia conectado directamente a un reactor puntual, se produce un plasma no-térmico a presión atmosférica que se aplica directamente en las UR del paciente. La densidad de potencia aplicada en la úlcera es del orden de 0.35 a 0.50 W/cm<sup>2</sup>, la cual es menor a 4 W/cm<sup>2</sup> que es el valor máximo sin implicar riesgo biológico. A cada paciente se le aplicaron dos tratamientos de 3 minutos cada uno y espaciados 60 minutos a una distancia de 5 mm de la UR. Resultados: De una muestra de 30 úlceras en pacientes tratados de UR con un promedio de edad de 37 años, manifestaron que el dolor disminuyó de una manera considerable y sin necesidad de ingestión de analgésicos y antibióticos. La regeneración se llevó a cabo en un promedio de 3 días. Conclusión: El plasma no térmico generado a presión atmosférica mostró ser una excelente alternativa terapéutica para la solución de las UR que aquejan a los pacientes, ya que presenta un rápido efecto de disminución del dolor y de la inflamación, así como de la regeneración tisular adecuada.

### 8.3 Artículo terminado

#### 8.3.1. Título del artículo

Alternative method for wound healing after biopsy in mobile oral mucosa using non-thermal atmospheric plasma.

#### 8.3.2. Resumen

**Background:** Biopsy is performed for diagnostic purposes and provides valuable information through a histopathological study. For the closure of the wound, it is possible to use a suture or some other method of surgical closure. The objective of this study was to determine the time wound healing after excisional biopsy in mobile oral mucosa using a needle-type non-thermal atmospheric plasma (NTAP).

**Materials and Methods:** After the biopsy was performed, the NTAP was applied directly to the wound in two treatments for three minutes each and one hour apart. The distance between the wound and the tip of the plasma reactor was between 5-8 mm. The power density used was about 0.5 W/cm<sup>2</sup>.

**Results:** The size of the wounds by excisional biopsy varied between 2 and 12 mm. The repair time was between one and seven days, with an average of three days, considering as a reference of the repair time that the oral mucosa in the biopsy area took its color, consistency, and surface. None of the patients undergoing treatment with NTAP showed adverse effects after a minimum of six months of clinical follow-up. It was comparing the wound healing after excisional biopsy in mobile oral mucosa using the traditional suture method. **Conclusion:** The patients treated with NTAP showed a significant reduction in the tissue repair time, without infection and the absence of postoperative pain, presenting an almost immediate recovery of oral functions; also, the patients did not require analgesics. The application of NTAP to wounds after taking a biopsy of the mobile oral mucosa could be recommended as a safe and reliable alternative to repair tissue in this type of wound.

#### 8.4 Participación en eventos académicos

A lo largo del desarrollo de la investigación surgieron cortes preliminares que fueron presentados en eventos académicos, como se enlista a continuación:

8.4.1 Reparación tisular posterior a la toma de biopsia en lesiones bucales mediante plasma no-térmico. Resultados preliminares. Presentado en el “Congreso conmemorativo del 55 Aniversario de la Facultad de Odontología y 40 aniversario de la hermandad con las Universidades de Meikai y Asahi (Japón)”, que se llevó a cabo en junio 2019, obteniendo el tercer lugar en la modalidad cartel, investigación-doctorado.

8.4.2 Tratamiento novedoso para úlceras recurrentes menores. Presentado en el “8vo Congreso de la Asociación Mexicana de Patología y Medicina Bucal”, realizado en octubre 2019, este trabajo obtuvo el primer lugar en el concurso de cartel-investigación.

8.4.3 Úlceras Bucleas, diagnósticos diferenciales. Ponencia en el “Congreso de Odontología ADM-AMIC-FMFEO”, en noviembre 2019.

8.4.4 Reparación de heridas por biopsias en mucosa bucal utilizando plasma atmosférico no térmico. Presentado en el “XXVIII Encuentro Nacional y XIX Iberoamericano de Investigación en Odontología ENIO 2020”, celebrado en noviembre 2020, el cual obtuvo el tercer lugar en la categoría Doctorado-investigación-exposición virtual.

