



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE PRÓTESIS
LABORATORIO PERIODONTAL**

**“RELACIÓN ENTRE BIOMARCADORES MOLECULARES EN FLUIDO
SINOVIAL Y PARÁMETROS CLÍNICOS E IMAGENOLÓGICOS DURANTE
LA PATOLOGÍA DEGENERATIVA DE LA ARTICULACIÓN
TEMPOROMANDIBULAR”**

Claudia Fernanda Arias Abarca

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dr. Walter Díaz Guzmán

TUTOR EXPERTO

Dr. Gustavo Monasterio Ocares

**Adscrito a Proyecto PRI ODO 012/016 y FONDECYT 1140904
Santiago - Chile
2020**



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DE PRÓTESIS
LABORATORIO PERIODONTAL**

**“RELACIÓN ENTRE BIOMARCADORES MOLECULARES EN FLUIDO
SINOVIAL Y PARÁMETROS CLÍNICOS E IMAGENOLÓGICOS DURANTE
LA PATOLOGÍA DEGENERATIVA DE LA ARTICULACIÓN
TEMPOROMANDIBULAR”**

Claudia Fernanda Arias Abarca

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dr. Walter Díaz Guzmán

TUTOR EXPERTO

Dr. Gustavo Monasterio Ocares

**Adscrito a Proyecto PRI ODO 012/016 y FONDECYT 1140904
Santiago - Chile
2020**

*A mi compañerito de vida, y a mí misma,
como prueba fehaciente
de no volver a bajar los brazos.*

Agradecimientos

Hay infinita gente a quien agradecer: a mis tutores por toda la guía ofrecida, la tranquilidad y la aterrizada desde las nubes. A mis pacientes por la paciencia y la confianza depositada, al equipo de las artrocentesis, a los funcionarios de la facultad que hacen los días más duros un poco más fácil, a la gente del laboratorio periodontal por la buena voluntad y en especial al Dr. Vernal por encaminar estos resultados. A mi Emilio por la maravillosa comprensión mostrada tantas veces y a mi familia por la paciencia sin límites desde tiempos inmemorables.

Fue un largo camino poder culminar esta carrera, y poder lograr sobrellevar la carga que se impone sobre el estudiante, diría que es el ramo más difícil. Quiero agradecer al montón de gente que conocí en este montón de años, sobre todo a aquellos que, por razones quizá místicas, siempre aparecieron en los momentos adecuados y cruciales, haciendo que las lágrimas de tristeza y frustración se evaporaran y multiplicando las risas y carcajadas. Mil gracias a cada uno que aportó con su granito de arena, los guardaré en la memoria y en el alma. Lamento no poder mantener contacto con todos, porque el tiempo pasa y no en vano, pero los buenos momentos se mantendrán. En especial quiero agradecer a una persona a quien, posiblemente, le debo haberme dado el coraje y las ganas para sacar adelante los últimos años. Gracias sempiternas.

Finalmente, agradezco a Proyecto PRI ODO 012/016 y FONDECYT 1140904.

“Hay lugares que recordaré toda mi vida, aunque algunos hayan cambiado, unos para siempre y no para bien, otros han desaparecido, y otros permanecen. Todos estos lugares tuvieron sus momentos, con amores y amigos que aún recuerdo. Algunos han muerto, otros están vivos, en mi vida los he amado a todos...”

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA TRASTORNOS DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR (CD-TTM).....	9
II. HERRAMIENTAS IMAGENOLÓGICAS PARA DIAGNÓSTICO DE EDA.....	13
Evaluación de componentes óseos articulares	14
III. ARTROCENTESIS COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA.....	17
IV. INTRODUCCIÓN A LA ETIOPATOGENIA DE LA DEGENERACIÓN ARTICULAR.....	19
1. Articulación sinovial	20
2. Degeneración del cartílago articular.....	21
V. BIOMARCADORES MOLECULARES	24
1. Citoquinas	24
1.1. Familia IL-17	24
1.2. Citoquinas proinflamatorias	26
2. Metaloproteinasas.....	28
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	32
HIPÓTESIS.....	33
OBJETIVO GENERAL.....	33
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
METODOLOGÍA.....	34
Selección de los pacientes.....	34
Exámenes imagenológicos	36
Muestra de líquido sinovial.....	37
Expresión de citoquinas y metaloproteinasas mediante qPCR	38
Análisis estadístico	39
RESULTADOS.....	41
1.Expresión de citoquinas.....	41
2.Expresión de metaloproteinasas	43
3.Análisis de correlación entre expresión de biomarcadores y dolor EVA, grado apertura bucal y signos de daño óseo.....	44
DISCUSIÓN.....	46
CONCLUSIONES.....	51
BIBLIOGRAFÍA.....	52
ANEXOS	74

RESUMEN.

Introducción: EDA en ATM clínicamente se caracteriza por presencia de dolor y disminución de la función, e imagenológicamente, con deformación debido a cambios degenerativos. La complejidad molecular de la ATM crea dificultades para determinar las distintas causas de los TTM, y consecutivamente, también complejiza el desarrollo de blancos terapéuticos. Existe múltiple evidencia que indica la presencia de varios biomedadores moleculares en fluido sinovial en sujetos con EDA. Además, se ha asociado la participación del sistema inmune con su respuesta inflamatoria como una de las vías patofisiológicas en el desarrollo de la enfermedad. La infiltración de células a los tejidos articulares supondría síntesis y liberación de factores proinflamatorios que desencadenarían un desbalance en la homeostasis del cartílago articular, inclinándose éste a procesos catabólicos con la consiguiente destrucción del cartílago y avance de la enfermedad degenerativa. El objetivo del presente estudio fue cuantificar niveles de expresión de citoquinas IL-6, IL-23 y TNF- α y metaloproteinasas MMP-1, MMP-2, MMP-8 y MMP-13 en pacientes con EDA y DD. Además de correlacionar estos niveles con parámetros clínicos (dolor EVA y máxima apertura bucal) e imagenológicos (signos de degeneración ósea en TC-CB). **Materiales y métodos:** en 10 muestras de líquido sinovial de ATMs afectadas con DDCR, DDSR y EDA se cuantificó presencia de niveles de expresión de mRNA de IL-6, IL-23, TNF- α , MMP-1, MMP-2, MMP-8 y MMP-13 mediante qPCR. **Resultados:** existen diferencias significativas en la expresión de IL-6, IL-23, TNF- α y MMP-1, MMP-8 y MMP-13 en fluido sinovial de EDA al comparar con DDSR y DDCR $p < .05$. En pacientes con EDA, existe correlación entre los niveles de TNF- α y niveles de dolor (EVA). **Conclusiones:** En sujetos con EDA, la expresión génica de TNF- α se correlaciona positivamente con presencia de dolor, y la presencia de mRNA de MMP-1 y MMP-8 en fluido sinovial se correlaciona de manera inversa con la apertura bucal.

INTRODUCCIÓN.

Se les denomina Trastornos de la Articulación Temporomandibular (TTM) (Laskin DM, 1982) (Griffiths, 1983) a un conjunto de condiciones de dolor craneofacial que pueden afectar tanto a la articulación como a los músculos masticatorios, como también a otras estructuras músculo-esqueléticas asociadas de la cabeza y el cuello (Scrivani, Keith, & Kaban, 2008).

La Osteoartritis (OA), se ha definido como una condición artrítica de bajo nivel inflamatorio, ya sea primaria o secundaria a trauma u a otra situación de sobrecarga crónica o aguda. Se caracteriza por la erosión del cartílago articular que se vuelve blando, raído y se adelgaza, lo que conlleva a una eburnación del hueso subcondral y la aparición de osteofitos marginales (Mercuri, 2008). Se presenta clínicamente con dolor, crépito o ruidos múltiples, y pérdida de la función (Manfredini, Chiappe, & Bosco, 2006). En estudios imagenológicos se aprecian cambios en la estructura ósea como esclerosis ósea, erosión articular, quistes subcondrales y osteofitos, entre otros. En ATM, existe baja correlación entre los cambios óseos en imágenes radiológicas y la sintomatología clínica (Comert Kilic, Kilic, & Sumbullu, 2015). Para el diagnóstico de los TTM se adaptaron en 2014 los criterios diagnósticos de trastornos temporomandibulares (CD-TTM) (E. Schiffman et al., 2014), que sugieren, en casos particulares, que los diagnósticos de desplazamiento discal o enfermedad degenerativa articular debiesen ser confirmados mediante imagenología para considerarse válidos (E. L. Schiffman et al., 2010).

En general, la enfermedad degenerativa articular (EDA) en ATM progresa en tres etapas: degradación enzimática, degradación del cartílago e inflamación/respuesta ósea (Rando & Waldron, 2012). Aunque los mecanismos patofisiológicos exactos no se han dilucidado por completo, la evidencia sugiere que un desbalance en la producción de moléculas inflamatorias sería un evento crucial. Numerosos mediadores se han detectado en fluido sinovial de pacientes con EDA (Kellesarian et al., 2016).

I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA TRASTORNOS DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR (CD-TTM).

