

Desinfección y Esterilización Mediante Tecnología de Plasma: Fundamentos y Perspectivas Futuras para Aplicaciones Biológicas

Resumen

Estudios recientes han demostrado que el plasma puede inactivar de manera eficiente patógenos microbianos como bacterias, hongos y virus, además de degradar toxinas. Esta tecnología también es efectiva para inactivar patógenos en la superficie de dispositivos médicos y dentales, así como en productos agrícolas. Las aplicaciones prácticas actuales de la tecnología de plasma van desde la esterilización de dispositivos médicos terapéuticos hasta la mejora del rendimiento de los cultivos y la conservación de alimentos. Esta revisión presenta los avances recientes y las perspectivas futuras en la tecnología de plasma, especialmente en lo que respecta a aplicaciones relacionadas con la desinfección y esterilización. También se abordan los estudios más recientes, centrados principalmente en el potencial de la tecnología de plasma para la inactivación de microorganismos y la degradación de toxinas.

Palabras clave: descarga, desinfección, inactivación, esterilización, toxinas

Introducción

Irving Langmuir acuñó el término 'plasma' en 1927 para describir un gas ionizado. Las primeras aplicaciones de la tecnología de plasma se centraron principalmente en el campo de la ingeniería, como la fusión nuclear y el grabado con plasma. Sin embargo, en los últimos 20 años, ha habido una gran cantidad de patentes y artículos científicos que describen las propiedades microbicidas del plasma. El conocimiento acumulado recientemente ha llevado a mejoras en la eficiencia de la desinfección y esterilización mediante la tecnología de plasma y una creciente conciencia sobre su utilidad potencial.

En esta revisión, resumimos los fundamentos de los métodos para la generación de plasma y su aplicación, así como la eficacia de estos métodos de desinfección/esterilización contra diversos microorganismos. Además, discutimos las posibles aplicaciones futuras de esta tecnología en los campos de la medicina, la odontología y la agricultura.

Fundamentos del Plasma y Métodos para su Generación

Existen tres estados de la materia comúnmente conocidos: sólido, líquido y gas. Cuando un sólido se calienta, se transforma en líquido y luego en gas. Si se aplica suficiente energía al gas, se convierte en un gas ionizado conocido como plasma, que representa el cuarto estado fundamental de la materia. El plasma contiene especies químicas reactivas como electrones, iones, moléculas neutras y átomos, así como especies cargadas. Además, durante la generación del plasma se emite radiación en las regiones ultravioleta (UV), visible y cercana al infrarrojo.

Un estado de plasma se puede clasificar típicamente según la temperatura. En un plasma de alta temperatura, que es un plasma fuerte o completamente ionizado, la temperatura de los electrones y iones es la misma, alcanzando un equilibrio térmico mutuo debido a la colisión por movimiento térmico. La temperatura del gas en el plasma de alta temperatura y el plasma térmico es

demasiado extrema para tratar organismos vivos. Alternativamente, en el plasma no térmico, que está compuesto por plasmas parcialmente ionizados, la temperatura de los electrones es mucho más alta que la de los iones y neutrones. La transferencia de energía en las colisiones entre electrones (partículas ligeras) y iones o neutros (partículas pesadas) tiende a ser muy lenta por colisiones elásticas, pero las colisiones electrón-electrón logran fácilmente el equilibrio termodinámico. Por lo tanto, la temperatura del gas en el plasma no térmico se mantiene baja, lo que lo hace adecuado para aplicaciones biológicas.

TABLA 1

Clasificación	Temperatura [K]	Densidad de Electrones [m^{-3}]	Tipo de Descarga	Ejemplos
Plasma de alta temperatura (Plasma en equilibrio)	$T_e \approx T_{ion} \approx T_{gas} = 10^6 - 10^8$	$n_e \geq 10^{20}$	Fusión con láser, Tokamak	Plasma de fusión para energía
Plasma térmico (Plasma cuasi-equilibrado)	$T_e \approx T_{ion} \approx T_n \approx T_{gas} \leq 2 \times 10^4$	$n_e \geq 10^{20}$	Plasma de arco, Antorcha de plasma, Plasma por radiofrecuencia (RF), Plasma por microondas, etc.	Radiación, soldadura y corte, Tratamiento de desechos, Procesamiento de materiales, etc.
Plasma no térmico (Plasma fuera de equilibrio)	$T_e \geq T_{ion} \geq T_n \approx T_{gas} = 300 - 1000$	$n_e \approx 10^{10}$	Descarga de resplandor, Descarga de corona, Jet de plasma a presión atmosférica (APPJ), Descarga de barrera dieléctrica (DBD), Descarga de cátodo micro-hueco (MHCD), Aguja de plasma, Plasma a baja presión, etc.	Ozonicidad, Medicina de plasma, Tratamiento de compuestos orgánicos volátiles (VOC), Agricultura con plasma, Modificaciones de superficie (recubrimiento, grabado, activación, limpieza, nitruración, etc.), Iluminación (pantalla de plasma, lámparas fluorescentes, etc.)

Los métodos de descarga eléctrica comúnmente utilizados para la generación de plasma no térmico en aplicaciones biológicas se clasifican generalmente en las siguientes categorías: descarga de resplandor, descarga de corona, jet de plasma a presión atmosférica (APPJ), descarga de barrera dieléctrica (DBD), descarga de cátodo micro-hueco (MHCD), descarga en corriente continua (DC), descarga pulsada o descarga en alta/baja frecuencia (Tabla 2). El tipo de descarga depende de la frecuencia de la fuente de energía, como la descarga en corriente continua (DC) y corriente alterna (AC), así como de la presión del gas ambiental, como el plasma a baja presión y el plasma a presión atmosférica, y de la forma y configuración precisas de los electrodos. Además, la forma de onda

también puede influir en el tipo de descarga. Los diferentes tipos de plasma pueden ser utilizados en varios campos biológicos, incluyendo la desinfección y esterilización.

TABLA 2

Tipo de Descarga	Condiciones Representativas (V, A, Frec, Gas)	Presión	Temperatura del Gas	Aplicación	Referencias
Descarga de corona en corriente continua (DC)	5–30 kV DC (positivo y negativo); 10–250 μ A; seco o húmedo; O ₂ , N ₂ , Ar, He a 10 L/min	1 atm	Temperatura ambiente	Aplicaciones biomédicas	[18]
Jet de plasma a presión atmosférica (APPJ) con microondas	P = 2.5 W; 2.45 GHz; He/O ₂ /N ₂ a 2.0/1.2/1.5 L/min	1 atm	Máx. 50.8 °C en una superficie de dentina; 20 °C en una superficie de agar	Aplicaciones biomédicas	[19]
Descarga de barrera dieléctrica (DBD) (Tipo de hoja flexible)	\pm 2.5 kV; 5 kHz; aire, humedad 64.4%	1 atm	Aproximadamente 50 °C	Aplicaciones biomédicas	[20]
Descarga de cátodo micro-hueco (MHCD) jet	1.5–2.5 kV DC; 20 mA; aire (0.1–8 L/min)	> 1 atm	Temperatura ambiente (220 mL/min); >55 °C (5 mm desde la boquilla, 220 mL/min)	Aplicaciones médicas	[21]
Plasma de descarga de chispa pin-a-agujero (PHD)	4 kV DC; promedio ~1.8 J/pulso	1 atm	9030 \pm 320 K (por cálculo de Boltzmann)	Aplicaciones médicas (cicatrización de heridas)	[22]

El plasma no térmico es fácil de obtener en condiciones de baja presión debido a que las colisiones entre electrones, iones y moléculas neutras ocurren con poca frecuencia. El plasma de baja presión se puede generar con un voltaje de ruptura bajo en una cámara de vacío evacuada con una bomba de vacío. Los sistemas de plasma a baja presión son fundamentales en la fabricación de componentes semiconductores. Además, la investigación sobre sistemas de plasma a baja presión también se ha centrado en la descontaminación y esterilización de dispositivos médicos. Aunque el plasma a baja presión puede generar altas concentraciones de especies activas con un plasma de resplandor uniforme, conlleva altos costos de mantenimiento debido a la necesidad de un sistema de vacío.

El plasma a presión atmosférica requiere un alto voltaje y una temperatura relativamente alta debido a las frecuentes colisiones entre electrones e iones que acompañan a la alta densidad de partículas. Sin embargo, es posible generar plasma en condiciones no térmicas utilizando descarga pulsada, jet de plasma a presión atmosférica (APPJ), descarga de barrera dieléctrica (DBD), descarga de barrera de electrodos flotantes (FE-DBD), o descarga de cátodo micro-hueco (MHCD). Estas condiciones no térmicas permiten aplicaciones que implican la exposición del plasma a tejidos, como la piel.

De manera similar, el plasma no térmico puede utilizarse para desinfectar productos agrícolas y dispositivos médicos con un impacto relativamente bajo en su integridad estructural. Alternativamente, el plasma puede ser transferido a un sitio objetivo donde se encuentra el objeto a tratar utilizando un resplandor de plasma. El tratamiento indirecto mediante soluciones tratadas con plasma, conocidas como "agua activada por plasma (PAW)", "medio activado por plasma (PAM)", "medio estimulado por plasma (PSM)", "agua tratada por plasma (PTW)", "solución salina tamponada con fosfato tratada por plasma (pPBS)", o "medios condicionados por plasma no térmico (NTP media)", también es posible. Los constituyentes en estas soluciones reaccionan con las muestras y actúan como desinfectantes o agentes anti-cáncer.

En los casos en que las muestras están en contacto con el plasma en el área de descarga, los componentes del plasma, como la radiación UV y las especies químicas reactivas, interactúan directamente con las muestras. Así, las especies químicas reactivas de vida corta, como las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS), interactúan de manera eficiente con los componentes de la muestra. Por el contrario, cuando la muestra está en contacto con el plasma alejado del área de descarga, la contribución de la radiación UV es significativamente menor. Además, la concentración de especies químicas reactivas en el área post-descarga es mucho menor debido a su corta vida media a temperatura ambiente. En el caso de soluciones tratadas con plasma, la congelación puede extender el tiempo de almacenamiento y minimizar la pérdida de especies químicas reactivas.