8.4.5 Reparación tisular de incisiones por biopsia y úlceras bucales utilizando plasma no-térmico. Presentado en la “Segunda Biental Estudiantil de Ciencias y Tecnología de la UAEMex”, la cual se llevó a cabo en diciembre 2020.

8.4.6 Plasma atmosférico no térmico como promotor de la cicatrización de heridas por toma de biopsia en mucosa bucal. Presentado en la “XVI Reunión de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina bucal y el IX Congreso de la Asociación Mexicana de Patología y Medicina Bucal, Colegio A.C.”, celebrada en febrero 2021.

## 9. Discusión general

En los 81 casos experimentales, 43 con lesiones para toma de biopsia y 38 con úlceras recurrentes, presentaron heridas de 2 a 19 milímetros que sanaron entre 1 hora y 7 días utilizando PANT como promotor de la cicatrización, mostrando una reducción significativa en el tiempo de cicatrización, un valor por debajo de lo estipulado tanto para la curación de heridas por toma de biopsia como para las úlceras recurrentes, en ambos casos la literatura reporta al menos 7 días para su curación.<sup>9,10,19</sup>

Con respecto a los grupos control, el grupo con herida por toma de biopsia que fueron suturados al igual que en la literatura la reparación tisular se mostró a los 7 días, momento en que fueron retirados los puntos de sutura.<sup>19</sup> Los casos del grupo con úlceras recurrentes tratadas con láser mostró en promedio reparación tisular a los 6 días en promedio, tomando en consideración que todos los casos correspondieron a úlceras recurrentes menores, se observa ligeramente una reducción en el tiempo de curación respecto a otros estudios, sin embargo en el grupo experimental se incluyeron tanto úlceras recurrentes menores como mayores y herpetiformes y la reducción de tiempo para la cicatrización fue considerablemente menor, con un promedio de 3 días.<sup>2,6,9,10</sup>

Con las pruebas estadísticas se pudo identificar que la edad y el género de los pacientes influye en el tiempo de cicatrización de las heridas por toma de biopsia y las úlceras recurrentes utilizando PANT como promotor de la cicatrización es decir entre más joven sea el paciente y si es mujer sanará en tiempo menor.

En el caso de las heridas por toma de biopsia, para todas las localizaciones de las lesiones existe una reducción importante en el tiempo de cicatrización utilizando PANT, sin embargo, las lesiones localizadas en mucosa especializada sanan más rápido en comparación de las lesiones en mucosa masticatoria y de revestimiento. Lo anterior se puede explicar, por la necesidad del reclutamiento de diversas células para el proceso de reparación, siendo más eficientes en las personas jóvenes.<sup>21</sup>

En cuanto a las úlceras recurrentes, la localización no es de las variantes que influyen en el tiempo de cicatrización, es el tamaño de la úlcera la variable principal que determina cuanto tiempo tardará en sanar, entre más grande sea la úlcera más tiempo tardará en sanar, al utilizar PANT el tiempo de reparación de las úlceras incluso las mayores a un centímetro sanan en menos de una semana.<sup>46</sup>

De acuerdo con la literatura, los pacientes sometidos a toma de biopsia experimentan dolor varias horas o días posterior al procedimiento quirúrgico por lo que de forma rutinaria se prescriben analgésicos a estos pacientes,<sup>30</sup> de los casos atendidos con PANT, menos del 20% refirieron dolor tolerable después de la aplicación de PANT y mostraron solución de continuidad de la herida por lo que no fue necesaria la prescripción de analgésicos ni antibióticos como medidas en la prevención del dolor y la infección. Por el contrario, el 60% de los controles refirió dolor.

Dentro del manejo de las úlceras recurrentes se incluyen tratamiento sintomático ya que los pacientes refieren dolor durante varios días,<sup>60,61</sup> los casos con úlceras recurrentes que fueron manejados con PANT no requirieron este tipo de tratamiento, ya que el dolor se erradicó o se redujo significativamente después de las dos aplicaciones de PANT, es decir una hora posterior del diagnóstico. Mientras que del grupo de pacientes que fueron manejados con láser, el 87% refirió dolor después de la aplicación con una media de 4, en escala análoga del 0 al 10.