En 1992 fueron publicados los criterios diagnósticos de investigación para los desórdenes de la articulación temporomandibular (CDI/TTM) (Dworkin & LeResche, 1992). Éstos corresponden a un protocolo de diagnóstico ampliamente usado para la investigación de los TTM más comunes. Su sistema taxonómico incluye dos componentes de evaluación: un eje I que cubre la condición clínica y un eje II que evalúa el estatus psicológico y la discapacidad generada por el dolor.

Los algoritmos del eje I original de los CDI/TTM han demostrado ser confiables; sin embargo, el Proyecto de Validación multisitio (multisite Validation Project) determinó que los criterios diagnósticos necesitaban mejora, dado que la validez de sus diagnósticos estaban bajo la sensibilidad y especificidad requerida ($\geq 0,70$ y $\geq 0,95$, respectivamente) (Truelove et al., 2010).

Por lo anterior y a modo de recomendación por parte de los autores de las siguientes revisiones del eje I de los CDI/TTM (E. L. Schiffman et al., 2010), realizadas entre 2001 y 2008, es que se desarrollan los CD/TTM (2014), que proveen de una evaluación exhaustiva de los TTM más comunes, y cuyo fin está destinado para ser usado como una herramienta validada en la odontología general (E. Schiffman et al., 2014), representando, de cierta forma, un progreso frente a los CDI/TTM (Steenks, Turp, & de Wijer, 2018). Su entrenamiento y calibración puede ser conducida en tres niveles dependiendo del objetivo de su uso: odontólogo general, clínica de especialidad o investigación (E. Schiffman & Ohrbach, 2016). Los niveles de entrenamiento y calibración abarcan desde la auto instrucción a través de un video instructivo y lectura de documentación hasta un curso de entrenamiento exhaustivo de dos días impartido por un centro de entrenamiento. La paridad diagnóstica entre el entrenamiento formal y el autoinstruido es similar, excepto para diagnósticos de subgrupos de mialgia (Vilanova, Garcia, List, & Alstergren, 2015).

Los doce TTM más comunes considerados en los CD/TTM incluyen artralgia, mialgia, mialgia local, dolor miofascial, dolor miofascial referido, cuatro tipos de desplazamientos discales (DD), EDA, subluxación y cefalea asociada a TTM (E. Schiffman et al., 2014). Las nuevas recomendaciones para el diagnóstico de TTM para el eje I de los CD-TTM incluyen un Screener de dolor (parte del ANEXO 2), considerado un instrumento simple y válido para detectar cualquier TTM doloroso (sensibilidad y especificidad ≥ 0.95) (Gonzalez et al., 2011). Adicionalmente, el cuestionario de síntomas proporciona la historia clínica necesaria para elaborar un diagnóstico, que, sumado a los nuevos algoritmos de los CD/TTM asociados a dolor, ayudan a orientar la historia y los hallazgos clínicos hacia un diagnóstico más preciso para los desórdenes específicos descritos, excepto para la subluxación (E. Schiffman et al., 2014). Las **Figuras 1 y 2** muestran los algoritmos de los “*decision tree*” para diagnóstico de EDA y de DD usados en este estudio.

Cabe destacar que los CDI/TTM clasifican los desórdenes intraarticulares como artralgia, OA y osteoartrosis (Dworkin & LeResche, 1992). Aunque el componente principal de presencia de dolor es común para artralgia y OA, la osteoartrosis es un cambio degenerativo que cursa sin dolor asociado. En la literatura médica, tal distinción generalmente no se deja entrever, y los términos de osteoartrosis y OA se usan indistintamente, siendo OA el término usado con mayor prevalencia (Attur, Dave, Akamatsu, Katoh, & Amin, 2002). En los CD/TTM, a diferencia de los CDI/TTM, no se hace tal diferenciación y el término que engloba estas condiciones articulares es EDA (Anderson et al., 2010; E. Schiffman et al., 2014).

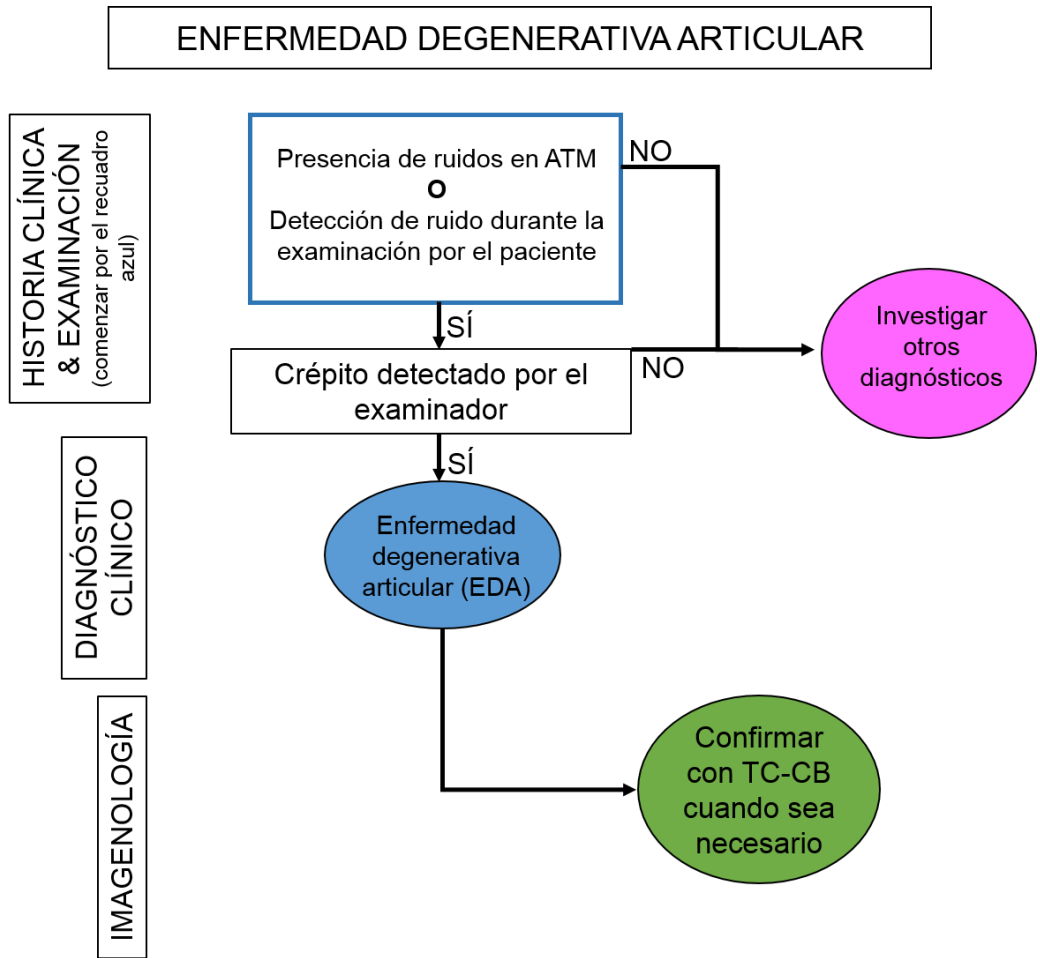


Figura 1. Algoritmo de decisiones para diagnosticar enfermedad degenerativa articular según los CD/TTM (adaptado desde DC/TMD diagnostic decision tree).