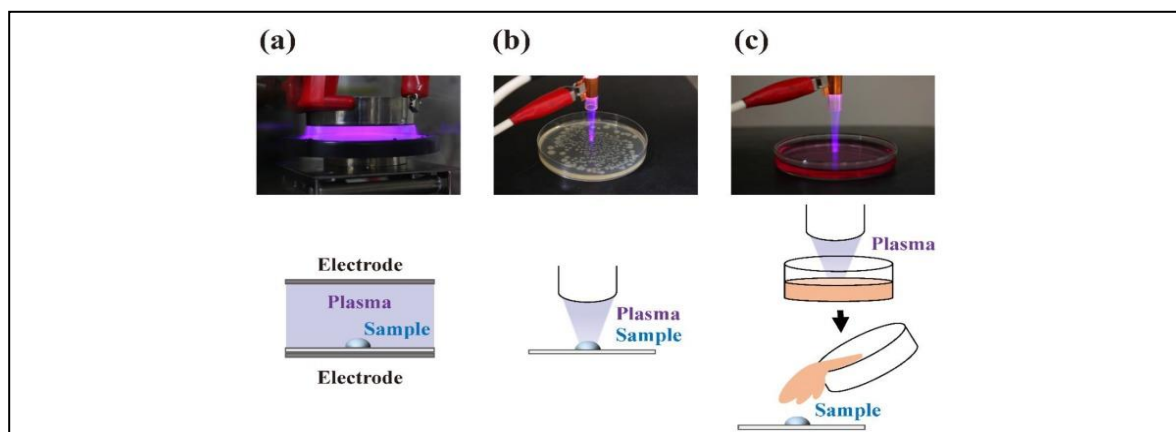


Figura 1

Los tipos de tratamiento con plasma se pueden clasificar de la siguiente manera: (a) El área de descarga está en contacto con la muestra, o (b) la muestra está en contacto con plasma transferido al sitio objetivo desde el área de descarga. Alternativamente, (c) soluciones tratadas previamente con plasma podrían utilizarse como reactivos para aplicar a las muestras. Las imágenes fotográficas de los diferentes modos de tratamiento se muestran en la sección superior con las ilustraciones correspondientes en la sección inferior.

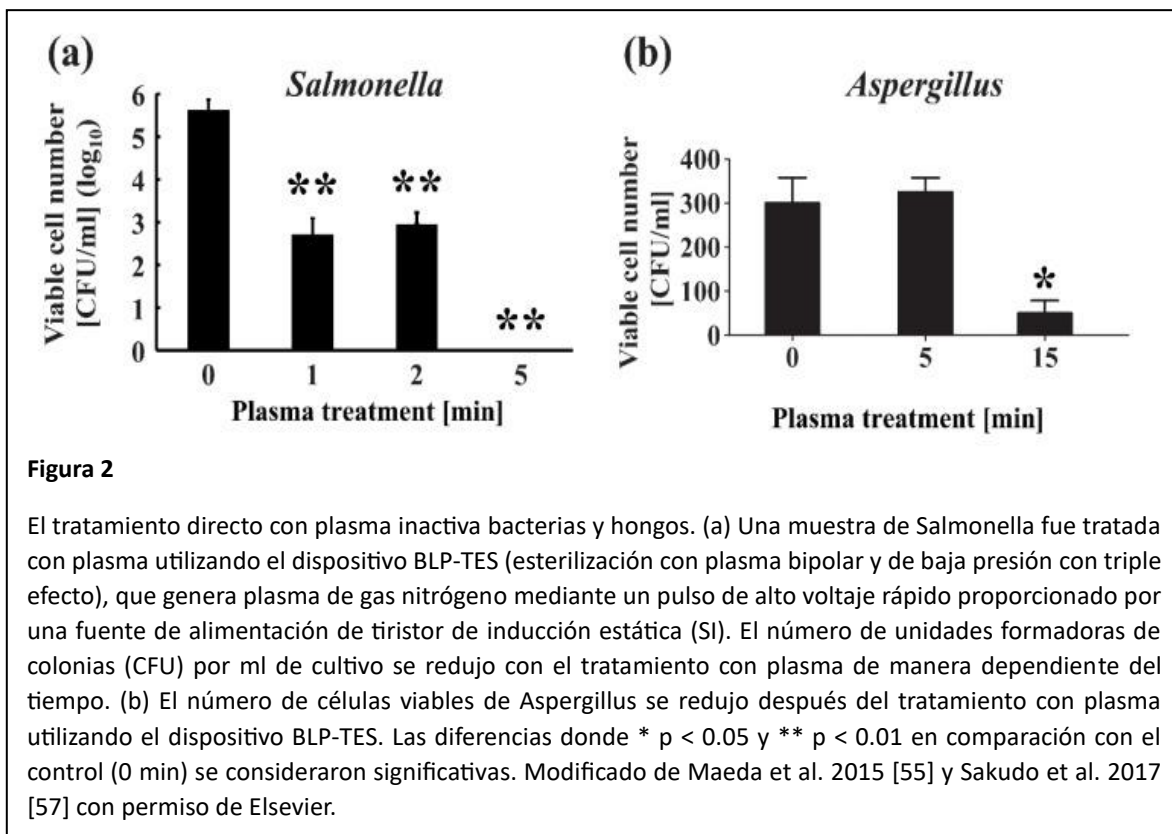
Algunos microorganismos, como bacterias, virus y hongos, actúan como patógenos y causan enfermedades. Existe una jerarquía de resistencia de los microorganismos frente a la desinfección/esterilización que se puede dividir en las siguientes cinco categorías: más resistentes, altamente resistentes, intermedios, menos resistentes y muy susceptibles [43]. Los agentes infecciosos más resistentes son los priones (partículas infecciosas proteicas), que son causantes de enfermedades priónicas, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) en humanos, la encefalopatía espongiforme bovina (BSE) en el ganado y la enfermedad de desgaste crónico (CWD) en los ciervos. Las esporas bacterianas, los ooquistes de protozoos y los huevos de helmintos se categorizan como microorganismos altamente resistentes. Los microorganismos intermedios incluyen micobacterias, quistes de protozoos, virus pequeños sin envoltura y esporas fúngicas. Las bacterias vegetativas, protozoos, helmintos, hongos y algas, así como los virus grandes sin envoltura, son menos resistentes. Los virus envueltos, como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), son generalmente muy susceptibles a varios desinfectantes.

Sin embargo, en la realidad, la situación es más compleja. Por ejemplo, aunque el virus envuelto VIH es muy sensible a la desinfección y se inactiva rápidamente incluso a temperatura ambiente sin ningún tratamiento, el virus de la influenza (otro virus envuelto) puede permanecer infeccioso hasta por 48 horas. Los ortopoxvirus (por ejemplo, viruela, vaccinia) y los filovirus (por ejemplo, virus del Ébola, virus de Marburgo) son virus envueltos que permanecen infecciosos hasta varias semanas. Además, la susceptibilidad a los biocidas depende del entorno donde se encuentran los microorganismos (por ejemplo, sangre, suero, líquido cefalorraquídeo, saliva). Ciertos suelos pueden evitar el secado y estabilizar la estructura viral, extendiendo el tiempo de supervivencia de los virus. Por ejemplo, los virus normalmente interactúan con materiales externos, incluyendo proteínas, lípidos, sales y restos celulares. En otros casos, los virus causan la agregación de células huésped [44] o forman agregados [45], lo que podría reducir el efecto viricida de los desinfectantes. Por lo tanto, la susceptibilidad de los microorganismos a la desinfección/esterilización debe ser examinada bajo una variedad de condiciones.

Los resultados más impresionantes en términos de actividad microbicida provienen de estudios que utilizan bacterias, incluidas las esporas bacterianas [4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49]. Aunque algunas bacterias pueden formar biopelículas en ciertos entornos, esto no impide su inactivación exitosa mediante tratamiento con plasma [50,51]. Además, la reciente aparición de patógenos resistentes a medicamentos es ahora una seria preocupación de salud pública que ha sido reconocida tanto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [52] como por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU. [53]. El uso extensivo e indiscriminado de antibióticos puede haber alterado el microbioma ambiental, contribuyendo a la aparición de bacterias resistentes a múltiples fármacos [54]. En consecuencia, existe una urgente necesidad de idear métodos novedosos para eliminar estas bacterias multirresistentes del proceso de producción de alimentos. El tratamiento con plasma es un método especialmente prometedor porque el mecanismo de acción bactericida probablemente no difiere entre las bacterias multirresistentes y las normales. Se piensa que los principales mecanismos de acción bactericida del plasma involucran la exposición a especies químicas reactivas a las que es poco probable que las bacterias multirresistentes sean resistentes

[55]. Además, el pretratamiento con plasma aumenta la sensibilidad de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina a los antibióticos [56].

Varios informes sugieren que el plasma puede ser eficaz en la inactivación de hongos [57,58,59]. Sin embargo, nuestras propias investigaciones han demostrado que el número de células viables de *Aspergillus brasiliensis* no se vio significativamente afectado después de 5 minutos de tratamiento con plasma utilizando un dispositivo de plasma de nitrógeno, BLP-TES (esterilización con plasma bipolar y de baja presión con triple efecto) [57], mientras que *Salmonella enterica* serovar Abony fue completamente inactivada después de emplear el mismo régimen de tratamiento [55] (Figura 2). De hecho, se requirió un tratamiento de 15 minutos con plasma de nitrógeno para reducir la viabilidad de *A. brasiliensis*. Así, en comparación con las bacterias, se debe utilizar un tiempo de tratamiento prolongado con plasma de nitrógeno para inactivar hongos.



La resistencia de los hongos al tratamiento con plasma también ha sido estudiada. Soušková et al. informaron que la susceptibilidad de los hongos varía entre especies, incluyendo *Aspergillus oryzae*, *Cladosporium sphaerospermum* y *Penicillium crustosum*, a pesar de que no se encontraron diferencias significativas en la susceptibilidad frente al plasma generado por descarga corona entre bacterias como *Escherichia coli* y *Staphylococcus epidermidis* [58,59,60]. Entre estos hongos, *Aspergillus* mostró la mayor resistencia a la inactivación por plasma, posiblemente debido a la presencia de esporas. Por lo tanto, la resistencia de los hongos al tratamiento con plasma parece estar relacionada con la generación de esporas.

Varios estudios han investigado el efecto del plasma en la inactivación de virus envueltos y no envueltos. Estudios representativos mostraron que el plasma de nitrógeno generado por BLP-TES inactivó virus envueltos, como el virus de la influenza [61] y el virus sincitial respiratorio (RSV) [42], así como virus no envueltos, como el adenovirus [62] (Figura 3). Además, existen varios estudios que utilizan bacteriófagos como modelos para la inactivación viral por plasma [63,64,65].