## **10. Conclusiones generales**

Con los resultados obtenidos en este estudio se pudo observar que la utilización de PANT como promotor de la regeneración tisular de heridas por toma de biopsia y úlceras recurrentes es un método seguro y eficaz para reducir el tiempo de curación de las heridas en mucosa bucal sin efectos adversos, tanto por toma de biopsia como úlceras recurrentes. En los dos grupos estudiados con aplicación de PANT la media de reparación tisular fue de 3 días, mientras que en los grupos control fue de 7 días para las heridas por toma de biopsia que fueron suturadas y de 6 días para las úlceras recurrentes manejadas con láser.

## 11. Bibliohemerografía utilizada

1. Rafieian N, Abdolsamadi H, Jazayeri M, Seif-Rabiee M, Shahrbanoo MS. Efficacy of alum for treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Caspian J Intern Med* 2016;7(3):201-5.
2. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: Recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:198-206.
3. Belenguer I, Jiménez Y, Claramunt A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent* 2014;6(2):e168-74.
4. Ofluoglu D, Ergun S, Warnakulasuriya S, Namdar-Pekiner F, Tanyeri H. An evaluation of the efficacy of a topical gel with Triester Glycerol Oxide (TGO) in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in a Turkish cohort: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017;22(2):e159-66.
5. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, *et. al.* Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med* 2012;41(8):577-83.
6. Akintoye S, Greenberg M. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Dent Clin N Am* 2014; 58:281-297.
7. Amadori F, Bardellini E, Conti G, Majorada A. Oral mucosal lesions in teenagers: a cross-sectional study. *Italian J Pediatrics* 2017;43:50.
8. Castellanos JL, Díaz L. Lesions of oral mucosa: a epidemiological study of 23785 Mexican patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:79-85.
9. Monteiro SI, Costa AM, de Vasconcelos BC, Amarante MV, Teixeira PT, *et. al.* Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis. *An Bras Dermatol* 2018;93(3):341-6).
10. Han M, Fang H, Li QL, Cao Y, Xia R, *et. al.* Effectiveness of Lasser therapy in the management of Recurrent Aphthous Stomatitis: A systematic review. *Scientifica* 2016; doi.org/10.1155/2016/9062430.
11. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Diseases* 2006;12:1-21.

12. Zhang Z, Zhang Q, Xue Y, Chen G, Wu Z, Fang H. Serum levels of total antioxidant status, nitric oxide and nitric oxide synthase in minor recurrent aphthous stomatitis patients. *Medicine* 2019;98:3.
13. Jin Y, Lin X, Song L, Liu M, Zhang Y, *et al.* The effect of Pudilan Anti-inflammatory oral liquid on the Treatment of Mild Recurrent Aphthous Ulcers. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017;6250892.
14. Hamishehkar H, Nokhodchi A, Ghambarzadeh S, Kouhsoltani M. Triamcinolone acetonide Oromucoadhesive paste for treatment of Aphthous Stomatitis. *Adv Pharm Bull* 2015;5(2):277-282.
15. Lalabonova H, Daskalov H. Clinical assessment of the therapeutic effect of low-level laser therapy on chronic recurrent aphthous stomatitis. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 2014;28(5):929-33.
16. de Souza A, da Rocha Í, de Carvalho A, de Freitas M, Feitosa M, *et al.* Comparative Study between low level Laser and Therapeutic ultrasound in second intertion Ulcers repair in Mice. *J Laser Med Sci* 2018;9(2):14-38).
17. Vyas T. Biopsy of oral lesion: A review article. *J Adv Med Dent Scie Res* 2018;6(1): 27-35.
18. Saun T, Truong J, Dev S, Wanzel K. How to perform an elliptical excision of the skin. *N Engl Med* 2019;380(19):e-34.
19. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound Healing and Skin Regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5:a023267.
20. Felzani R. Sutura de los tejidos en el área de cirugía bucal: Revisión de la literatura. *Acta Odont Venez.* 2007;45(4):1-14.
21. Wang P, Huang B, Horng H, Yeh Ch, Chen Y. Wound healing. *J Chin Med Assoc* 2018;81:94-101.
22. Horgh HCh, Chang WH, Yeh ChCh, Huang BS, Chang ChP *et al.* Estrogen effects on wound healing. *Int J Mol Sci* 2017;18:2325-38.
23. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins, Basic pathology. 10th ed, Elsevier 2017.
24. Da LC, Huang YZ, Xie HQ. Progress in development of bioderived materials for dermal wound healing. *Regen Biomater* 2017;4:325-334.