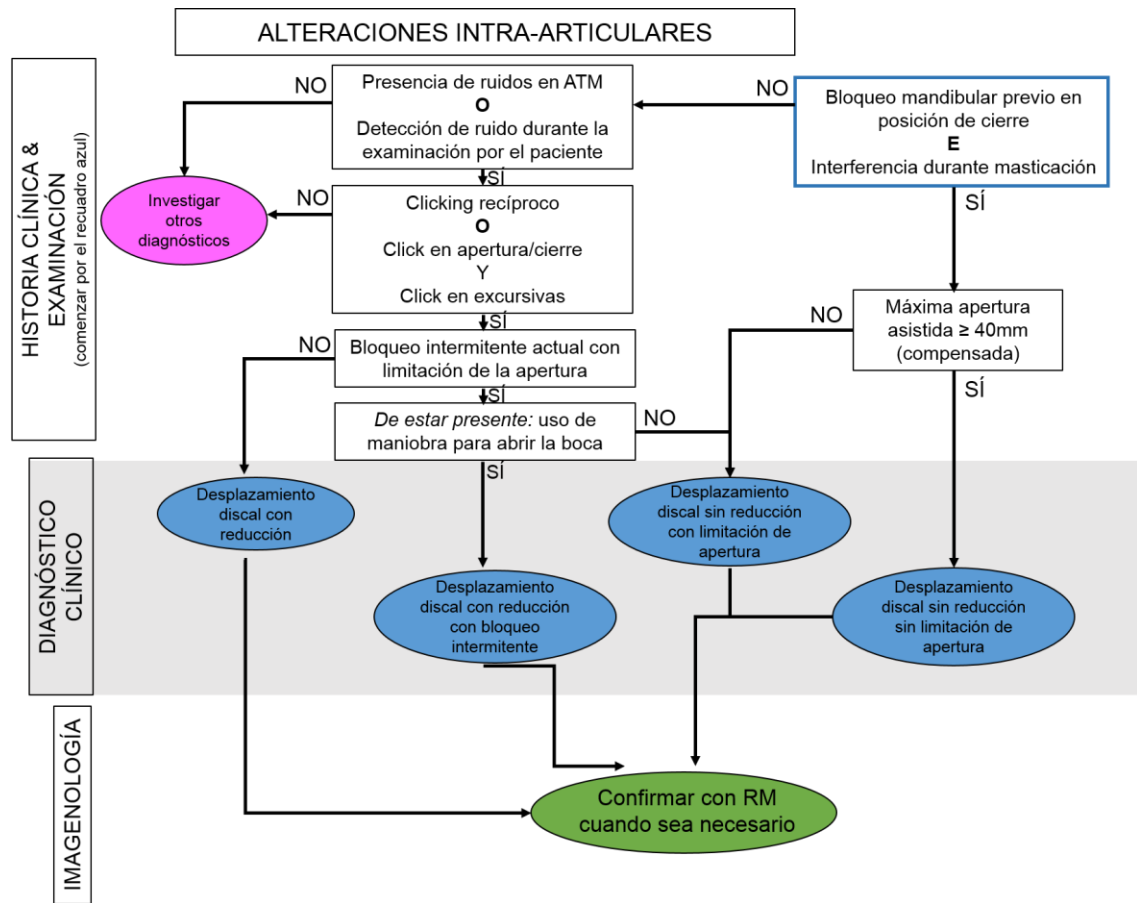


Figura 2. Algoritmo de decisión para diagnosticar alteraciones intrarticulares según los CD/TTM (adaptado desde DC/TMD diagnostic decision tree).

II. HERRAMIENTAS IMAGENOLÓGICAS PARA DIAGNÓSTICO DE EDA.

Inherente al tamaño de la articulación, la observación de la imagen de la ATM se ve dificultada debido a que los componentes óseos son pequeños y también a que existe superposición de estructuras óseas. Lo anterior se traduce en una falta de márgenes definidos y claros de la articulación cuando se usan técnicas radiográficas convencionales (Ludlow, Davies, & Tyndall, 1995; Palconet, Ludlow, Tyndall, & Lim, 2012)

Los CDI/TTM (Dworkin & LeResche, 1992), en su eje I, describen brevemente los criterios usados para el análisis de imágenes al diagnosticar DD mediante artrografía y resonancia magnética (RM), y el uso de tomografías computarizadas (TC) como la modalidad de elección para evaluar cambios óseos en la ATM, tanto para investigación como para diagnóstico (Ahmad et al., 2009). Para el 2010, el Proyecto de Validación publicó la necesidad de obtener imágenes para validar el diagnóstico de DD y EDA en ATM (E. L. Schiffman et al., 2010; Truelove et al., 2010).

Las TC proveen de una imagen óptima de los componentes óseos de la ATM, con una exactitud que varía entre el 87,5% al 96%, para detectar artritis degenerativa (Manziona, Katzberg, Brodsky, Seltzer, & Mellins, 1984). Es más, un estudio de especímenes de autopsia demostró que la TC tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 100% para detectar cambios óseos (Westesson, Katzberg, Tallents, Sanchez-Woodworth, & Svensson, 1987). Sin embargo, el alto costo, el acceso al equipo y la radiación relativamente alta ha limitado el uso de las TC para evaluación de la ATM (Barghan, Tetradis, & Mallya, 2012). Frente a esto, es que se desarrolla la técnica de tomografía computarizada de haz cónico – cone beam (TC-CB) para evaluación de la ATM, la cual permite una reconstrucción tridimensional de las estructuras óseas (White SC, Pharoah MJ, 2004). Se pueden obtener medidas lineales precisas debido a la habilidad de generar una imagen reconstruida en escala 1:1 (Lascalea, Panella, & Marques, 2004). En general, las imágenes obtenidas mediante TC-CB poseen una eficacia diagnóstica tan buena como

una TC convencional, siendo superiores en confiabilidad y exactitud al comparar con una radiografía panorámica o una TC lineal (Honda, Larheim, Maruhashi, Matsumoto, & Iwai, 2006; Honey et al., 2007). Es importante destacar que se acorta el tiempo de examinación disminuyendo así la dosis de radiación, incluso hasta seis veces, al comparar con una TC convencional (Cohnen et al., 2002; Mozzo, Procacci, Tacconi, Martini, & Andreis, 1998; Tsiklakis, Syriopoulos, & Stamatakis, 2004).

La clasificación radiográfica de OA para cualquier articulación es compleja y la mayoría de los trabajos al respecto se han centrado en articulación de rodilla. En un intento de emular una clasificación que permita evaluar los componentes óseos de una ATM, Ahmad y cols. (Ahmad et al., 2009) emparejaron sus criterios con los criterios del sistema de análisis Kellgren – Lawrence para OA en rodilla, para luego incorporar otros criterios radiográficos publicados anteriormente para análisis de ATM (de Leeuw, Boering, van der Kuijl, & Stegenga, 1996; Wiberg & Wanman, 1998). Esto derivó en una exhaustiva lista de características radiográficas para análisis de tejidos óseos y no-óseos en radiografías panorámicas, CT y RM (Ahmad et al., 2009).

Evaluación de componentes óseos articulares

Esclerosis ósea

La esclerosis subcortical de la fosa temporal se considera un hallazgo indeterminado, pues se considera una variación de la norma asociada a procesos de envejecimiento o remodelación (Burr & Schaffler, 1997). Para que la esclerosis del hueso subcortical se considere signo de EDA debe encontrarse generalizada y adyacente a superficies articulares (Ahmad et al., 2009).

Erosión de la placa cortical y formación de quistes subcondrales

La erosión de las superficies articulares es una de las características de OA presente en articulaciones de mano o rodilla (Brandt, Fife, Braunstein, & Katz, 1991). En ATM es una característica principal para el diagnóstico de EDA (Ahmad et al., 2009). Frente al hallazgo de erosiones en etapa avanzada, varias articulaciones también evidenciaban formación de quistes subcondrales (Akerman, Kopp, & Rohlin, 1988).

Osteofitos

Los osteofitos representan degradación articular y se asocian con presencia de dolor en la articulación. Un osteofito, incluso pequeño, es un indicador de progresión de la enfermedad degenerativa (Kornaat et al., 2006). La mayoría de los osteofitos se localizan en la superficie anterior del cóndilo (Ahmad et al., 2009).

En resumen, para diagnosticar EDA-ATM se necesita observar presencia de erosiones corticales, quistes subcondrales, osteofitos o esclerosis generalizada (**Figura 3**).

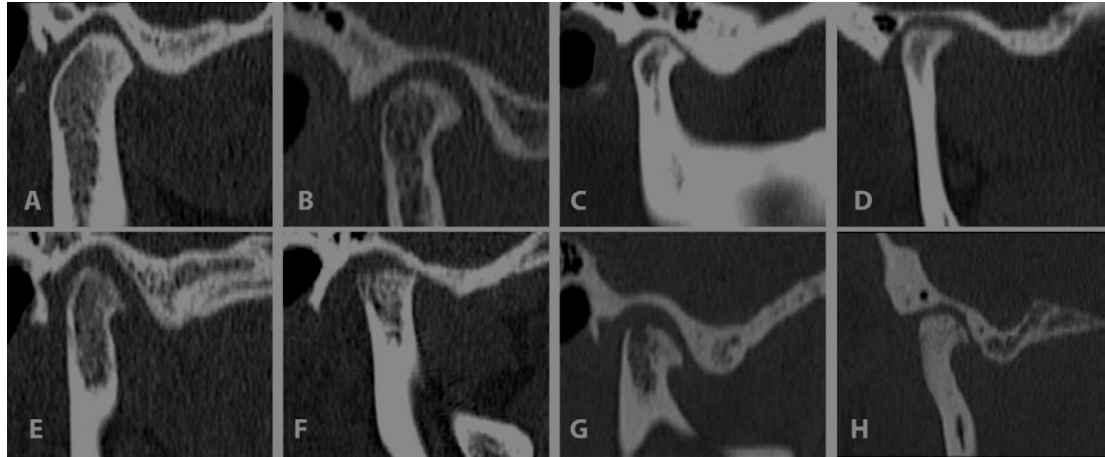


Figura 3. TC sagital de cóndilos mostrando cambios óseos acordes con diagnósticos de EDA. A. Indeterminado para EDA: esclerosis subcortical sin aplanamiento ni erosión. B. Esclerosis subcortical, osteofito anterior. C. Esclerosis subcortical, aplanamiento de la vertiente posterior de la eminencia, osteofito anterior, espacio superior articular disminuido. D. Margen anterior aplanado, osteofito anterior, fosa aplanada. E. Vertiente posterior aplanada de la eminencia condilar, margen erosionado y sin cortical, osteofito. F. Margen anterior aplanado, altura condilar disminuida, margen erosionado y sin cortical, osteofito, bordes de la fosa irregulares. G. Quiste subcondral, osteofito, vertiente posterior de la eminencia esclerosada. H. Esclerosis generalizada, erosión superficial, osteofito, fosa esclerosada (Imagen adaptada desde Ahmad et al., 2009).