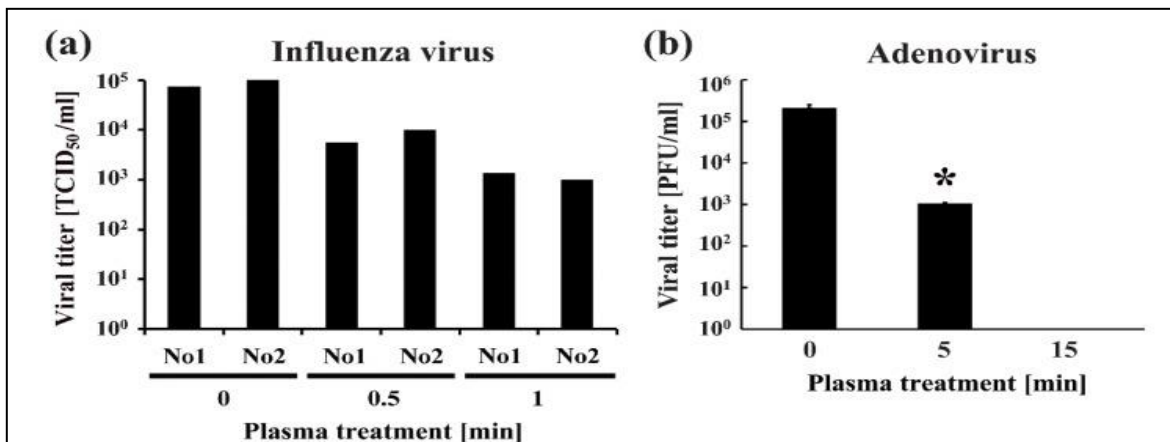


Figura 3

El tratamiento directo con plasma inactiva virus. (a) Los títulos virales de la dosis infecciosa medianamente en cultivo de tejidos (TCID₅₀) por ml se calcularon en duplicado (No 1 y No 2) para el virus de la influenza. Los valores de TCID₅₀ se redujeron después del tratamiento con plasma de nitrógeno a baja presión utilizando el dispositivo BLP-TES. (b) El tratamiento con plasma de nitrógeno con el dispositivo BLP-TES resultó en una disminución del título viral [unidades formadoras de placas (PFU) por ml] del adenovirus. Las diferencias donde * $p < 0.05$ en comparación con el control (0 min) se consideraron significativas. Citado de Sakudo et al. 2013 [61] y Sakudo, Toyokawa, e Imanishi 2016 [62] bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution.

Además, una antorcha de plasma DBD inactivó el virus no envuelto felino calicivirus [66]. La inactivación de virus se logró con una exposición relativamente corta al plasma. Según el "Guía de Estándar y Protocolo para Pruebas de Purificadores de Agua Microbiológicos" de la Agencia de Protección Ambiental de los EE. UU. (USEPA), los estándares mínimos de rendimiento para la eficiencia de inactivación son una reducción de seis logaritmos/inactivación de bacterias, o una reducción de cuatro logaritmos/inactivación de virus [67]. El tratamiento con plasma de nitrógeno generado por BLP-TES mostró una reducción aproximada de dos logaritmos en el título del virus de la influenza después de 1 minuto y una reducción de cuatro logaritmos del título del virus de adenovirus en 4 minutos [61,62]. Un tratamiento de 1 minuto con la antorcha de plasma DBD resultó en una reducción de más de dos logaritmos en el título viral para felino calicivirus [66]. Al extender el tratamiento a 2 minutos, el título viral se redujo a un nivel no detectable ($3.81 \times 10^4 \pm 1.58 \times 10^3$ dosis infecciosa medianamente en cultivo de tejidos (TCID₅₀)/mL a 0 minutos; por debajo del límite de detección a 2 minutos). Estos resultados sugieren que el tratamiento de 2 minutos cumple con los estándares de rendimiento establecidos por la USEPA, como se mencionó anteriormente. Sin embargo, hasta donde saben los autores, hay un número limitado de estudios sobre la inactivación de virus vegetales utilizando plasma [68]. Además, no existen estudios

publicados sobre la inactivación de viroides por plasma, que son ARN infecciosos que causan enfermedades en plantas. De hecho, para desarrollar un sistema de desinfección por plasma para el sector agrícola, sería necesario determinar la eficacia de esta tecnología en una gama de patógenos vegetales.

El plasma también es eficaz contra otros microorganismos además de los mencionados anteriormente. Por ejemplo, se confirmó la inactivación del alga levaduriforme *Prototheca zopfii* [69] y el helminto acuático *Schistosoma japonicum* [70], especies de *Acanthamoeba* (spp.) y otros patógenos oculares, así como el protozoo parásito acuático *Cryptosporidium parvum* cuando se combina con UV pulsado [71]. Estos resultados sugieren que el plasma tiene el potencial para inactivar quistes y ooquistes protozoarios, así como trofozoitos de parásitos protozoarios. Aunque se sabe que los priones son los patógenos más resistentes, también se inactivan mediante tratamiento con plasma de radiofrecuencia (RF) utilizando una mezcla de gases Ar/O₂ [72] y mediante plasma de una descarga de microondas [73]. Además, el tratamiento con plasma puede degradar de manera eficiente las toxinas producidas tanto por bacterias como por hongos (Figura 4).

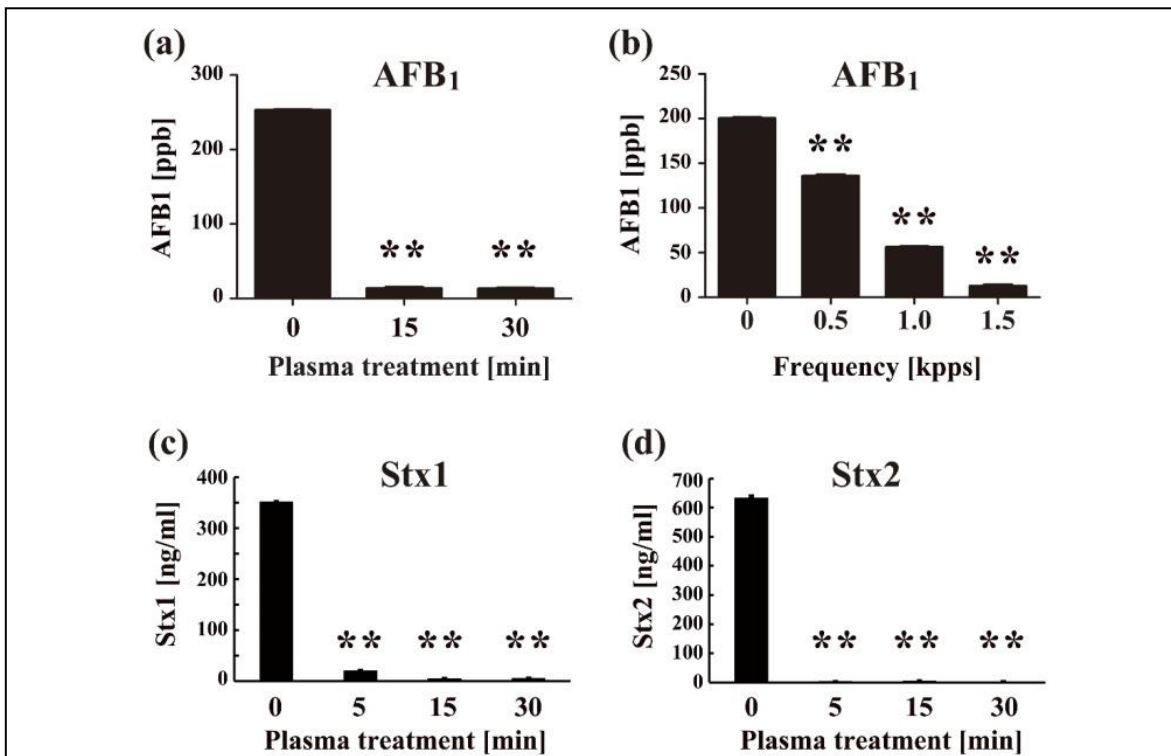


Figura 4

El tratamiento directo con plasma inactiva toxinas. La medición cuantitativa de aflatoxina B1 (AFB1) (a,b), toxina de Shiga 1 (Stx1) (c), y toxina de Shiga 2 (Stx2) (d) después del tratamiento con plasma de nitrógeno a baja presión con BLP-TES a 1.5 kpps durante los tiempos indicados (a,c,d) y a 0–1.5 kpps durante 15 minutos (b) se realizó mediante un ensayo inmunsorbente ligado a enzimas (ELISA) utilizando un kit MytoJudge Total Aflatoxin (NH Foods Ltd.) y un kit RIDASCREEN® Verotoxin (R-Biopharm AG, Darmstadt). Las diferencias donde ** p < 0.01 en comparación con el control (0 min) se consideraron significativas. (a) y (b) están citadas de Sakudo et al. [57] con permiso de Elsevier, mientras que (c) y (d) están citadas de Sakudo et al. [74] bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution 4.0 International.

Así, el plasma tiene aplicaciones no solo para la desinfección/esterilización, sino también para la degradación de toxinas [75]. Esto incluye no solo exotoxinas, sino también endotoxinas y lipopolisacáridos (LPS) mediante la inactivación de su lípido A [76]. En consecuencia, la tecnología de plasma es un sistema avanzado y novedoso de desinfección/esterilización que puede inactivar simultáneamente patógenos y sus toxinas asociadas.

Los mecanismos de acción de inactivación del plasma aún deben ser determinados [5,6,31,77]. Los mecanismos dependen de los tipos de gases utilizados para generar el plasma. En el caso del plasma de nitrógeno, se piensa que al menos tres mecanismos principales (especies químicas reactivas, exposición a radiación UV y campos eléctricos) están involucrados [31]. Además, los efectos de grabado también pueden contribuir, especialmente en el caso de los plasmas de oxígeno [78]. Específicamente, se observaron reducciones en el tamaño de esporas bacterianas tratadas con plasma de gas oxígeno, pero no en esporas tratadas con plasma de gas nitrógeno [79,80,81].

En general, las especies químicas reactivas, la radiación UV y los campos eléctricos contribuyen a los efectos antimicrobianos del plasma, dependiendo del tipo de gases, así como de los métodos utilizados para generar el plasma. Las especies químicas reactivas parecen ser el principal factor de inactivación en la mayoría de los casos, aunque esto puede variar dependiendo del método de generación del plasma y si la muestra está expuesta al tratamiento directo o indirecto con plasma.

Además, los mecanismos de inactivación pueden variar según el microorganismo objetivo. Sin embargo, cabe señalar que la mayoría de los estudios sobre los mecanismos de inactivación del plasma se han realizado utilizando esporas bacterianas. Por lo tanto, se requieren más estudios sobre la inactivación de diversos microorganismos utilizando plasma para comprender completamente los mecanismos subyacentes involucrados.