25. Dragovic M, Pejovic M, Stepic J, Clic S, Dragovic S, *et.al.* Comparison of four different suture materials in respect to oral wound healing, microbial colonization, tissue reaction and clinical features – randomized clinical study. *Clin Oral Invest* 2019; doi.org/10.1007/s00784-019-03034-4.
26. Borie E, Rosas E, Kuramochi G, Etcheberry S, Olate S, Weber B. Oral applications of cyanoacrylate adhesives: A literature review. *Biomed Res Int* 2019, 17:8217602.
27. Zuhr O, Akakpo DL, Hürzeler M. Wound closure and wound healing. Suture techniques in contemporary periodontal and implant surgery: Interactions, requirements, and practical considerations. *Quintessence Int* 2017;48(8):647-660.
28. Pathak H, Mohanty M, Urs A, Dabas J. Treatment of oral mucosal lesions by scalpel excision and platelet-rich fibrin membrane grafting: A review of 26 sites. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73:1865-74.
29. Scotti F, Decani S, Sardella A, Iriti M, Varoni E, Lodi G. Anti-inflammatory and wound healing effects of an essential oils-based bioadhesive gel after oral mucosa biopsies: preliminary results. *Cell Mol Biol* 2018;64:78-83.
30. Palaia G, Tenore G, Tribaloti L, Russo C, Gaimari G, *et. al.* Evaluation of wound healing and postoperative pain after oral mucosa laser biopsy with the aid of compound with chlorhexidine and sodium hyaluronate: a randomized double blind clinical trial. *Clin Oral Investig* 2019;23:3141-51.
31. Smith PC, Martínez C. Wound healing in the Oral mucosa. *Oral Mucosa Health Diseases* 2018; doi.org/10.1007/978-3-319-56065-6\_6
32. Burkhardt R., Lang N. influence of suturing on wound healing. *Periodontology* 2000. 2015;68:270-81.
33. Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, Agbaje J. Wound healing problems in the mouth. *Frontiers Physiology* 2016;7:doi:103389/fphys.2016.00507.
34. Hamzani Y, Chaushu G. Evaluation of wound healing scales/indexes in oral surgery: A literature review. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018;1-6
35. Kos S, Blagus T, Cemazar M, Filipic G, Sersa G, *et. al.* Safety aspects of atmospheric pressure helium plasma jet operation on skin: *In vivo* study on mouse skin. *Plos One* 2017, 5. Doi.org/10.1371/journal.pone.0174966.

36. García E, López R, Morales PR, Peña R, Fajardo R, *et. al.* Accelerated Mice skin acute wound healing *in vivo* by combined treatment of argon and helio plasma needle. Archives Medical Research 2013;44:169-77.
37. Kajiyama H, Utsumi F, Nakamura K, Tanaka H, Toyokuni S, *et. al.* Future perspective of strategic non-thermal plasma therapy for cancer treatment. J Clin Biochem Nutr 2017;60(1):33-38.
38. Kim KCh, Piao MJ, Hewage SRKMH, Han X, Kang KA, *et. al.* Non-thermal dielectric-barrier discharge plasma damages human keratinocytes by inducing oxidative stress. Int J Molec Med 2016;37:29-38.
39. Arjunan KP, Sharma VK, Ptasinka S. Effects of atmospheric pressure plasmas on isolated and cellular DNA - A review. Int J Mol Sci 2015;16:2971-3016.
40. Laroussi M. Plasma Medicine: A brief introduction. Plasma 2018;1:47-60.
41. Kaushik N, Uddin N, Sim GB, Hong YJ, Baik KY, *et.al.* Responses of solid tumor cells in DMEM to reactive oxygen species generated by non-thermal plasma and chemically induced ROS systems. Scientific Reports 2015;5:8587; doi:1038/srep08587.
42. Ahn HJ, Kim KI, Kim G, Moon E, Yang, SS, Lee JS. Atmospheric-pressure plasma Jet induces apoptosis involving mitochondria via generation of free radicals. PLoS One 2011;6(Issue11):e28154.
43. Hong Q, Dong X, Chen M, Sun H, Hong L, *et. al.* An in vitro and in vivo study of plasma treatments effects on oral biofilms. J Orol Microb 2019;11,1603524. doi.org/10.1080/20002297.2019.1603524.
44. Ahn HJ, Kim KI, Hoan NN, Kim CH, Moon E, *et. al.* Targeting cancer cells with reactive oxygen and nitrogen species generated by atmospheric-pressure air plasma. PLoS One 2014;9(Issue1):e86173.
45. Brun P, Castagliuolo I, Palú G, Brun P, Zuin M, Cavazzana R, Martines E. Helium generated cold plasma finely regulates activation of human fibroblast-like primary cells. PLoS ONE, 2014;9-8, DOI 10.1371/journal.pone.0104397.
46. Lin A, Gorbanev Y, De Backer J, Van Loenhout J, Van Boxen W, *et. al.* Non-thermal plasma as a unique delivery system of short-liver reactive oxygen and