III. ARTROCENTESIS COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA.

En general, existen dos tipos de modalidades terapéuticas para los TTM: terapia conservativa (no invasiva) y quirúrgica (invasiva). Cuando el tratamiento conservador es insuficiente, pueden considerarse las opciones de tratamiento quirúrgico: tratamiento mínimamente invasivo (artroscopía y artrocentesis) o invasivo (acceso abierto a la articulación) (List & Axelsson, 2010).

Se produjo un cambio en el enfoque terapéutico de los TTM al introducirse la técnica artroscopía para ATM (Onishi, 1975). El éxito de esta modalidad llevó al uso de la artrocentesis como una modalidad terapéutica con resultados satisfactorios, sobre todo en pacientes con DD sin reducción (DDSR) severos (Laskin, 2009). En un estudio realizado sobre uso de artrocentesis modificada con dos agujas, pacientes derivados a tratamiento quirúrgico fueron preseleccionados para evaluar el efecto del lavado del compartimento superior, lo que se tradujo en mejoras en los parámetros de movimiento y en los niveles de dolor, resultados que se mantuvieron hasta 14 meses posteriores a la intervención (Nitzan, Dolwick, & Martinez, 1991). Al-Belasy y Dolwick, en su revisión de la literatura, determinaron que la tasa de éxito de la artrocentesis era de un 83,2%, concluyendo así que era un procedimiento de baja morbilidad, simple, no invasivo, económico y altamente eficiente (Al-Belasy & Dolwick, 2007).

La artrocentesis es un procedimiento mediante el cual se irriga el compartimento superior de la ATM. La técnica descrita por Nitzan (Nitzan et al., 1991) se realiza marcando dos puntos sobre la piel de la ATM afectada: un punto representando la fosa articular y el otro la eminencia. Luego, se aplica anestesia local para bloquear el nervio auriculotemporal. Se usa una aguja 19G que se inserta en el compartimento superior de la fosa articular (punto más posterior), seguido de una inyección de 2 a 3 mL de solución Ringer o suero fisiológico para distender el espacio articular. Se inserta otra aguja 19G en el espacio articular distendido, en el área de la eminencia articular (punto más

anterior), para crear un flujo de la solución en el compartimento superior. Zardeneta y cols, recomiendan un flujo de 100 mL de solución Ringer dado que la hemoglobina desnaturalizada y varias proteinasas se recuperan en esa cantidad; por otro lado, otros estudios sugieren que para un lavado ideal se usen entre 300 a 400 mL, para la eliminación de bradiquinina, interleuquina-6 y otras proteínas (Kaneyama et al., 2004; Zardeneta, Milam, & Schmitz, 1997).

El lavado del compartimento superior que ocurre en la artrocentesis fuerza la separación del disco articular desde la fosa temporal, así se rompen las adhesiones discales mediante fuerza hidráulica y al manipular la articulación; se remueven partículas degradadas y otros componentes inflamatorios, y también disminuye la presión intraarticular cuando la articulación se encuentra inflamada (Nitzan, 2006). Se ha reportado que la artrocentesis reduce el dolor articular, mejora la función articular y reduce el clicking (Leibur, Jagur, & Voog-Oras, 2015). Comúnmente es usada como tratamiento para pacientes diagnosticados con DDSR y adhesiones discales (Tvrdy, Heinz, & Pink, 2015). Actualmente se ha extendido su uso en casos de DD con reducción (DDCR) y como tratamiento paliativo en episodios agudos de artritis reumatoidea o degenerativa (Tozoglu, Al-Belasy, & Dolwick, 2011), así como para aquellos pacientes con respuesta desfavorable frente a tratamientos no invasivos (Laskin, 2009).

Dentro de las complicaciones más mencionadas se describen paresis o parálisis facial temporal por el uso de anestésico e inflamación de los tejidos vecinos por difusión de la solución inyectada, ambas complicaciones transitorias que desaparecen tras unas horas (Nitzan, 2006). El fracaso de la técnica de artrocentesis insinuaría que se necesita de un tratamiento quirúrgico para la liberación de la articulación y la recuperación de su función (Nitzan, 2006). Finalmente, el fluido aspirado de la articulación puede servir de diagnóstico tanto macroscópico como microscópico, y, además, ser usado para diagnóstico, terapia e investigación en los TTM (Emshoff, Puffer, Rudisch, & Gassner, 2000).

IV. INTRODUCCIÓN A LA ETIOPATOGENIA DE LA DEGENERACIÓN ARTICULAR

Se ha documentado que la ATM se comporta de manera similar a otras articulaciones sinoviales (Boudewijn Stegenga, de Bont, & Boering, 1989). Hay reportes de ATM afectada por enfermedades inflamatorias articulares sistémicas (Haraldson, Jonsson, & Tarkowski, 1988). De hecho, la incidencia de ATM afectadas en pacientes con artritis reumatoidea (AR) se ha reportado hasta en un 86% de los casos (A. B. Holmlund, Gynther, & Reinholt, 1992). Estos datos han derivado en que el conocimiento de OA, AR y otras inflamaciones asociadas de las articulaciones sinoviales podrían ser aplicadas a la ATM (Kacena et al., 2001). Múltiples citoquinas se han identificado en el fluido sinovial de pacientes con TTM que semejan a los perfiles encontrados en otras articulaciones sinoviales con OA o AR (A. Holmlund et al., 1991) (Shafer, Assael, White, & Rossomando, 1994) (Fu, Ma, Zhang, & Chen, 1995) (Kubota, Imamura, Kubota, Shibata, & Murakami, 1997) (Kubota, Kubota, Matsumoto, Shibata, & Murakami, 1998) (Alstergren, Ernberg, Kvarnstrom, & Kopp, 1998) (Kopp, 1998) (Sandler, Buckley, Cillo, & Braun, 1998) (Takahashi et al., 1998) (Fang, Ma, Ma, & Fu, 1999) (Okamoto, Hoshi, Kiire, Yamanaka, & Kamatani, 2008) (de Lange-Brokaar et al., 2012). Se cree que estas citoquinas estarían involucradas en los cambios óseos como los osteofitos y la erosión de la ATM (Takahashi et al., 1998).

Según estudios artroscópicos, la sinovitis es una característica que acompaña frecuentemente a la EDA en ATM (Israel, Diamond, Saed-Nejad, & Ratcliffe, 1998) (Israel, Langevin, Singer, & Behrman, 2006) y este componente inflamatorio estaría inducido por los productos de desecho y por mediadores inflamatorios (de Bont & Stegenga, 1993). La evidencia recolectada hace tener una nueva perspectiva en que la enfermedad afecta a todos los componentes articulares: cartílago articular, hueso subcondral, recubrimiento sinovial celular, fluido sinovial y los ligamentos capsulares (B. Stegenga, de Bont, Boering, & van Willigen, 1991) (Egloff, Hugle, & Valderrabano, 2012) (Scanzello & Goldring, 2012) (Haseeb & Haqqi, 2013).

Factores predisponentes, iniciadores o perpetuadores para el desarrollo de los TTM pueden incluir comportamientos parafuncionales, microtraumas, traumas directos o indirectos en la zona, cambios en la oclusión y factores sistémicos, genéticos o psicosociales (edad, género, estrés, enfermedades sistémicas o traumas previos) (Graff-Radford, 2007).

1. Articulación sinovial

Los elementos básicos de una articulación sinovial son el cartílago articular, la membrana sinovial y el fluido sinovial (FS). La diferencia entre casi todas las articulaciones sinoviales con la ATM es que el cartílago articular corresponde a fibrocartílago. El FS cubre las superficies articulares y es esencial para la nutrición y lubricación de la articulación. Cambios en la membrana sinovial probablemente causarían cambios en la composición del FS, por tanto, provocarían cambios en el metabolismo articular (de Bont & Stegenga, 1993).

El cartílago articular, un tejido avascular, se compone de dos grandes fases: una fase fluida compuesta de agua y electrolitos y una fase sólida constituida por la matriz extracelular (MEC), compuesta de colágeno, proteoglicanos, glicoproteínas, otras proteínas; y los condrocitos (B. Stegenga et al., 1991). Cada fase contribuye a las propiedades mecánicas y fisiológicas que presenta el cartílago (Charni-Ben Tabassi & Garner, 2007). Los condrocitos son células activas: producen el colágeno y los proteoglicanos de la MEC, así como también glicoproteínas y enzimas, y se encuentran encargados de la homeostasis del cartílago. Las fibras de colágeno (colágeno I principalmente en fibrocartílago) se encuentran organizadas en una malla tridimensional de capas y manojos de fibrillas. Los proteoglicanos sumados al ácido hialurónico crean agregados de proteoglicanos, que se encuentran ocupando el espacio intersticial de la matriz embebidos en la malla de colágeno (de Bont, Boering, Havinga, & Liem, 1984) (B. Stegenga et al., 1991).