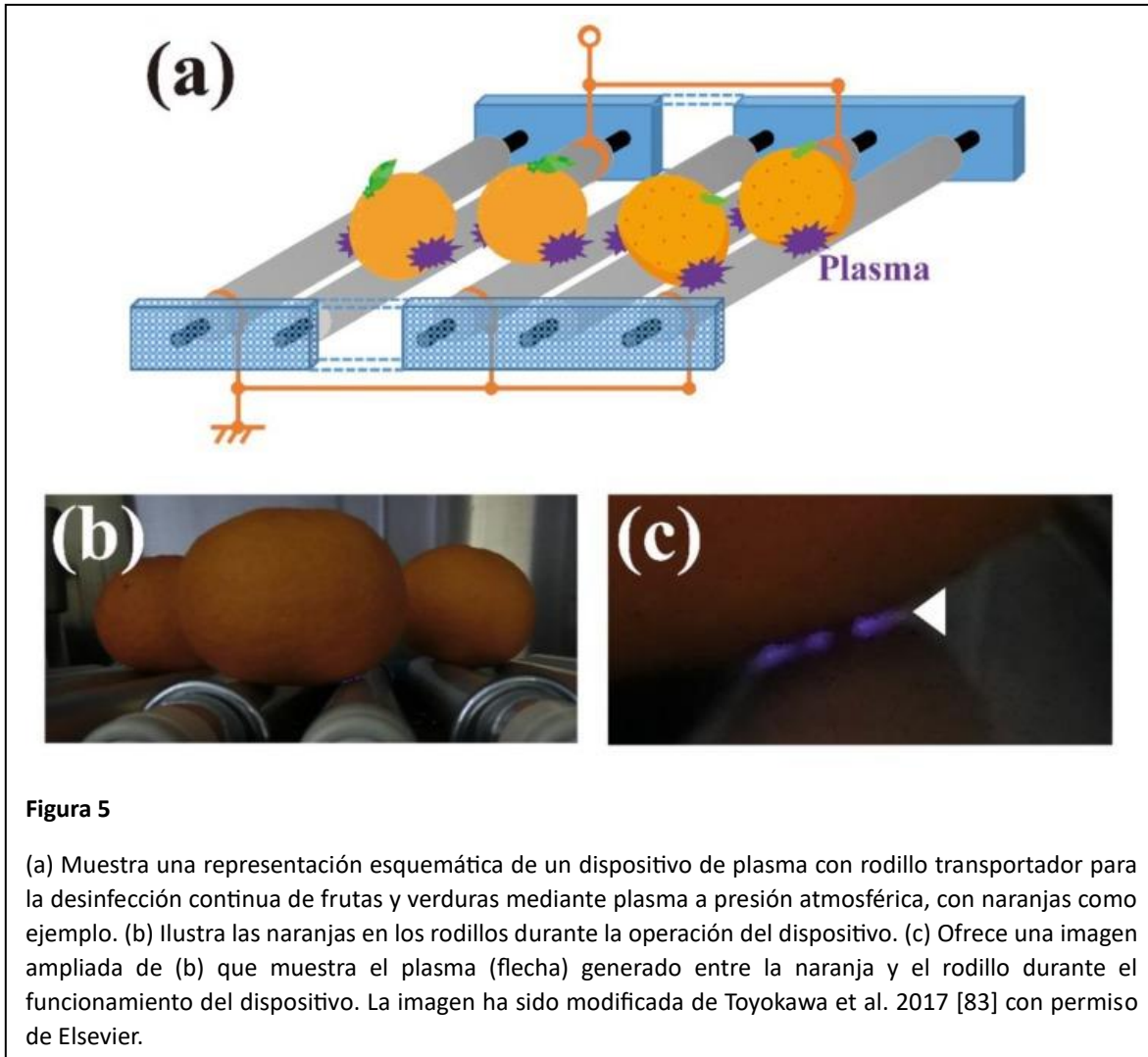
Perspectivas Futuras en Agricultura y la Industria Alimentaria

La tecnología de plasma tiene aplicaciones extensas en el campo de la agricultura y en el sector alimentario. Por ejemplo, la tecnología de plasma podría aplicarse a la desinfección de alimentos, materiales de embalaje y equipos, así como a fuentes agrícolas como semillas, fertilizantes, agua y suelo.

Los productos agrícolas, como frutas y verduras, son propensos a la contaminación de fuentes agrícolas, incluidas semillas, fertilizantes, agua y suelo. Además, los productos agrícolas entran en contacto con polvo, insectos, heces de animales, trabajadores del campo y equipos durante las etapas de pre-cosecha/cosecha, transporte, embalaje y procesamiento de alimentos en la cadena de suministro. Estos factores de riesgo individuales pueden contribuir a un peligro microbiano. La aplicación de técnicas innovadoras de desinfección, incluida la tecnología de plasma, puede ayudar a reducir el riesgo potencial de estos factores. Una revisión reciente ha mostrado que los productos alimenticios sometidos a desinfección con plasma están convirtiéndose en una práctica común, incluyendo frutas frescas, verduras, frutas secas, nueces, semillas, especias, cáscaras de huevo, así como productos proteicos como carne y embutidos [82]. Sin embargo, se requieren avances adicionales en la tecnología de desinfección con plasma antes de que este método pueda aplicarse

a la industria alimentaria (por ejemplo, en el procesamiento de alimentos y el sistema de distribución, así como en productos agrícolas).

Anticipamos la aplicación generalizada de la tecnología de plasma en el campo de la agricultura una vez que el equipo haya sido completamente desarrollado. La prioridad actual es el desarrollo de un sistema eficiente para el aire libre adecuado para desinfectar tanto objetos grandes como un gran número de muestras. Además, dicho dispositivo será fácilmente escalable. Basado en este contexto, recientemente desarrollamos un novedoso dispositivo de plasma con rodillo transportador (Figura 5).



Este dispositivo de plasma es adecuado para la desinfección de frutas y verduras durante el proceso de clasificación en rodillos [83]. El aparato es un diseño original que genera plasma atmosférico mediante el mecanismo de descarga de barrera dieléctrica (DBD). Este aparato de plasma único está compuesto por electrodos rotatorios que incluyen una barra de plástico (diámetro = 30 mm) cubierta con una fina lámina de aluminio y silicio, posicionada a una distancia de 50 mm entre el electrodo de alto voltaje y el electrodo de tierra. El electrodo de alto voltaje está conectado a una

fuentes de alimentación alterna. El plasma se genera en la lámina de silicio cuando muestras eléctricamente conductoras, como frutas, verduras y metales, hacen contacto con ambos electrodos. Nuestros hallazgos sugieren que el dispositivo podría tener aplicaciones prácticas para la desinfección de productos agrícolas durante el proceso de clasificación en rodillos. Se ha logrado desinfectar hojas de col contaminadas con *Xanthomonas campestris p.v. campestris* utilizando el dispositivo de plasma con rodillo. Además, nuestro estudio preliminar ha mostrado que la superficie de naranjas contaminadas con *Penicillium* podría desinfectarse usando el dispositivo (resultados no publicados de Sakudo y Yagyū). No obstante, para lograr una amplia aplicabilidad con una variedad de productos agrícolas, el dispositivo debe escalarse y su rendimiento debe ser evaluado completamente.

Además, un factor crítico a considerar es la aplicación segura de esta nueva tecnología. La Comisión Europea ha indicado que no hay restricciones en las regulaciones sobre el uso de plasma como práctica de preservación electrónica para alimentos orgánicos [84]. Sin embargo, el tratamiento de soluciones acuosas con plasma puede generar peróxido de hidrógeno, nitratos y nitritos [85,86]. Estos compuestos podrían reaccionar para formar otros compuestos tóxicos como el ácido peroxinitroso. Por lo tanto, es necesaria una evaluación exhaustiva del efecto del plasma en los alimentos y en la salud humana antes de que esta nueva tecnología de desinfección pueda ser plenamente utilizada. De hecho, se están evaluando una variedad de aplicaciones de la tecnología de plasma en el campo de la agricultura.

Recientemente, se ha informado que el uso de la tecnología de plasma mejora la germinación de semillas y el crecimiento de las plantas [87]. Además, la eliminación de compuestos orgánicos volátiles, como el gas etileno, mediante tratamiento con plasma podría ser útil durante el transporte de productos agrícolas en contenedores [88]. Por lo tanto, la aplicación de la tecnología de plasma también podría contribuir a mayores rendimientos de cultivos y a la preservación de alimentos.