- nitrogen species for immunogenic cell death in melanoma cells. *Adv Sci* 2019;6: doi:10.1002/201802062.
47. Smolková B, Lunova M, Lynnyk A, Uzhytchak M, Churpita O, *et. al.* Non-thermal plasma, as a new physicochemical source, to induce redox imbalance and subsequent cell death in liver cancer cell lines. *Cell Physiol Biochem* 2019;52:119-140.
  48. Ishaq M, Kumart Sh, Varinli H, Jun Z, Riber A, *et. al.* Atmospheric gas plasma – induced ROS production activates TNF-ASK1 pathway for the induction of melanoma cancer cell apoptosis. *Molecular Biology of the cell* 2014;25:152331.
  49. Kang S, Cho J-H, Chang JW, Shin YS, Kim KI. Nonthermal plasma induces head and neck cancer cell death: the potential involvement of mitogen – activated protein kinase – dependent mitochondrial reactive oxygen species. *Cell Death and Diseases* 2014;5,e.1056; doi:10.1038/cddis.2014.33.
  50. Yan D, Sherman J, Keidar M. Cold atmospheric, a novel promising anti-cancer treatment modality. *Oncotarget* 2017;8(9):15977-95.
  51. Liu Y, Tan Sh, Zhang H, Kong X, Ding L, *et.al.* Selective effects of non-thermal atmospheric plasma on triple-negative breast normal and carcinoma cells through different cell signaling pathways. *Scientific Reports* 2017; 7:7980; doi:1038/s41598-017-08792-3.
  52. Schmidt A, Bekeschus S, Jablonowski H, Barton A, Weltmann K, Wende K. Role of ambient gas composition on cold physical plasma-elicited cell signaling in keratinocytes. *Biophysical J*, 2017;112:2397-2407.
  53. Lee Y, Lee M, Kim H, Won H, Kim Ch. Non-thermal atmospheric plasma ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice through inhibition of immune responses and up-regulation of PD-L1 expression. *Scientific Reports*, 2017;7:DOI:10.1038/s41598-017-15725-7.
  54. Sun Y, Yu S, Sun P, Wu H, Zhu W, *et. al.* inactivation of candida biofilms by non-thermal plasma and its enhancement for fungistatic effect of antifungal drugs. *PLoS ONE* 2012;7(7): e40629. doi:10.1371/journal.pone.0040629.

55. Arjunan KP, Friedman G, Fridman A, Morss A. Non-thermal dielectric barrier discharge plasma induces angiogenesis through reactive oxygen species. *J R Soc Interface* 2012;9:147-157.
56. Glowka T, Standop J, Paschenda P, Czaplik M, Kalff J, Tolba R. Argon and helium plasma coagulation of porcine liver tissue. *J Int med Resear* 2017;45(5):1505-17.
57. Betancourt M, Peña R, López R, Domínguez NA, Mercado A, *et. al.* Case Report: Treatment in the healing of burns with a cold plasma source. *Int J Burn Trauma*. 2017;7(7):142-6.
58. Chatraie M, Torkaman G, Khani M, Salehi H, Shokri B. In vivo study of non-invasive effects of non-thermal plasma in pressure ulcer treatment. *Sci Rep* 2018;8: doi:10.1038/s41598-018-24049-z.
59. López R, Peña R, Valencia R, Mercado A, Rodríguez BG, *et. al.* Alternative method for healing the diabetic foot by means of a plasma needle. *Clin Plasma Med*. 2018;9:19-23.
60. Soliman H, Mostafaa D. Clinical evaluation of 660nm diode laser therapy on the pain, size and functional disorders of recurrent aphthous stomatitis. *Maced J Med Sci* 2019;7:1516-22.
61. Zand N, Ataie-Fashtami L, Djavid GE, Fateh M, Alinaghizadeh MR, *et. al.* Relieving pain in minor aphthous stomatitis by a single session of non-thermal carbon dioxide laser irradiation. *Lasers Med Sci* 2009;24:515-20.