Durante la función normal, la presión externa provocada por las cargas está en equilibrio con la presión interna articular. De esta forma, los

proteoglicanos mantienen la malla de colágeno en constante tensión, y el cartílago articular obtiene sus propiedades físicas (de Bont et al., 1991).

2. Degeneración del cartílago articular.

Durante los cambios degenerativos tempranos, se observa abultamiento y debilitamiento del cartílago articular como resultado de un aumento del volumen hídrico en los proteoglicanos (de Bont & Stegenga, 1993). Esto ocurre, probablemente, por la descomposición localizada de las fibras de colágeno dentro de la matriz. En fases tempranas de OA, además se puede encontrar fragmentación de las fibras de colágeno, disminución de la cantidad de proteoglicanos y agrupamiento de los condrocitos (de Bont & Stegenga, 1993). Éstos últimos pueden modificar sus actividades metabólicas en respuesta a los cambios en el ambiente, pero finalmente, un desequilibrio entre la síntesis y el catabolismo termina en la degradación de la MEC (Ratcliffe, Israel, Saed-Nejad, & Diamond, 1998).

La progresión patológica de OA sigue un patrón caracterizado por el agrupamiento de los condrocitos como resultado de un aumento de la proliferación celular y un aumento general en la actividad de síntesis asociada a la producción incrementada de proteínas de la MEC. A medida que el proceso continúa, hay evidencia de una actividad catabólica aumentada respecto a la síntesis de genes de proteinasas asociadas a la pérdida gradual de proteoglicanos, seguida de la degradación de colágeno (Goldring & Goldring, 2010). Análisis en cartílagos humanos con OA indican niveles altos de proteínas indicadoras de un estado catabólico, incluyendo metaloproteinasas (MMP) -1, MMP-3, MMP-9, MMP-13, MMP-14, así como de agreganasas ADAMTS5, ADAMTS4 y ADAMTS9 (Wu et al., 2002) (Kurz et al., 2005) (G. Murphy & Nagase, 2008). Estos cambios celulares también se acompañan de aumento en la expresión de proteínas regulatorias (IL-1, TNF- α , receptores tipo Toll, RAGE, Ihh, entre otros), proteínas de matriz (colágeno tipo II y X, agregan, osteopontina, entre otras), marcadores de estrés y de apoptosis (caspasas 3 y 9, Bcl-2 y nitrotirosina) y factores de transcripción (Goldring, Otero,

Tsuchimochi, Ijiri, & Li, 2008) (Goldring & Marcu, 2009). La presencia de fibrilación de la superficie articular y una producción localizada de fibrocartílago acompaña a estos cambios. Los perfiles de citoquinas en la sinovial con OA apoyan el rol de un proceso patológico asociado a inflamación y estrés oxidativo (Pritzker et al., 2006).

Los productos de degradación del cartílago osteoartítico liberados a la cavidad articular pueden ser absorbidos por la membrana sinovial; pero cuando se producen en grandes cantidades y no pueden ser eliminados eficientemente, se liberan mediadores que causan una respuesta inflamatoria de la sinovial (B. Stegenga et al., 1991). Estudios histológicos de sinovial con OA muestran infiltración de células inflamatorias, como macrófagos y linfocitos T, aumento en el recambio celular y angiogénesis (Smith, Triantafillou, Parker, Youssef, & Coleman, 1997) (Haywood et al., 2003). Hay un incremento en el recambio de células en la sinovial inflamada: proliferan fibroblastos y vasos sanguíneos, se reclutan macrófagos y hay un aumento en la apoptosis celular (D A Walsh, 1999). Oehler y cols., identificaron también cambios hiperplásicos, presencia de fibrosis y de detritus (compuesto de restos de cartílago macromolecular y hueso) (Oehler, Neureiter, Meyer-Scholten, & Aigner, 2002). La sinovitis es un factor que probablemente contribuye a la desregulación de la función de los condrocitos, favoreciendo el desbalance entre las actividades catabólicas y anabólicas de los condrocitos en la remodelación de la MEC (Richard F. Loeser, 2006) (Hugle & Geurts, 2017). Los procesos de inflamación y angiogénesis contribuirían al daño en la articulación al estimular la producción de metaloproteinasas y la osificación endocondral (Bonnet & Walsh, 2005).

Existe una relación entre la capacidad adaptativa del cartílago articular, la carga articular, y la degeneración del cartílago (de Bont & Stegenga, 1993) (Hugle & Geurts, 2017). Una disminución en la habilidad del cartílago articular de soportar las cargas funcionales conlleva un aumento en las fuerzas ejercidas sobre el hueso subcondral (B. Stegenga et al., 1991). La placa o zona de hueso subcondral se compone de hueso cortical relativamente no poroso y

pobrementemente vascularizado y está separado del cartílago articular suprayacente por la zona de cartílago calcificado (Burr, 2004). Durante el curso de OA, la arquitectura y las propiedades de la cortical y del hueso trabeculado se modifican por procesos de remodelamiento y modelamiento mediados por células (Bullough, 2004). El ciclo de remodelamiento se inicia con la activación de superficies óseas quiescentes y la iniciación de la resorción ósea es mediada por osteoclastos (Goldring & Goldring, 2010). En OA, el remodelamiento y recambio de la placa de hueso subcondral tiene un carácter dual e inicialmente muestra un adelgazamiento de dicha placa. En etapas más tardías, la zona de cartílago calcificado desaparece y la placa ósea se engrosa substancialmente a expensas de la medula ósea grasa (B. Li, Marshall, Roe, & Aspden, 1999). Otros cambios en el tejido óseo incluyen modificación de la arquitectura del trabeculado óseo subcondral, formación de tejido óseo en los márgenes articulares (osteofitos) y desarrollo de quistes en hueso subcondral. Hay evidencia de que existe invasión vascular en el cartílago calcificado y en el hueso subcondral, así los procesos de angiogénesis en la unión osteocondral conducirían a una osificación endocondral y a la posterior formación de osteofitos (Pufe, Petersen, Tillmann, & Mentlein, 2001) (D. A. Walsh et al., 2007). Estos cambios esqueléticos pueden asociarse con alteraciones marcadas en el contorno de las superficies articulares adyacentes, resultando en cambios en la congruencia articular. Esto contribuye a un ambiente biomecánico adverso, puesto que las propiedades de deslizamiento de la articulación se ven reducidas, lo que conlleva un aumento en la fricción y a un movimiento alterado de la articulación (Buckland-Wright, 2004).

V. BIOMARCADORES MOLECULARES

Muchos factores solubles generados desde la sinovial inflamada y desde los condrocitos, como algunas citoquinas y quimioquinas, generan una progresión de los síntomas asociados a EDA (Milam, 2003). Se ha reportado que esta serie de mediadores químicos jugarían un papel clave en el desarrollo de varias artropatías como, por ejemplo, EDA y AR. Dentro de este grupo destacan interleuquina (IL)-1 β , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, factor de crecimiento transformante (TGF)- β 1, factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interferón (INF)- γ , prostaglandina E2 (PGE₂), aggrecanasa-1, aggrecanasa-2, metaloproteinasa de matriz (MMP)-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 y ligando del receptor activador del factor nuclear-kappa B (RANKL) (Shafer et al., 1994) (Sandler et al., 1998) (A. Tanaka et al., 2000) (Attur et al., 2002) (Yoshida et al., 2005) (de Lange-Brokaar et al., 2012) (Kellesarian et al., 2016).

1. Citoquinas

Las citoquinas son producidas en los tejidos articulares y liberadas al fluido sinovial, y ellas actúan sobre las células residentes de una manera autocrina-paracrina (Goldring, 2000). Muchos de estos factores son necesarios en niveles bajos para la homeostasis de los tejidos, pero en OA el balance se ve alterado (Goldring & Marcu, 2009).

1.1. Familia IL-17

Interleuquina-17 (IL-17A, miembro fundador de la familia IL-17), una citoquina secretada por linfocitos T CD4+ memoria activados, modula la etapa temprana de las respuestas inmunes (Broxmeyer, 1996). Fossiez y cols, clonaron la contraparte de IL-17 en ratón, reportando que IL-17 estimularía células epiteliales, endoteliales y fibroblásticas para que secreten varias citoquinas, tales como IL-6, IL-8, GCSF y PGE₂ (Fossiez et al., 1996). Se detectaron niveles altos de IL-17 en FS de pacientes con AR, al compararse éstos con niveles de IL-17 en FS de pacientes con OA. Además, se demostró que IL-17 estimulaba la expresión del

gen del factor diferenciador de osteoclastos en osteoblastos e inducía la diferenciación de osteoblastos en osteoclastos y células de médula ósea, por lo que IL-17 estaría involucrada en el proceso de osteoclastogénesis en pacientes con AR (Kotake et al., 1999).