Perspectivas Futuras en Medicina y Odontología

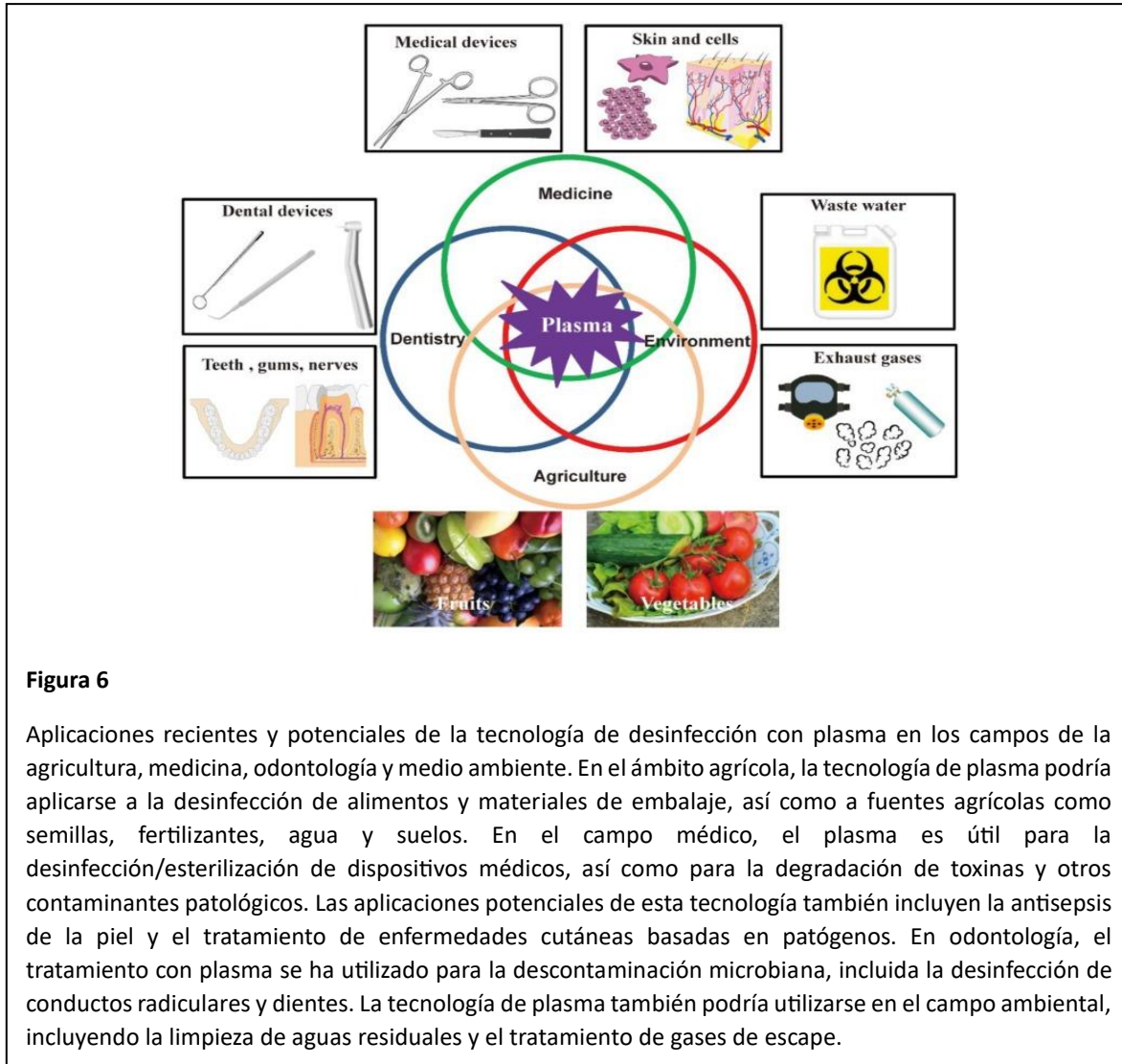
La esterilización de instrumentos médicos contaminados con patógenos es crucial para prevenir infecciones secundarias. Actualmente, los instrumentos médicos se esterilizan mediante autoclave, tratamiento con rayos gamma, exposición a UV y el uso de gases como óxido de etileno, peróxido de hidrógeno, formaldehído y ácido peracético [43]. Cada método de esterilización tiene ventajas y desventajas. La autoclave es relativamente rápida, altamente penetrante y no genera residuos tóxicos, pero las temperaturas de 121 °C pueden dañar el material esterilizado. El tratamiento con rayos gamma es muy penetrante, involucra bajas temperaturas sin residuos asociados, pero puede inducir cambios en las propiedades de los materiales y es un proceso relativamente lento. El tratamiento con UV es rápido, de bajo costo y sin residuos tóxicos, pero su efectividad es pobre y puede dañar el material. Los tratamientos químicos son de baja temperatura y efectivos, pero generalmente involucran el uso de gases tóxicos que pueden ser carcinogénicos e inflamables, y a veces inducen cambios bioquímicos no deseados. Aunque se han desarrollado técnicas novedosas, como el tratamiento químico con dióxido de carbono supercrítico, liofilización y otros métodos, estos procedimientos a menudo son ineficaces y pueden dañar el material esterilizado. Por lo tanto, es necesario evaluar cuidadosamente cada método de esterilización para un propósito particular.

La tecnología de plasma es un nuevo método prometedor que permite un procesamiento rápido a bajas temperaturas sin residuos químicos asociados [6]. El plasma es efectivo contra un amplio espectro de patógenos, incluyendo esporas bacterianas y priones, ambos de alta resistencia a tratamientos químicos y físicos [47,89].

El potencial de la tecnología de plasma en aplicaciones médicas y dentales es extremadamente amplio. Además de la desinfección/esterilización de dispositivos médicos y dentales, la tecnología podría utilizarse para tratar camas, escritorios y suelos [90]. La tecnología de plasma también podría tener potencial terapéutico [91,92,93]. Los usos terapéuticos incluyen el tratamiento de enfermedades de la piel [94], la coagulación de la sangre [95], así como tratamientos dentales [96] y aplicaciones en dermatología como la curación de heridas crónicas [97]. Recientemente, se ha evaluado la aplicación potencial de la tecnología de plasma como una nueva terapia contra el cáncer [98]. Se ha informado sobre la inducción de la muerte celular cancerosa tanto por exposición directa como indirecta al plasma [99,100]. Sin embargo, como terapia real, el plasma a menudo es difícil de aplicar a las células cancerosas. Como enfoque alternativo, se ha utilizado un medio irradiado con plasma (PAW, PAM, PSM, PTW, pPBS, medios NTP) para el tratamiento de células cancerosas y tejidos tumorales, resultando en efectos de muerte celular y reducción de tumores [41,101,102,103]. Además, se informa que PAM inhibe la vía MAP (Mitogen-activated protein) kinase (MAPK), que es una vía de señalización importante para la proliferación celular [104]. La muerte celular es inducida por la supresión de estas cascadas de señalización [105]. Además, las ROS y RNS en el plasma son factores clave para la inducción de la muerte celular cancerosa, aunque los mecanismos de acción no se han elucidado completamente [106,107].

Conclusiones

En conclusión, la desinfección con plasma cubre casi toda la jerarquía de resistencia de los microorganismos. La susceptibilidad de los microorganismos clasificados como los más resistentes, altamente resistentes, intermedios, menos resistentes y muy susceptibles ya ha sido estudiada. Por lo tanto, la aplicabilidad de la tecnología de plasma en desinfección/esterilización es potencialmente amplia (Figura 6). Sin embargo, hasta la fecha, no se han reportado estudios sobre el tratamiento con plasma de viroides. La investigación del efecto del plasma en diversos microorganismos podría contribuir a ampliar aún más la aplicabilidad de esta tecnología. Además del campo de la agricultura y la medicina, la tecnología de plasma también se ha utilizado en una variedad de aplicaciones ambientales, incluida la purificación y remediación del agua, así como el tratamiento de gases de escape [108,109]. Se anticipa que la utilización de esta tecnología seguirá expandiéndose.



Finalmente, se debe mencionar que para que el verdadero potencial de la tecnología de plasma se realice completamente, es necesario aumentar la eficiencia de desinfección y mejorar la relación costo-beneficio. Esto podría lograrse mediante la optimización de las condiciones de generación de plasma, incluyendo el uso de diferentes mezclas de gases y un control cuidadoso de la humedad relativa, así como los métodos de generación de plasma.

Abreviaturas

- AC: Corriente alterna
- APPJ: Chorro de plasma atmosférico
- BLP-TES: Esterilización por plasma bipolar y de baja presión con triple efecto
- BSE: Encefalopatía espongiforme bovina
- CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
- CJD: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- CWD: Enfermedad de desgaste crónico

- DBD: Descarga de barrera dieléctrica
- DC: Corriente continua
- ELISA: Ensayo por inmunosorbente ligado a enzimas
- FE-DBD: Descarga de barrera con electrodo flotante
- HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana
- LPS: Lipopolisacáridos
- MAP: Proteína activada por mitógenos
- MAPK: Quinasa activada por mitógenos
- MHCD: Descarga de cátodo hueco micro
- n_e : Densidad de electrones
- NTP: Plasma no térmico
- PAM: Medio activado por plasma
- PAW: Agua activada por plasma
- PHD: Descarga de chispa pin-a-agujero
- pPBS: Solución salina tamponada con fosfato tratada con plasma
- PSM: Medio estimulado por plasma
- PTW: Agua tratada con plasma
- RF: Radiofrecuencia
- RNS: Especies reactivas de nitrógeno
- ROS: Especies reactivas de oxígeno
- RSV: Virus respiratorio sincitial
- T_e : Temperatura de electrones
- T_{gas} : Temperatura del gas
- T_{ion} : Temperatura de los iones
- T_n : Temperatura de neutrones
- USEPA: Agencia de Protección Ambiental de EE.UU.
- UV: Ultravioleta
- VOC: Compuesto orgánico volátil
- WHO: Organización Mundial de la Salud

Contribuciones de los Autores: Para A.S., Y.Y., y T.O. contribuyeron a la conceptualización y redactaron el manuscrito.

Financiación: Este trabajo fue apoyado por JSPS (Sociedad de Promoción de la Ciencia de Japón) KAKENHI Número de Subvención JP16K04997 así como una subvención del Takahashi Industrial and Economic Research Foundation.

Conflictos de Interés: Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Referencias

1. Langmuir I. Oscilaciones en gases ionizados. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1928;14:627-637. doi: 10.1073/pnas.14.8.627. [Artículo libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Ichimaru S. Fusión nuclear en plasmas densos. Rev. Mod. Phys. 1993;65:255-259. doi: 10.1103/RevModPhys.65.255. [CrossRef] [Google Scholar]