## 12. Anexos

### ANEXO 1

#### REPARACIÓN TISULAR POSTERIOR A LA TOMA DE BIOPSIA DE TEJIDOS BLANDOS UTILIZANDO PLASMA TÉRMICO NO-

Número de expediente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Folio: \_\_\_\_\_

Sexo:	1. Hombre <input type="checkbox"/>	2. Mujer <input type="checkbox"/>
Edad:	_____ (años cumplidos) NOTA: la persona a encuestar debe tener 18 años o más	
Estado Civil:	1. Soltero(a) <input type="checkbox"/>	3. Unión libre <input type="checkbox"/>
	2. Casado(a) <input type="checkbox"/>	4. Separado(a) <input type="checkbox"/>
	5. Divorciado(a) <input type="checkbox"/>	6. Viudo(a) <input type="checkbox"/>
Escolaridad:	1. Sin estudios <input type="checkbox"/>	3. Bachillerato <input type="checkbox"/>
	2. Básica <input type="checkbox"/>	4. Profesionales <input type="checkbox"/>
	5. Posgrado <input type="checkbox"/>	
Ocupación:	1. Estudia <input type="checkbox"/>	3. Tareas del hogar <input type="checkbox"/>
	2. Trabaja <input type="checkbox"/>	4. Desempleado(a) <input type="checkbox"/>

#### SECCIÓN I. INTERROGATORIO

1. ¿Padece alguna enfermedad sistémica? Especificar _____	1. No <input type="checkbox"/>	2. Si <input type="checkbox"/>
2. ¿Consume algún medicamento? Especificar _____	1. No <input type="checkbox"/>	2. Si <input type="checkbox"/>
3. ¿Usted fuma?	1. No <input type="checkbox"/>	2. cigarrillo <input type="checkbox"/>
	3. puro <input type="checkbox"/>	4. pipa <input type="checkbox"/>
	5. Otra presentación _____	
4. ¿Cuántos cigarrillos, puros o pipa [según aplique] fuma al día?	1. Ninguno <input type="checkbox"/>	
	2. Menos de 10 <input type="checkbox"/>	3. 11 a 20 <input type="checkbox"/>
	4. 21 a 30 <input type="checkbox"/>	5. 31 o más <input type="checkbox"/>
5. ¿Hace cuánto tiempo fuma?	1. Nunca <input type="checkbox"/>	
	2. 1 año <input type="checkbox"/>	3. 2 a 5 años <input type="checkbox"/>
	4. más de 5 años <input type="checkbox"/>	
6. ¿Qué tan frecuentemente toma bebidas alcohólicas?	1. Nunca <input type="checkbox"/>	
	2. Una vez al año <input type="checkbox"/>	3. Una vez al mes <input type="checkbox"/>
	4. 2 a 4 veces al mes <input type="checkbox"/>	5. 2 a 3 veces por semana <input type="checkbox"/>
	6. 4 ó más veces por semana <input type="checkbox"/>	

#### SECCIÓN II. DESCRIPCIÓN DE LA LESIÓN

Localización:	Tamaño: _____ mm		
Tiempo de evolución de la lesión:	2. menos 1 año <input type="checkbox"/>	3. 2 a 5 años <input type="checkbox"/>	4. 6 a 10 años <input type="checkbox"/>
1. No especificado <input type="checkbox"/>	5. 11 a 15 años <input type="checkbox"/>	6. más de 15 años <input type="checkbox"/>	
Sintomatología:	Dolor: 1. No <input type="checkbox"/>	2. Si <input type="checkbox"/>	(escala del 1 al 10): _____
Diagnóstico clínico:	Maniobra: 1. Plasma <input type="checkbox"/>	2. Sutura <input type="checkbox"/>	