IL-17 aumenta la liberación de IL-6 en cultivos de células de cartílago, sinovial y tejidos óseos (Rifas & Avioli, 1999) (Tokuda, Kozawa, & Uematsu, 2002). La degradación enzimática de los componentes de la MEC mediada por metaloproteinasas juega un rol importante en las artritis. Se ha demostrado que IL-17 aumenta la degradación de la matriz al inducir la liberación de proteoglicanos y fragmentos de colágeno desde el cartílago, y al mismo tiempo inhibir la síntesis de éstos (Jovanovic et al., 2000) (Chabaud, Lubberts, Joosten, van Den Berg, & Miossec, 2001). Además, monocitos sanguíneos humanos liberarían IL-1 β y TNF- α al ser estimulados por IL-17 en experimento *in vitro* (Jovanovic et al., 1998).

Las células Th17 son potentes inductores de inflamación tisular y se han asociado con la patogénesis de varias enfermedades autoinmunes y condiciones inflamatorias humanas (Wilson et al., 2007). Las articulaciones humanas artríticas contienen múltiples citoquinas proinflamatorias, incluyendo IL-1, IL-17 y TNF- α , las que sinérgicamente aumentan la inflamación articular y la pérdida de cartílago/hueso (LeGrand et al., 2001). El linaje Th17 necesita de ciertas citoquinas para poder diferenciarse. Dichas citoquinas incluyen TGF- β 1, IL-6 e IL-21, donde TGF- β 1 es esencial para la diferenciación de las células T CD4+ *naive* y para la inducción de IL-23R, que hace a las células Th17 receptivas a IL-23, promoviendo así su posterior maduración (Chabaud et al., 2001). IL-23 no es el factor diferenciador para las células Th17, pero sí estabiliza las células Th17 en diferenciación y las conduce a su posterior maduración, por ejemplo, al inducir IL-22 en estas células (Korn, Bettelli, Oukka, & Kuchroo, 2009). IL-23 específicamente

estimula linfocitos T memoria para producir IL-17, aunque linfocitos T CD8+ de ratones también responden en experimentos *in vitro* (Happel et al., 2003) (Aggarwal, Ghilardi, Xie, de Sauvage, & Gurney, 2003). La producción de IL-17 se ve aumentada como respuesta a IL-23, la que es producida por células dendríticas activadas (Aggarwal et al., 2003).

1.2. Citoquinas proinflamatorias

Las citoquinas ayudan a mediar la inflamación aguda y crónica y la consecuente destrucción tisular que se observa en EDA y en AR. Los estudios que evidencian el rol de las citoquinas en ATM se han enfocado principalmente en TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, INF- γ , IL-1ra e IL-10 (Shafer et al., 1994) (Fu et al., 1995) (Alstergren et al., 1998; Kubota et al., 1997; Kubota et al., 1998) (Fang et al., 1999; Kopp, 1998; Sandler et al., 1998; Takahashi et al., 1998).

TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, INF- γ son citoquinas proinflamatorias, que han demostrado jugar un rol importante en la regulación de la degradación del cartílago y en el remodelamiento óseo, particularmente en la resorción ósea (Feldmann, Brennan, & Maini, 1996) (Kacena et al., 2001) (Kellesarian et al., 2016). Los osteoclastos, las células que degradan hueso, pueden ser directamente activadas por IL-6 (Kurth et al., 1999). Alternativamente, IL-1 y TNF- α regulan positivamente a RANKL ubicado en superficies de osteoblastos y/o en células estromales, quien interactúa con su receptor de superficie RANK, en los precursores de osteoclastos, lo que da como resultado un aumento en el número de osteoclastos (Kacena et al., 2001). Mientras que TNF- α e IL-1 β aparentan ser las principales citoquinas involucradas en la destrucción de la ATM, todas las citoquinas mencionadas pueden estimular la proliferación sinovial y su subsecuente activación (Dayer, 1991) (van Leeuwen, Westra, Limburg, van Riel, & van Rijswijk, 1995). Adicionalmente, los sinoviocitos secretan PGE₂, estromelisin y

metabolitos de ácido araquidónico, que han demostrado causar la activación de osteoclastos, que posteriormente comenzarán el proceso de resorción ósea y la destrucción del hueso subcondral (Dayer, 1991) (van Leeuwen et al., 1995) (Feldmann et al., 1996) (Takahashi et al., 1998) (Horai et al., 2000). Por otro lado, estas citoquinas proinflamatorias pueden inducir la síntesis y secreción de otras citoquinas proinflamatorias, como en el caso de TNF- α e IL-1 β que inducen la síntesis y secreción de IL-6 e IL-8 (Guerne, Zuraw, Vaughan, Carson, & Lotz, 1989) (Arend & Dayer, 1990) (Koch et al., 1991) (de Leeuw et al., 1996). IL-6 o IL-8 por sí solas, no son capaces de estimular la degradación del cartílago directamente, pero pueden modular los efectos de las citoquinas que sí son directamente catabólicas. IL-8, inducida por TNF- α (Lotz, Terkeltaub, & Villiger, 1992), es uno de los factores quimiotácticos más potentes de neutrófilos y linfocitos T, tanto *in vivo* como *in vitro* (Larsen, Anderson, Appella, Oppenheim, & Matsushima, 1989). Por otra parte, IL-6 parece ser producida por macrófagos y linfocitos T que infiltran la sinovial, como también por condrocitos y fibroblastos (Hirano et al., 1988). Podría entonces especularse que IL-8 activa a los linfocitos T para que liberen IL-6 en la ATM (Kaneyama, Segami, Nishimura, Suzuki, & Sato, 2002).

Estudios sobre análisis de fluido sinovial sugieren que los niveles de IL-6 en ATM afectadas se correlacionan con la severidad de la enfermedad degenerativa: cambios morfológicos, síntomas clínicos y cantidad de efusión articular. Kaneyama y cols. encontraron niveles altos de IL-6 asociados a cambios óseos en el cóndilo, mientras que los niveles de IL-17 eran bajos (Kaneyama et al., 2004). Los niveles de IL-6 fueron considerablemente mayores en muestras de FS asociadas a degeneración ósea (Kaneyama et al., 2002), y se encontraron asociadas a dolor funcional (Shinoda & Takaku, 2000). Otros estudios, detectaron niveles altos de IL-6 e IL-8 en casos de efusión articular asociada a EDA, en comparación a ATM sin efusión articular (Sandler et al., 1998)

(Segami et al., 2002). Por otro lado, estudios anteriores, han detectado altos niveles de TNF- α e IL-1 β en fluido sinovial de EDA-ATM, correlacionado estos niveles con la presencia de dolor funcional (Shafer et al., 1994) (Takahashi et al., 1998).

2. Metaloproteinasas

Las metaloproteinasas (MMP) son una familia de enzimas producidas por sinoviocitos y condrocitos que degradan la MEC (Okada, Nagase, & Harris, 1986) (Birkedal-Hansen et al., 1993). Las MMP son secretadas como pro-enzimas latentes y su activación involucra una pérdida del propéptido (Gepstein, Arbel, Blumenfeld, Peled, & Livne, 2003). La expresión y actividad de las MMPs está regulada en tres aspectos: a nivel de transcripción por factores de crecimiento y citoquinas, a nivel de traducción y activación proenzimática y, por inhibidores de tejido específicos (TIMPs) (Gepstein et al., 2003). Los TIMPs son glicoproteínas regulatorias muy importantes en la actividad de las MMP, pues frecuentemente se correlacionan con la destrucción de los tejidos en procesos patológicos, como en OA, debido a un desbalance en la cantidad de MMP sobre la de TIMP (Yoshihara et al., 2000), ya que los TIMP inhiben la actividad de las MMP al formar un complejo estequiométrico de 1:1 (Hayakawa, 1991).

Basado en su organización de dominio, las similitudes en la secuencia y la especificidad de su sustrato, las MMPs pueden ser clasificadas en los siguientes cuatro grupos: gelatinasas, matrilisinas, arquetípicas y furina-activadas. Dentro de las MMPs arquetípicas encontramos tres subgrupos divididos de acuerdo con las especificaciones de su sustrato: colagenasas, estromelisininas y otras MMPs arquetípicas (L. Li & Li, 2013). Tres grandes grupos de MMPs se expresan en tejidos esqueléticos: gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), colagenasas intersticiales (MMP-1, MMP-8 y MMP-13) y estromelisinina (MMP-3), las cuales pueden degradar, sinérgicamente, todos los

componentes de la MEC y la membrana basal (Gepstein et al., 2003). MMP-2 y MMP-9 clivan moléculas de colágeno nativo tipo IV en un solo sitio de la región helicoidal. También degradan colágeno tipo V, VII y X, gelatina, elastina y fibronectina. Sin embargo, el sustrato exacto para estas MMP no ha sido dilucidado. MMP-3 (estromelisina-1), por otra parte, degrada colágeno tipo II, III, IV, VI, X y XI, gelatina, proteoglicanos, laminina y fibronectina. Además, activa algunos zimógenos de MMP, por lo que es una MMP clave en la degradación del cartílago articular.