3. Team J. Producción de energía por fusión a partir de un plasma de deuterio-tritio en el tokamak JET. *Nuc. Fus.* 1992;32:187-203. doi: 10.1088/0029-5515/32/2/101. [CrossRef] [Google Scholar]
4. Coburn J.W., Winters H.F. Grabado por plasma: Una discusión de los mecanismos. *J. Vac. Sci. Technol.* 1979;16:391-403. doi: 10.1116/1.569958. [CrossRef] [Google Scholar]
5. Sakudo A., Shintani H. Esterilización y Desinfección por Plasma: Mecanismos de Esterilización, Aplicaciones Biológicas y Médicas (Dispositivos y Equipos Médicos) Nova Science Publishers; Nueva York, NY, EE.UU.: 2010. [Google Scholar]
6. Shintani H., Sakudo A. Esterilización por Plasma de Gas en Microbiología: Teoría, Aplicaciones, Trampas y Nuevas Perspectivas. Caister Academic Press; Londres, Reino Unido: 2016. [Google Scholar]
7. Sakudo A., Shintani H., Yagyu Y. Esterilización por plasma. En: McDonnell G.E., editor. *Desinfección, Esterilización y Conservación de Block*. Lippincott Williams & Wilkins; Filadelfia, PA, EE.UU.: 2019. en prensa. [Google Scholar]
8. Nandkumar N. Plasma: El cuarto estado de la materia. *Int. J. Sci. Technol. Res.* 2014;3:49-52. [Google Scholar]
9. Fridman A. *Química del Plasma*. Cambridge University Press; Cambridge, Reino Unido: 2012. [Google Scholar]
10. Nehra V., Kumar A., Dwivedi H. Fuentes de plasma no térmico atmosférico. *Int J. Eng.* 2008;2:53-68. [Google Scholar]
11. Boulos M.I., Fauchais P., Pfender E. *Plasma Térmico: Fundamentos y Aplicaciones*, Vol. 1. Plenum Press; Nueva York, NY, EE.UU.: 1994. [Google Scholar]
12. Boulos M.I. Nuevas fronteras en el procesamiento de plasma térmico. *Pure Appl. Chem.* 1996;68:1007-1010. doi: 10.1351/pac199668051007. [CrossRef] [Google Scholar]
13. Heberlein J. Nuevos enfoques en la tecnología de plasma térmico. *Pure Appl. Chem.* 2002;74:327-335. doi: 10.1351/pac200274030327. [CrossRef] [Google Scholar]
14. Bonnizzoni G., Vassallo E. Física y tecnología del plasma: aplicaciones industriales. *Vacuum.* 2002;64:327-336. doi: 10.1016/S0042-207X(01)00341-4. [CrossRef] [Google Scholar]
15. Hippler R., Kersten H., Schmidt M., Schoenbach K.H. *Plasmas de Baja Temperatura. Fundamentos, Tecnologías y Técnicas*. 2ª ed. Wiley-VCH; Weinheim, Alemania: 2008. [Google Scholar]
16. Meichsner J., Schmidt M., Schneider R., Wagner H.E. *Química y Física de Plasma No Térmico*. CRC Press, Taylor & Francis Group; Londres, Reino Unido: 2013. [Google Scholar]
17. Taylor P.R., Pirzada S.A. Procesamiento de materiales con plasma térmico: Una revisión. *Adv. Perform. Mater.* 1994;1:35-50. doi: 10.1007/BF00705312. [CrossRef] [Google Scholar]
18. Dobrynin D., Friedman G., Fridman A., Starikovskiy A. Inactivación de bacterias usando descarga corona de corriente continua: Papel de los iones y la humedad. *New J. Phys.* 2011;13:103033. doi: 10.1088/1367-2630/13/10/103033. [Artículo libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Rupf S., Lehmann A., Hannig M., Schafer B., Schubert A., Feldmann U., Schindler A. Muerte de microbios orales adherentes por un chorro de plasma atmosférico no térmico. *J. Med. Microbiol.* 2010;59:206-212. doi: 10.1099/jmm.0.013714-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Eto H., Ono Y., Ogino A., Nagatsua M. Esterilización a baja temperatura de materiales envueltos utilizando descarga de barrera dieléctrica tipo hoja flexible. *Appl. Phys. Lett.* 2008;93:221502. doi: 10.1063/1.3039808. [CrossRef] [Google Scholar]
21. Kolb J.F., Mohamed A.A.H., Price R.O., Swanson R.J., Bowman A., Chiavarini R.L., Stacey M., Schoenbach K.H. Chorro de plasma de aire a presión atmosférica fría para aplicaciones médicas. *Appl. Phys. Lett.* 2008;92:241501. doi: 10.1063/1.2940325. [CrossRef] [Google Scholar]
22. Dobrynin D., Arjunan K., Fridman A., Friedman G., Morss Clyne A. Entrega directa y controlable de óxido nítrico en medios biológicos y células vivas mediante descarga de chispa pin-a-agujero (PHD). *J. Phys. D Appl. Phys.* 2011;44:075201. doi: 10.1088/0022-3727/44/7/075201. [CrossRef] [Google Scholar]

23. Rossi F., Kylian O., Rauscher H., Gilliland D., Sirghi L. Uso de una descarga de plasma a baja presión para la descontaminación y esterilización de dispositivos médicos. *Pure Appl. Chem.* 2008;80:1939-1951. doi: 10.1351/pac200880091939. [CrossRef] [Google Scholar]
24. Stapelmann K., Fiebrandt M., Raguse M., Awakowicz P., Reitz G., Moeller R. Utilización de plasma a baja presión para inactivar esporas bacterianas en tornillos de acero inoxidable. *Astrobiology.* 2013;13:597-606. doi: 10.1089/ast.2012.0949. [Artículo libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Teschke M., Kedzierski J., Finantu-Dinu E.G., Korzec D., Engemann J. Fotografías a alta velocidad de un chorro de plasma a presión atmosférica con barrera dieléctrica. *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2005;33:310-311. doi: 10.1109/TPS.2005.845377. [CrossRef] [Google Scholar]
26. Kalghatgi S.U., Fridman G., Cooper M., Nagaraj G., Peddinghaus M., Balasubramanian M., Vasilets V.N., Gutsol A.F., Fridman A., Friedman G. Mecanismo de coagulación sanguínea por descarga de barrera dieléctrica a presión atmosférica no térmica. *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2007;35:1559. doi: 10.1109/TPS.2007.905953. [CrossRef] [Google Scholar]
27. Fridman G., Peddinghaus M., Balasubramanian M., Ayan H., Fridman A., Gutsol A., Brooks A. Coagulación sanguínea y esterilización de tejido vivo por descarga de barrera dieléctrica con electrodo flotante en aire. *Plasma Chem. Plasma Process.* 2006;26:425. doi: 10.1007/s11090-006-9024-4. [CrossRef] [Google Scholar]
28. Cooper M., Fridman G., Fridman A., Joshi S. Respuestas biológicas de *Bacillus stratosphericus* a tratamiento con plasma de descarga de barrera dieléctrica con electrodo flotante. *J. Appl. Microbiol.* 2010;109:2039. doi: 10.1111/j.1365-2672.2010.04834.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Schoenbach K., Verhappen R., Tessnow T., Peterkin F., Byszewski W. Descargas de cátodo microhueco. *Appl. Phys. Lett.* 1996;68:13. doi: 10.1063/1.116739. [CrossRef] [Google Scholar]
30. Fridman G., Fridman G., Gutsol A., Shekhter A.B., Vasilets V.N., Fridman A. Medicina plasmática aplicada. *Plasma Process. Polym.* 2008;5:503-533. doi: 10.1002/ppap.200700154. [CrossRef] [Google Scholar]
31. Shintani H., Sakudo A., Burke P., McDonnell G. Esterilización por plasma de gas de microorganismos y mecanismos de acción. *Exp. Ther. Med.* 2010;1:731-738. doi: 10.3892/etm.2010.136. [Artículo libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Pankaj S.K., Wan Z., Keener K.M. Efectos del plasma frío en la calidad de los alimentos: Una revisión. *Foods.* 2018;7:4. doi: 10.3390/foods7010004. [Artículo libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Kamgang-Youbi G., Herry J.M., Meylheuc T., Brisset J.L., Bellon-Fontaine M.N., Doubla A., Naitali M. Inactivación microbiana utilizando agua activada por plasma obtenida por descargas eléctricas deslizantes. *Lett. Appl. Microbiol.* 2009;48:13-18. doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02476.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Duan J., Lu X., He G. El efecto selectivo del medio activado por plasma en una co-cultura in vitro de células cancerosas hepáticas y células normales. *J. Appl. Phys.* 2017;121:013302. doi: 10.1063/1.4973484. [CrossRef] [Google Scholar]
35. Yan D., Talbot A., Nourmohammadi N., Cheng X., Canady J., Sherman J., Keidar M. Principios del uso de medios estimulados por plasma atmosférico frío para el tratamiento del cáncer. *Sci. Rep.* 2015;5:18339. doi: 10.1038/srep18339. [Artículo libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Park J.Y., Park S., Choe W., Yong H.I., Jo C., Kim K. Solución funcionalizada por plasma: Un potente agente antimicrobiano para aplicaciones biomédicas desde terapias antibacterianas hasta ingeniería de superficies de biomateriales. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017;9:43470-43477. doi: 10.1021/acsami.7b14276. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Ikawa S., Tani A., Nakashima Y., Kitano K. Propiedades fisicoquímicas del agua tratada por plasma bactericida. *J. Phys. D Appl. Phys.* 2016;49:425401. doi: 10.1088/0022-3727/49/42/425401. [CrossRef] [Google Scholar]
38. Van Boxem W., Van der Paal J., Gorbanev Y., Vanuytsel S., Smits E., Dewilde S., Bogaerts A. Capacidad anticancerígena del PBS tratado por plasma: Efecto de la composición química en la citotoxicidad celular contra el cáncer. *Sci Rep.* 2017;7:16478. doi: 10.1038/s41598-017-16758-8. [Artículo libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