#### SECCIÓN III. SEGUIMIENTO

Tiempo de acto quirúrgico _____ min	Tamaño de la herida (mm)
Dolor (1 al 10)	1 hrs _____ 1 día _____ 7 días _____
1 hrs _____ 1 día _____ 7 días _____	2. menor 1 día <input type="checkbox"/>
Reparación total: 1. _____ hrs <input type="checkbox"/>	3. 2 a 7 días <input type="checkbox"/>
Diagnóstico histopatológico:	4. más de 7 días <input type="checkbox"/>

OBSERVACIONES:

**ANEXO 2**  
**REPARACIÓN TISULAR DE ULCERAS RECURRENTE: PLASMA NO-TÉRMICO VS LASER**

Número de expediente: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Folio: \_\_\_\_\_

Sexo:	1. Hombre <input type="checkbox"/>	2. Mujer <input type="checkbox"/>	
Edad:	_____ (años cumplidos) NOTA: la persona a encuestar debe tener 18 años o más		
Estado Civil:	1. Soltero(a) <input type="checkbox"/>	3. Unión libre <input type="checkbox"/>	5. Divorciado(a) <input type="checkbox"/>
	2. Casado(a) <input type="checkbox"/>	4. Separado(a) <input type="checkbox"/>	6. Viudo(a) <input type="checkbox"/>
Escolaridad:	1. Sin estudios <input type="checkbox"/>	3. Bachillerato <input type="checkbox"/>	5. Posgrado <input type="checkbox"/>
	2. Básica <input type="checkbox"/>	4. Profesionales <input type="checkbox"/>	
Ocupación:	1. Estudia <input type="checkbox"/>	3. Tareas del hogar <input type="checkbox"/>	
	2. Trabaja <input type="checkbox"/>	4. Desempleado(a) <input type="checkbox"/>	

**SECCIÓN I. INTERROGATORIO**

1. ¿Padece alguna enfermedad sistémica?		1. No <input type="checkbox"/>	2. Si <input type="checkbox"/>
Especificar: _____			
2. ¿Consume algún medicamento?		1. No <input type="checkbox"/>	2. Si <input type="checkbox"/>
Especificar: _____			
3. ¿Usted fuma?			
1. No <input type="checkbox"/>	2. cigarrillo <input type="checkbox"/>	3. puro <input type="checkbox"/>	4. pipa <input type="checkbox"/> 5. Otra presentación _____
4. ¿Cuántos cigarrillos, puros o pipa [según aplique] fuma al día?			
1. Ninguno <input type="checkbox"/>	2. Menos de 10 <input type="checkbox"/>	3. 11 a 20 <input type="checkbox"/>	4. 21 a 30 <input type="checkbox"/> 5. 31 o más <input type="checkbox"/>
5. ¿Hace cuánto tiempo fuma?			
1. Nunca <input type="checkbox"/>	2. 1 año <input type="checkbox"/>	3. 2 a 5 años <input type="checkbox"/>	4. más de 5 años <input type="checkbox"/>
6. ¿Qué tan frecuentemente toma bebidas alcohólicas?			
1. Nunca <input type="checkbox"/>	2. Una vez al año <input type="checkbox"/>	3. Una vez al mes <input type="checkbox"/>	4. 2 a 4 veces al mes <input type="checkbox"/> 5. 2 a 3 veces por semana <input type="checkbox"/> 6. 4 ó más veces por semana <input type="checkbox"/>

**SECCIÓN II. DESCRIPCIÓN DE LA LESIÓN**

Localización:	Número: _____	Tamaño: _____ mm
Tiempo de evolución de la lesión:		
1. menos 1 día <input type="checkbox"/>	2. 2-5 días <input type="checkbox"/>	3. 6-10 días <input type="checkbox"/>
Periodos de recurrencia:		
1. 1/semana <input type="checkbox"/>	2. 1/mes <input type="checkbox"/>	3. 1/año <input type="checkbox"/> 4. más 1/año <input type="checkbox"/>
Sintomatología:		
Dolor: 1. No <input type="checkbox"/> 2. Si <input type="checkbox"/> (escala del 1 al 10):		
Contorno eritematoso:		
Maniobra: 1. Plasma <input type="checkbox"/> 2. Láser <input type="checkbox"/>		