Las MMP regulan el remodelamiento tisular de la ATM bajo condiciones fisiológicas normales (Woessner & Gunja-Smith, 1991). Sin embargo, en un estudio se concluyó que hay algunas MMP que están exclusivamente asociada a sinovitis en AR como, por ejemplo, MMP-13, quien degrada preferentemente colágeno tipo II y agregán, y MMP-15, quien activa las proenzima proMMP-2 y proMMP-13 y está involucrada en el procesamiento de TNF- α (Konttinen et al., 1999). La aparición de formas activas de proteinasas en el líquido sinovial podría indicar cambios degenerativos tempranos en el cartílago articular de la ATM (Kubota et al., 1998). Biomarcadores que están relacionadas con el inicio de la degeneración del cartílago articular en estadios tempranos de OA incluyen varias enzimas que degradan MEC, como la familia MMP, ADAMTS, agregacanasas, etc. (Matyas, Atley, Ionescu, Eyre, & Poole, 2004).

Se ha documentado la presencia de MMP-2, MMP-3 y MMP-9 en líquido sinovial en pacientes con DDSR de ATM (Kubota et al., 1997) (Kubota et al., 1998). En un estudio por Srinivas y cols., se confirmó la presencia de MMP-2 y MMP-9, y de MMP-1, MMP-8 y MMP-13 en el FS de ATM, enfatizando la importancia de la cascada de MMP en la patogénesis de la ATM (Srinivas et al., 2001). Un estudio de OA-ATM en modelo animal concluyó que MMP-2 es un marcador adecuado para

evaluar la progresión de la enfermedad (Miyamoto, Ishimaru, Kurita, & Goss, 2002). MMP-2 activa a MMP-13 y puede degradar directamente colágeno tipo I y II (Knauper, Lopez-Otin, Smith, Knight, & Murphy, 1996). MMP-13, por otra parte, es conocida como una enzima que degrada MEC en articulaciones con OA (Knauper et al., 1996) (Knauper et al., 1997). En un modelo animal, los niveles de MMP-13 se relacionaban con la presencia de condrocitos patológicos hipertróficos durante estadios tempranos de OA (Kamekura et al., 2005), y su sobreexpresión podía inducir el inicio de OA a través de una degradación excesiva de la MEC (Nugent, 2016). Consecuentemente, un estudio clínico demostró que MMP-13 estaba anormalmente aumentada en fases tempranas de OA, y disminuida en los estadios tardíos de la enfermedad (Sato et al., 2006). Otro estudio descubrió que la progresión de OA es inhibida en ratones MMP-13 knockout (Little et al., 2009).

El disco articular de la ATM y el cartílago articular son fibrocartílagos, estando su MEC constituida principalmente por colágeno tipo I, proteoglicanos y agua (Vos, Kuijjer, Huddleston Slater, Bulstra, & Stegenga, 2014). Los colágenos intersticiales (tipo I, II y III) son los principales blancos de destrucción y las colagenasas intersticiales (MMP-1, MMP-8 y MMP-13) tienen la habilidad única de clivar la triple hélice de colágeno, permitiendo así que las cadenas se desenrollen y sean susceptibles a posteriores degradaciones por otras MMPs (Matthew P. Vincenti & Brinckerhoff, 2001). Se han reportado niveles aumentados de MMP-8 y MMP-3 en cartílago dañado. Por otro lado, MMP-13 podría tener un rol importante en la degradación del cartílago dado que hidroliza colágeno tipo II más eficientemente que cualquier otra colagenasa (Mitchell et al., 1996) (R. F. Loeser, Goldring, Scanzello, & Goldring, 2012). Sin embargo, MMP-1 es más abundante y también hidroliza colágeno intersticial efectivamente (M. P. Vincenti, 2001). La sobreexpresión de MMP-1 detectada en líquido sinovial serviría como

marcador para estimar los cambios en los TTM, particularmente en la EDA (Srinivas et al., 2001) (Luo et al., 2015).

Finalmente, diversos estudios sugieren que los niveles de MMPs en líquido sinovial pueden ser útiles en la evaluación del estado y de la actividad de una enfermedad. Así, la presencia y actividad de las MMPs en líquido sinovial pueden reflejar los cambios degenerativos iniciales observados en los TTM (Srinivas et al., 2001).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La complejidad molecular de la ATM crea dificultades para determinar las distintas causas de los trastornos temporomandibulares, y consecutivamente, también complejiza el desarrollo de terapias. Un componente vital para la estratificación de los TTM sería el establecimiento de un marcador bioquímico en el líquido sinovial que indicase la condición de las ATM, ya que éste refleja su metabolismo y permite realizar estudios de la condición de la articulación.

Se han estudiado varios posibles mediadores proinflamatorios y osteo-destructivos en líquido sinovial obteniéndose diferencias en sus niveles de expresión y asociándolos a distintos estadios de OA-ATM y de desórdenes internos en la articulación. Sin embargo, no se ha logrado establecer el mecanismo patofisiológico exacto para el desarrollo de la enfermedad y varios mediadores han sido sugeridos como determinantes claves.

Para esto, se requiere relacionar los niveles de los mediadores a nivel articular junto con las características clínicas e imagenológicas de la enfermedad, otorgando evidencia fundamental para la determinación de moléculas clave en el diagnóstico, pronóstico y éxito terapéutico.

HIPÓTESIS.

En el líquido sinovial de las articulaciones temporomandibulares afectadas con EDA se detectan mayores niveles de citoquinas IL-6, IL-23, TNF- α , y metaloproteinasas MMP-1, MMP-2, MMP-8 y MMP-13 comparado con el líquido sinovial de articulaciones afectadas con desplazamiento discal.

A su vez, los niveles de estos biomarcadores se correlacionan positivamente con parámetros clínicos e imagenológicos asociados a EDA.

OBJETIVO GENERAL.

Analizar los niveles de expresión de citoquinas y metaloproteinasas en líquido sinovial de ATM afectadas de enfermedad degenerativa articular (EDA-ATM) y desplazamiento discal y su relación con parámetros clínicos e imagenológicos asociados a inflamación y/o degeneración articular.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Cuantificar y comparar los niveles de expresión de las citoquinas IL-6, IL-23, TNF- α , metaloproteinasas MMP-1, MMP-2, MMP-8 y MMP-13 en líquido sinovial de articulaciones temporomandibulares afectadas de EDA (EDA-ATM) y desplazamiento discal (DD).
2. Correlacionar los niveles de expresión de las citoquinas IL-6, IL-23 y TNF- α con parámetros clínicos: escala visual análoga para cuantificar subjetivamente el dolor durante examinación y grado de apertura máxima no asistida en pacientes con EDA-ATM.
3. Correlacionar los niveles de expresión de las metaloproteinasas MMP-1, MMP-2, MMP-8 y MMP-13 con parámetros clínicos: escala visual análoga para cuantificar subjetivamente el dolor durante examinación y grado de apertura máxima no asistida en pacientes con EDA-ATM.

METODOLOGÍA.

Selección de los pacientes

Previo a la selección de pacientes, se realizó un entrenamiento y calibración utilizando la guía para ello descrita por el Consorcio Internacional de CDI/TTM (Guía para entrenamiento y calibración CD/TTM), con 8 pacientes en tratamiento odontológico en dependencias de la facultad de odontología de la Universidad de Chile, dos examinadores clínicos y un examinador de referencia estándar (WD).

Usando el método no probabilístico de casos consecutivos entre los sujetos que consultaron en la clínica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, se seleccionaron pacientes aplicando como criterio de inclusión la guía CD-TTM (Schiffman et al., 2014). En general, sujetos que presentasen:

- Presencia de ruido articular (clic o crépito) auto reportado, 30 días antes de la examinación.
- Presencia de dolor en los últimos 30 días en relación con la zona articular durante la función.

Posteriormente, a los sujetos participantes se les explicó el protocolo de investigación y aceptaron voluntariamente participar, previa lectura y firma del consentimiento informado (**ANEXO 1**) aprobado por el Comité de Ética y Bioseguridad de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Se consideraron como criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes de tratamiento quirúrgico y/o no quirúrgico por EDA-ATM y DDCR o DDSR (incluyendo tratamiento farmacológico) durante los últimos 6 meses.
- Antecedentes de trauma en la región temporomandibular.
- Pacientes con condiciones sistémicas reumatoideas (por ejemplo, artritis reumatoide).

Se reclutaron 7 pacientes para el presente estudio, con un total de 10 de ATM seleccionadas para ser intervenidas. A cada paciente dentro del estudio se le rellenó una ficha clínica diseñada para el estudio (**ANEXO 2**). Una escala visual análoga (EVA) de 0 a 10 cm diseñada de modo que 0 correspondía a “sin dolor” y 10 “el peor dolor experimentado”, fue entregada al paciente para cuantificar el dolor subjetivo tanto en reposo como en función. Para el protocolo de diagnóstico según los CD/TTM se usó un algómetro mecánico para cerciorarse de que se cumplieran las presiones establecidas para palpación de musculatura y ATM. Dicho examen fue realizado por los alumnos calibrados previamente. La medición de apertura máxima no asistida se realizó, pidiéndole al paciente que abriese tanto fuese posible sin que esto significara una acción dolorosa para él, y luego se midió con regla en sentido vertical y horizontal según el protocolo de examinación de los CD/TTM. En las **Tablas 1 y 2** se entrega el detalle de los pacientes seleccionados para la intervención, datos demográficos, EVA promedio y grado de apertura, así como la articulación afectada con EDA o DD respectivamente.