39. Liedtke K.R., Bekeschus S., Kaeding A., Hackbarth C., Kuehn J.P., Heidecke C.D., von Bernstorff W., von Woedtke T., Partecke L.I. Solución tratada por plasma no térmico demuestra actividad antitumoral contra células de cáncer de páncreas in vitro e in vivo. *Sci. Rep.* 2017;7:8319. doi: 10.1038/s41598-017-08560-3. [Artículo libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Balan G.G., Rosca I., Ursu E.L., Doroftei F., Bostanaru A.C., Hnatiuc E., Nastasa V., Sandru V., Stefanescu G., Trifan A., et al. Agua activada por plasma: Una nueva y efectiva alternativa para el reprocesamiento de duodenoscopios. *Infect. Drug Resist.* 2018;11:727-733. doi: 10.2147/IDR.S159243. [Artículo libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Tanaka H., Mizuno M., Ishikawa K., Nakamura K., Utsumi F., Kajiyama H., Kano H., Maruyama S., Kikkawa F., Hori M. La supervivencia celular y las vías de señalización de proliferación están reguladas a la baja por el medio activado por plasma en células tumorales cerebrales de glioblastoma. *Plasma Med.* 2012;2:207-220. doi: 10.1615/PlasmaMed.2013008267. [CrossRef] [Google Scholar]
42. Sakudo A., Toyokawa Y., Imanishi Y., Murakami T. Roles cruciales de las especies químicas reactivas en la modificación del virus sincitial respiratorio por plasma de nitrógeno. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2017;74:131-136. doi: 10.1016/j.msec.2017.02.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. McDonnell G.E. *Antisepsis, Desinfección y Esterilización.* ASM Press; Washington, DC, EE.UU.: 2007. [Google Scholar]
44. Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E., Lamb R.A., Martin M.A. *Fields Virology.* 5ª ed. Lippincott Williams & Wilkins; Filadelfia, PA, EE.UU.: 2006. [Google Scholar]
45. Yokoyama T., Murai K., Murozuka T., Wakisaka A., Tanifuji M., Fujii N., Tomono T. Eliminación de virus pequeños no envueltos mediante nanofiltración. *Vox Sang.* 2004;86:225-229. doi: 10.1111/j.0042-9007.2004.00515.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Niemira B.A. Reducción de *Salmonella* y *Escherichia coli* O157 en almendras usando gases a presión ambiental. *J. Food Sci.* 2012;77-M175. doi: 10.1111/j.1750-3841.2011.02594.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Klampfl T.C., Isbary G., Shimizu T., Li Y.F., Zimmermann J.L., Stolz W., Schlegel J., Morfill G.E., Schmidt H.U. Esterilización con plasma de aire frío atmosférico contra esporas y otros microorganismos de interés clínico. *Appl. Environ. Microbiol.* 2012;78:5077-5082. doi: 10.1128/AEM.00583-12. [Artículo libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Sung S.J., Huh J.B., Yun M.J., Chang B.M., Jeong C.M., Jeon Y.C. Efecto de esterilización del aire atmosférico no térmico en instrumentos dentales. *J. Adv. Prosthodont.* 2013;5:2-8. doi: 10.4047/jap.2013.5.1.2. [Artículo libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Tian Y., Sun P., Wu H., Bai N., Wang R., Zhu W., Zhang J., Liu F. Inactivación de *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* por un microchorro de plasma de aire a presión atmosférica de corriente continua. *J. Biomed. Res.* 2010;24:264-269. doi: 10.1016/S1674-8301(10)60037-1. [Artículo libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Vandervoort K.G., Brelles-Marino G. Inactivación mediada por plasma de biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* cultivados en superficies de borosilicato en un sistema de cultivo continuo. *PLoS ONE.* 2014;9:doi: 10.1371/journal.pone.0108512. [Artículo libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Niemira B.A., Boyd G., Sites J. Descontaminación rápida de superficies de contacto con alimentos contaminadas con biofilms de *Salmonella* mediante plasma frío. *J. Food Sci.* 2014;79-M922. doi: 10.1111/1750-3841.12379. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. OMS (Organización Mundial de la Salud). Resistencia a los antimicrobianos. Disponible en: OMS Resistencia a los Antimicrobianos (consultado el 24 de junio de 2019).
53. CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU.). Sistema Nacional de Monitoreo de Resistencia Antimicrobiana para Bacterias Entéricas (NARMS). Disponible en: CDC NARMS (consultado el 24 de junio de 2019).

54. Krauland M.G., Marsh J.W., Paterson D.L., Harrison L.H. Resistencia a múltiples fármacos mediada por integrones en una colección global de aislados no tifoideos de *Salmonella enterica*. *Emerg. Infect. Dis.* 2009;15:388-396. doi: 10.3201/eid1503.081131. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Maeda K., Toyokawa Y., Shimizu N., Imanishi Y., Sakudo A. Inactivación de *Salmonella* por plasma de gas nitrógeno generado por un tiristor de inducción estática como fuente de energía pulsada. *Food Control.* 2015;52:54-59. doi: 10.1016/j.foodcont.2014.12.012. [CrossRef] [Google Scholar]
56. Guo L., Xu R., Zhao Y., Liu D., Liu Z., Wang X., Chen H., Kong M.G. El pretratamiento con plasma de gas aumenta la sensibilidad a antibióticos y la erradicación de persistentes en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Front. Microbiol.* 2018;9:537. doi: 10.3389/fmicb.2018.00537. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Sakudo A., Toyokawa Y., Misawa T., Imanishi Y. Degradación y desintoxicación de aflatoxina B1 usando plasma de gas nitrógeno generado por un tiristor de inducción estática como fuente de energía pulsada. *Food Control.* 2017;73B:619-626. doi: 10.1016/j.foodcont.2016.09.014. [CrossRef] [Google Scholar]
58. Scholtz V., Pazlarova J., Souskova H., Khun J., Julak J. Plasma no térmico: una herramienta para la descontaminación y desinfección. *Biotechnol. Adv.* 2015;33:1108-1119. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.01.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Soušková H., Scholtz V., Julák J., Savická D. La supervivencia de esporas fúngicas bajo plasma de baja temperatura. En: Machala Z., Hensel K., Akishev Y., editores. *Plasma para Bio-Decontaminación, Medicina y Seguridad Alimentaria (Serie A de Ciencia y Seguridad para la Paz de la OTAN: Química y Biología)*. Springer; Nueva York, NY, EE. UU.: 2012. pp. 57-66. [Google Scholar]
60. Souskova H., Scholtz V., Julak J., Kommove L., Savicka D., Pazlarova J. La supervivencia de micromicetos y levaduras bajo el plasma de baja temperatura generado en descarga eléctrica. *Folia Microbiol. (Praha)* 2011;56:77-79. doi: 10.1007/s12223-011-0005-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Sakudo A., Shimizu N., Imanishi Y., Ikuta K. El plasma de gas N₂ inactiva el virus de la influenza al inducir cambios en la morfología, proteínas y ARN genómico del virus. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013:694269. doi: 10.1155/2013/694269. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. Sakudo A., Toyokawa Y., Imanishi Y. El plasma de gas nitrógeno generado por un tiristor de inducción estática como fuente de energía pulsada inactiva el adenovirus. *PLoS ONE.* 2016;11. doi: 10.1371/journal.pone.0157922. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Alshraideh N.H., Alkawareek M.Y., Gorman S.P., Graham W.G., Gilmore B.F. Inactivación del bacteriófago MS2 por plasma a presión atmosférica: Efecto de la concentración de oxígeno en la actividad viricida. *J. Appl. Microbiol.* 2013;115:1420-1426. doi: 10.1111/jam.12331. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Guo L., Xu R., Gou L., Liu Z., Zhao Y., Liu D., Zhang L., Chen H., Kong M.G. Mecanismo de inactivación del virus por plasma frío a presión atmosférica y agua activada por plasma. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018;84. doi: 10.1128/AEM.00726-18. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Wu Y., Liang Y., Wei K., Li W., Yao M., Zhang J., Grinshpun S.A. Inactivación del virus MS2 por plasma frío a presión atmosférica usando diferentes portadores de gas y niveles de potencia. *Appl. Environ. Microbiol.* 2015;81:996-1002. doi: 10.1128/AEM.03322-14. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Yamashiro R., Misawa T., Sakudo A. Papel clave del oxígeno singlete y el peroxinitrito en el daño al ARN viral durante el efecto viricida del soplete de plasma en el virus de calicivirus felino. *Sci. Rep.* 2018;8:17947. doi: 10.1038/s41598-018-36779-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. USEPA (Agencia de Protección Ambiental de EE. UU.) División de Registro, Oficina de Programas de Pesticidas, División de Criterios y Normas, Oficina de Agua Potable, Guía, Estándar y Protocolo para la Prueba de Purificadores de Agua Microbiológicos. Disponible en: Guía EPA (consultado el 24 de junio de 2019).
68. Filipic A., Primc C., Zaplotnik R., Mehle N., Gutierrez-Aguirre I., Ravnikar M., Mozetic M., Zel J., Dobnik D. Plasma frío atmosférico como un nuevo método para la inactivación del virus de la papa Y en muestras de agua. *Food Environ. Virol.* 2019;11:220-228. doi: 10.1007/s12560-019-09388-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

69. Tyczkowska-Sieron E., Markiewicz J., Grzesiak B., Krukowski H., Glowacka A., Tyczkowski J. Comunicación breve: Inactivación de *Prototheca zopfii* aislado de leche bovina por plasma frío atmosférico. *J. Dairy Sci.* 2018;101:118-122. doi: 10.3168/jds.2017-13262. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Wang X.Q., Wang F.P., Chen W., Huang J., Bazaka K., Ostrikov K.K. Prevención de la transmisión de *Schistosoma japonicum* mediante plasma no equilibrado. *Sci. Rep.* 2016;6:35353. doi: 10.1038/srep35353. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Hayes J., Kirf D., Garvey M., Rowan N. Evaluación de la inactivación de bacterias en superficies de acero inoxidable mediante plasma frío atmosférico para aplicaciones en la industria alimentaria. *J. Food Saf.* 2020;40:doi: 10.1111/jfs.12777. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Liu F., Zhang L., Liu Y., Chen H., Wang X., Zhang Z., Han Y. El plasma frío atmosférico en la descontaminación de equipos en la industria alimentaria. *J. Food Saf.* 2020;40:doi: 10.1111/jfs.12926. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Maeda K., Shimizu N., Imanishi Y., Sakudo A. Plasma frío atmosférico generado por un tiristor de inducción estática como fuente de energía pulsada: Aplicación a la inactivación de patógenos transmitidos por alimentos. *Food Control.* 2016;63:246-253. doi: 10.1016/j.foodcont.2015.11.006. [CrossRef] [Google Scholar]
74. Sakudo A., Misawa T., Imanishi Y., Shimizu N., Ikuta K. Inactivación de *Mycobacterium tuberculosis* por plasma de gas nitrógeno. *J. Microbiol. Methods.* 2015;117:131-137. doi: 10.1016/j.mimet.2015.08.014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
75. Liu H., Xu W., Wang X., Sun G., Wang Y., Gao X., Zhou Y., Liu S., Zhang S., Wang H., Zhang Z., Zhang H. Efectos del plasma frío atmosférico en la contaminación microbiana de vegetales y frutas y su aplicación en la industria alimentaria. *Food Control.* 2020;114:107245. doi: 10.1016/j.foodcont.2020.107245. [CrossRef] [Google Scholar]
76. Xu J., Zhao X., Gao L., Wei W., Liu T., Zheng X., Zhang Y., Chen Y., Chen X. Eficacia del plasma a presión atmosférica para la descontaminación de frutas y verduras: Una revisión. *Food Bioprocess Technol.* 2019;12:1983-2001. doi: 10.1007/s11947-019-02484-6. [CrossRef] [Google Scholar]
77. Yi Z., Li X., Yu X., Li H., Huang J. Plasma frío atmosférico para la esterilización superficial de frutas y verduras frescas. *Innovative Food Sci. Emerg. Technol.* 2017;43:165-173. doi: 10.1016/j.ifset.2017.03.003. [CrossRef] [Google Scholar]
78. Zhang X., Zhang H., Zhang Y., Zhu X., Hu X., Wang X. Tecnología de plasma para la descontaminación superficial de frutas y verduras frescas. *Food Sci. Nutr.* 2022;10:1358-1368. doi: 10.1002/fsn3.3031. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Traba C., Chen L., Liang J.F. Inactivación y eliminación de biofilms formados en biomateriales mediante plasma de descarga de gas de baja potencia. *Curr. Appl. Phys.* 2013;13:S18. doi: 10.1016/j.cap.2012.12.024. [Artículo de acceso libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Kylian O., Sasaki T., Rossi F. Esterilización de *Geobacillus stearothermophilus* por plasma RF inductivamente acoplado con O₂. *Eur. Phys. J. Appl. Phys.* 2006;34:139-142. doi: 10.1051/epjap:2006034. [CrossRef] [Google Scholar]
81. Rossi F., Kylian O., Hasiwa M. Descontaminación de superficies mediante descargas de plasma a baja presión. *Plasma Process. Polym.* 2006;3:431-442. doi: 10.1002/ppap.200600011. [CrossRef] [Google Scholar]
82. Rossi F., Kylian O., Hasiwa M. Mecanismos de esterilización y descontaminación de superficies por plasma a baja presión. En: D'Agostino R., Favia P., Kawai Y., Ikegami H., Sato N., Arefi-Khonsari F., editores. *Advanced Plasma Technology*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.; Weinheim, Alemania: 2008. pp. 319-340. [Google Scholar]
83. Pignata C., D'Angelo D., Fea E., Gilli G. Revisión sobre la descontaminación microbiológica de productos frescos con plasma no térmico. *J. Appl. Microbiol.* 2017;122:1438-1455. doi: 10.1111/jam.13412. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. Toyokawa Y., Yagyu Y., Misawa T., Sakudo A. Un nuevo sistema de rodillo transportador de plasma de gas no térmico como medida potencial de control de bacterias patógenas de plantas en la producción primaria de alimentos. *Food Control.* 2017;72A:62-72. doi: 10.1016/j.foodcont.2016.07.031. [CrossRef] [Google Scholar]