**SECCIÓN III. SEGUIMIENTO**

Dolor (1 al 10)	Tamaño (mm)
1 hr _____ 1 día _____ 7 días _____	1 hrs _____ 1 día _____ 7 días _____
Contorno eritematoso	
1 hr _____ 1 día _____ 7 días _____	
Reparación total: 1. _____ hrs <input type="checkbox"/>	2. menor 1 día <input type="checkbox"/> 3. 2 a 7 días <input type="checkbox"/> 4. más de 7 días <input type="checkbox"/>

**OBSERVACIONES:**

## ANEXO 3



Universidad Autónoma del Estado de México  
Facultad de Odontología – C.I.E.A.O.

### CERTIFICADO DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CEICIEAO-2018-001

*El presente es para certificar a:*

**Título del Proyecto:** "Reparación Tisular de Incisiones por Biopsia y Úlceras Bucales Utilizando Plasma No-Térmico"

**Nombre(s) y títulos(s) del equipo de investigación:**  
**M. en C. M. Norma Guadalupe Ibáñez Mancera,**  
**Tutor Académico: Dr. en Estomat. Pat. Víctor Hugo Toral Rizo**  
**Tutor Interno: Dra. en C.S. Edith Lara Carrillo**  
**Tutor externo: Dr. en C.I.E. Régulo López Callejas**

**Breve descripción del proyecto:**

La cavidad bucal se encuentra revestida por mucosa bucal, su función principal es la protección, para ello es necesario que esté húmeda e íntegra, es decir sin pérdida de la continuidad. Sin embargo, tanto las úlceras bucales como las incisiones por toma de biopsia causan pérdida de continuidad de la superficie, dejando expuesto el tejido conectivo. La reparación tisular del lecho quirúrgico menor a 2cm por biopsia excisional o por la presencia de una úlcera del mismo tamaño tarda al menos 7 días, y el paciente experimentará dolor y limitaciones para las funciones bucales durante un periodo de dos a cinco días. Por lo cual es necesario el desarrollo de una opción terapéutica que reduzca el periodo de reparación tisular a menos de 24 hrs.

En el ININ México, han desarrollado una técnica de regeneración tisular usando plasma no-térmico, identificando un tiempo de 4 hrs para la regeneración de heridas de piel. Por lo cual se persigue como objetivo analizar la reparación tisular de incisiones por biopsia y úlceras recurrentes utilizando plasma no-térmico, por medio de un diseño Cuasi-experimental con los pacientes que acuden a la clínica OROCENTRO de la Facultad de Odontología de la UAEMex, cumpliendo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como a la Declaración de Helsinki.

*El cual fue sometido a consideración del Comité de Ética en Investigación el 4 de Octubre de 2018, y fue APROBADO el 25 de Octubre de 2018.*

**Rosalía Contreras Bulnes**



**Presidente del Comité de Ética en Investigación**  
**Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología**  
**Facultad de Odontología**  
**Universidad Autónoma del Estado de México**



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS  
AVANZADOS EN ODONTOLÓGIA



Jesús Carranza esq. Paseo Tollocan,  
C.P. 50130, Toluca, Estado de México  
Tel. (722) 2 17 69 07 y 2 17 90 70  
Ext. 5060



## ANEXO 4



### Programa de Trabajo 2018

A realizarse entre el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares y la Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Odontología

**“Regeneración tisular de las Aftas orales recurrentes e incisiones por biopsia excisional intrabucales con la aplicación de un plasma no-térmico”**

Con base en el convenio general entre ambas instituciones, que entro en vigor a partir del 12 de octubre de 2017, con vigencia de 4 años.

Enero 2018

1

## ANEXO 5

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES Y CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR  
EN LOS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

## ANEXO 6

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES Y CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR  
EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

## ANEXO 7



### Universidad Autónoma del Estado de México

#### 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 negara a otorgarlos, se entenderá 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.sarcoem.org.mx](http://www.sarcoem.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 Edgardo Chaparro 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.ueemex.mx](http://www.ueemex.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

Firma del paciente