85. Comisión Europea. Técnica de plasma de gas como práctica de preservación electrónica de alimentos y piensos orgánicos, EGTOP/2014, Dirección General de Agricultura y Desarrollo Rural, Dirección B. Relaciones multilaterales, política de calidad, B.4. Orgánicos, Grupo de Expertos para Asesoramiento Técnico sobre Producción Orgánica EGTOP, Informe Final sobre Alimentos (III) [(consultado el 26 de abril de 2018)]; Disponible en: Informe EGTOP
86. Naitali M., Kamgang-Youbi G., Herry J.M., Bellon-Fontaine M.N., Brisset J.L. Efectos combinados de especies químicas de vida prolongada durante la inactivación microbiana utilizando agua tratada con plasma atmosférico. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010;76:7662-7664. doi: 10.1128/AEM.01615-10. [Artículo de acceso libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Traylor M.J., Pavlovich M.J., Karim S., Hait P., Sakiyama Y., Clark D.S., Graves D.B. Eficacia antibacteriana a largo plazo del agua activada por plasma de aire. *J. Phys. D Appl. Phys.* 2011;44:472001. doi: 10.1088/0022-3727/44/47/472001. [CrossRef] [Google Scholar]
88. Ito M., Oh J.S., Ohta T., Shiratani M., Hori M. Estado actual y perspectivas futuras de las aplicaciones agrícolas utilizando tecnologías de plasma a presión atmosférica. *Plasma Process. Polym.* 2017;15. doi: 10.1002/ppap.201700073. [CrossRef] [Google Scholar]
89. Nishimura J., Takahashi K., Takaki K., Koide S., Suga M., Orikasa T., Teramoto Y., Uchino T. Eliminación de etileno y subproductos utilizando descarga de barrera dieléctrica con zeolita cargada con nanopartículas de Ag para mantener la frescura de frutas y verduras. *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.* 2016;41:41-45. doi: 10.14723/tmrj.41.41. [CrossRef] [Google Scholar]
90. Itarashiki T., Ohshiro S., Sakudo A., Hayashi N. Tendencia actual de métodos de esterilización y desinfección médica utilizando plasmas. *J. Plasma Fus. Res.* 2015;91:505-513. [Google Scholar]
91. Shiely F., Fallon D., Casey C., Kerins D.M., Eustace J.A. Ensayo de un nuevo sistema de desinfección con gas plasma (Radica) para reducir la contaminación bacteriana residual en colchones en el entorno hospitalario agudo: Un estudio preliminar. *Ir J. Med. Sci.* 2017;186:17-21. doi: 10.1007/s11845-016-1400-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Šimončicová J., Kryštofová S., Medvecká V., Ďurišová K., Kaliňáková B. Aplicaciones técnicas de los tratamientos con plasma: Estado actual y perspectivas. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2019;103:5117-5129. doi: 10.1007/s00253-019-09877-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Fridman A., Friedman G. *Plasma Medicine*. Wiley-Blackwell; Oxford, Reino Unido: 2013. [Google Scholar]
94. Laroussi M., Kong M.C., Morfill G., Stolz W. *Plasma Medicine: Aplicaciones de Gas de Baja Temperatura*. Plasmas en Medicina y Biología. Cambridge University Press; Cambridge, Reino Unido: 2012. [Google Scholar]
95. Wu A.S., Kalghatgi S., Dobrynin D., Sensenig R., Cerchar E., Podolsky E., Dulaimi E., Paff M., Wasko K., Arjunan K.P., et al. Respuestas de la piel intacta y herida de cerdo al plasma no térmico atmosférico. *J. Surg. Res.* 2013;179:e12. doi: 10.1016/j.jss.2012.02.039. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Shahbazi Rad Z., Abbasi Davani F. Investigación experimental sobre las características eléctricas y la medición de dosis del dispositivo de descarga de barrera dieléctrica utilizado para aplicaciones terapéuticas. *Rev. Sci. Instrum.* 2017;88:043504. doi: 10.1063/1.4979612. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Ballout H., Hertel M., Doehring J., Kostka E., Hartwig S., Paris S., Preissner S. Efectos del chorro de plasma, descarga de barrera dieléctrica, terapia fotodinámica y hipoclorito de sodio en los canales radiculares infectados. *J. Biophotonics.* 2018;11. doi: 10.1002/jbio.201700186. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Gan L., Zhang S., Poorun D., Liu D., Lu X., He M., Duan X., Chen H. Aplicaciones médicas del plasma atmosférico no térmico en dermatología. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2018;16:7-13. doi: 10.1111/ddg.13373. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Choi J.S., Kim J., Hong Y.J., Bae W.Y., Choi E.H., Jeong J.W., Park H.K. Evaluación de los efectos anticancerígenos inducidos por plasma no térmico en células de cáncer de colon humano. *Biomed. Opt. Express.* 2017;8:2649-2659. doi: 10.1364/BOE.8.002649. [Artículo de acceso libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

100. Lin A., Gorbanev Y., De Backer J., Van Loenhout J., Van Boxem W., Lemiere F., Cos P., Dewilde S., Smits E., Bogaerts A. Plasma no térmico como un sistema único de entrega de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno de vida corta para la muerte celular inmunogénica en células de melanoma. *Adv. Sci. (Weinh)* 2019;6:1802062. doi: 10.1002/advs.201802062. [Artículo de acceso libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Azzariti A., Iacobazzi R.M., Di Fonte R., Porcelli L., Cristina R., Favia P., Fracassi F., Trizio I., Silvestris N., Guida G., et al. Medio activado por plasma desencadena la muerte celular y la presentación de señales de peligro que activan el sistema inmune en células de melanoma y cáncer de páncreas. *Sci. Rep.* 2019;9:4099. doi: 10.1038/s41598-019-40637-z. [Artículo de acceso libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. Tanaka H., Mizuno M., Toyokuni S., Maruyama S. Terapia contra el cáncer utilizando plasma atmosférico no térmico con densidad electrónica ultra-alta. *Phys. Plasmas.* 2015;22:122004. doi: 10.1063/1.4933402. [CrossRef] [Google Scholar]
103. Hattori N., Yamada S., Torii K., Takeda S., Nakamura K., Tanaka H., Kajiyama H., Kanda M., Fujii T., Nakayama G., et al. Eficiencia del tratamiento con plasma en células de cáncer de páncreas. *Int. J. Oncol.* 2015;47:1655-1662. doi: 10.3892/ijo.2015.3149. [Artículo de acceso libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Utsumi F., Kajiyama H., Nakamura K., Tanaka H., Mizuno M., Ishikawa K., Kondo H., Kano H., Hori M., Kikkawa F. Efecto del plasma atmosférico indirecto no equilibrado en la actividad antiproliferativa contra células de cáncer de ovario crónicamente resistentes a la quimioterapia in vitro y in vivo. *PLoS ONE.* 2013;8. doi: 10.1371/journal.pone.0081576. [Artículo de acceso libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. Nakamura K., Peng Y., Utsumi F., Tanaka H., Mizuno M., Toyokuni S., Hori M., Kikkawa F., Kajiyama H. Tratamiento intraperitoneal novedoso con medio activado por plasma no térmico inhibe el potencial metastásico de células de cáncer de ovario. *Sci. Rep.* 2017;7:6085. doi: 10.1038/s41598-017-05620-6. [Artículo de acceso libre en PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
106. Sato T., Yokoyama M., Johkura K. Un factor clave de inactivación de la viabilidad de células HeLa por un flujo de plasma. *J. Phys. D Appl. Phys.* 2011;44:372001. doi: 10.1088/0022-3727/44/37/372001. [CrossRef] [Google Scholar]
107. Machala Z., Tarabova B., Hensel K., Spetlikova E., Sikurova L., Lukes P. Formación de ROS y RNS en agua electro-nebulizada a través de descarga de chispa transitoria en aire y sus efectos bactericidas. *Plasma Process. Polym.* 2013;2013:649-659. doi: 10.1002/ppap.201200113. [CrossRef] [Google Scholar]
108. Kurake N., Tanaka H., Ishikawa K., Kondo T., Sekine M., Nakamura K., Kajiyama H., Kikkawa F., Mizuno M., Hori M. Supervivencia celular de glioblastoma cultivado en medio que contiene peróxido de hidrógeno y/o nitrito, o en medio activado por plasma. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016;605:102-108. doi: 10.1016/j.abb.2016.01.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
109. Hashim S.A., Samsudin F.N., Wong C.S., Abu Bakar K., Yap S.L., Mohd Zin M.F. Plasma no térmico para la remediación del aire y el agua. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016;605:34-40. doi: 10.1016/j.abb.2016.03.032. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
110. Magureanu M., Piroi D., Mandache N.B., David V., Medvedovici A., Bradu C., Parvulescu V.I. Degradación de antibióticos en agua mediante tratamiento con plasma no térmico. *Water Res.* 2011;45:3407-3416. doi: 10.1016/j.watres.2011.03.057. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]