Muestra	Género	Edad (años)	EVA (n/10)	Grado de apertura mandibular (mm)	Lado
1OA ATMd	Femenino	23	5/10	55 mm	Derecho
2OA ATMi	Femenino	53	2/10	40 mm	Izquierdo
3OA ATMi	Masculino	30	1/10	48 mm	Izquierdo
4OA ATMd	Femenino	53	2/10	55 mm	Derecho
5OA ATMi	Femenino	53	4/10	55 mm	Izquierdo

Tabla 1. Datos demográficos, dolor en EVA y apertura mandibular de pacientes diagnosticados con EDA. Se indica el código de la muestra y la ATM intervenida. El *n* en EVA indica el promedio.

Muestra	Género	Edad (años)	EVA (n/10)	Grado de apertura mandibular (mm)	Lado
1DDcR ATMd	Femenino	20	5/10	24 mm	Derecho
2DDcR ATMi	Femenino	20	6/10	24 mm	Izquierdo
3DDsR ATMi	Femenino	23	5/10	55 mm	Izquierdo
4DDsR ATMi	Femenino	24	7/10	25 mm	Izquierdo
5DDsR ATMi	Femenino	29	8/10	36 mm	Izquierdo

Tabla 2. Datos demográficos, dolor en EVA y apertura mandibular de pacientes diagnosticados con DD. Se indica el código de la muestra y la ATM intervenida. El n en EVA indica el promedio entre EVA en función y EVA en reposo. DDcR: desplazamiento discal con reducción; DDsR: desplazamiento discal sin reducción.

Exámenes imagenológicos

Posterior a la anamnesis y al examen clínico propuesto por los CD-TTM, los diagnósticos tentativos fueron confirmados mediante imagenología. En el caso de diagnóstico presuntivo de DDCR o DDSR se solicitó una Resonancia Nuclear Magnética; y para confirmación de diagnóstico de trastorno degenerativo EDA-ATM se realizaron estudios de tomografía computacional Cone-Beam (TC-CB). Los exámenes TC-CB fueron realizados en dependencias del servicio de radiología maxilofacial de la facultad de odontología de la Universidad de Chile, mientras que la toma de RNM quedo a criterio y conveniencia del paciente.

Los signos de daño óseo fueron cuantificados usando una escala imagenológica que va desde 1 a 4, en forma dicotómica, dependiendo de la presencia o ausencia de cada uno de los siguientes signos: quiste subcondral, erosión, esclerosis ósea y osteofitos: siendo 1 cuando se tiene solo un signo de

degeneración ósea, sucesivamente hasta 4 si se detectaron los cuatro signos anteriormente mencionados (**Tabla 3**).

	Erosión	Osteofito	Esclerosis	Quiste
1OA ATMd	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
2OA ATMi	Presente	Presente	Ausente	Presente
3OA ATMi	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
4OA ATMd	Presente	Presente	Ausente	Presente
5OA ATMi	Presente	Presente	Ausente	Ausente
%	80%	60%	20%	40%

Tabla 3. Cuantificación de daño óseo detectado en TC-CB de los pacientes diagnosticados con EDA.

Muestra de líquido sinovial

La obtención de muestra de líquido sinovial de las ATM fue realizada mediante la técnica clásica de artrocentesis por un especialista en cirugía máxilo-facial (CNB). Posterior a la anestesia local extracapsular de la ATM dirigida al nervio aurículo-temporal, se realizó una punción usando una aguja N° 21, en relación al compartimento articular superior en dirección ínfero lateral, pidiéndole al paciente que durante la punción mantuviese la boca entreabierta. Se inyectaron 2 mL de suero fisiológico estéril y se le solicitó al paciente que hiciera movimientos de apertura y cierre para lograr una mezcla entre el suero fisiológico y el líquido sinovial durante aproximadamente un minuto. Posteriormente, se aspiraron 2 mL de la mezcla, cuidando que estuviese desprovista de contaminación con sangre, para ser almacenada en tubos Eppendorf de 2 mL mantenidos a 4°C en espera hasta su transporte hacia el Laboratorio de Biología Periodontal.

Las muestras fueron centrifugadas a 4.000 x g por 15 minutos a 4°C para lograr separar las células totales del líquido sinovial. El líquido sinovial libre de células se congeló a -80°C para otros análisis. Las células por su parte

fueron resuspendidas en 300 μ L de RNAsafer (Omega Biotek Inc., GA, USA) y congeladas a -80°C .

Expresión de citoquinas y metaloproteinasas mediante qPCR

A partir de las células obtenidas, se extrajo el RNA citoplasmático total usando 400 μ L de buffer de lisis, compuesto de Igepal® CA-630 0,5% (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, USA), Tris-HCl pH 8 50 nM, NaCl 100 nM, MgCl₂ 5 nM y VRC-40 10 nM, como inhibidor de RNAasas (Gibco Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Para ello, las células se centrifugaron a 2.000 x g durante 5 minutos a 4°C , luego se les hizo un lavado con 1 mL de PBS y se volvieron a centrifugar en las mismas condiciones. Tras eliminar el sobrenadante, las células se lisaron realizando movimientos vigorosos con la pipeta hasta formar espuma. El lisado celular se centrifugó a 10.000 x g durante 10 segundos y el sobrenadante libre de fragmentos celulares no lisados se depositó en tubos nuevos para ser incubados con SDS 20%, EDTA 0,5 M y proteinasa K 10 mg/ml durante 2 horas a 37°C . Luego de agregar 400 μ L de un mix de fenol: alcohol isoamílico: cloroformo, se recuperó el RNA total mediante centrifugación a 10.000 x g durante 5 minutos a 4°C . El RNA total se precipitó en presencia de acetato de sodio 3M, glicógeno y alcohol etílico al 100% a -80°C durante 24 horas y se cuantificó usando un espectrofotómetro (Synergy HT; Bio-Tk Instrument Inc., Winooski, VT, USA). Las primeras cadenas de cDNA se sintetizaron a partir de 5 μ g del RNA total usando un kit de transcripción reversa siguiendo las instrucciones del fabricante (SuperScrip™; Invitrogen, Grand Island, NY, USA). Finalmente, 5 ng de cDNA fueron amplificados usando partidores específicos (**Tabla 4**) y el reactivo de qPCR KAPA™ SYBR® (KAPA Biosystems, Woburn, MA, USA) para cuantificar los niveles de expresión de citoquinas IL-6, IL-23, TNF- α , metaloproteinasas MMP-1, MMP-2, MMP-8 y MMP-13. Para ello se utilizó el equipo de qPCR StepOnePlus® (Applied Biosystems, Singapore) usando el siguiente protocolo: 95°C durante 3 minutos, seguido por 40 ciclos a 95°C durante 3 segundos, y 60°C durante 30 segundos, y finalmente una curva de fusión de 95°C durante

15 segundos, 60°C durante 1 minuto, y 95°C durante 15 segundos, para detectar la formación de productos no específicos y ampliación de falsos positivos. Los niveles de rRNA 18S fueron cuantificados como referencia para la cuantificación relativa.

Primer	Partidor 5' a 3'	Partidor 3' a 5'
IL-6	gcccagctatgaactccttct	gaaggcagcaggcaacac
IL-23	agcttcatgcctccctactg	ctgctgagtctcccagtggt
TNF- α	cagccttctccttctgat	gccagagggctgattagaga
MMP-1	gctaaccttggatgctataactacga	ggatttgtcgcatgtaga
MMP-2	tgtgttcttgcaggggaatg	aggctggctcagtggttg
MMP-8	agcagccaaaagagaaccac	cccattgggttggactc
MMP-13	ccagtctccgaggagaaca	aaaaacagctccgcatcaaac
18S rRNA	ctcaacacgggaaacctcac	cgctccaccaactaagaacg

Tabla 4. Partidores usados para la amplificación mediante qPCR de las citoquinas, metaloproteinasas y 18S rRNA.

Análisis estadístico

Los datos de qPCR fueron analizados utilizando el software StepOne v2.2.2 (Applied Biosystems) y la cuantificación relativa, expresada como expresión relativa promedio \pm desviación estándar (Milam, Zardeneta, & Schmitz), se obtuvo normalizando la expresión del mRNA de cada citoquina y metaloproteinasas a la expresión de mRNA 18S usando el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ y usando los datos de DDCR como referencia. Los datos de EDA-ATM, DDCR y DDSR fueron calculados al normalizar la expresión de las citoquinas o metaloproteinasas a la expresión de rRNA 18S. La normalidad de la distribución de los datos se determinó usando el test Kolmogorov-Smirnov y las diferencias se determinaron usando test ANOVA y Bonferroni post-hoc. Los coeficientes de correlación entre dolor EVA, apertura bucal y signos de daño óseo y los mediadores fueron obtenidos usando el test de Pearson, luego de

normalizar los datos a un parámetro logarítmico. Valores de $p < .05$ se consideraron significativos.

RESULTADOS.

1. Expresión de citoquinas

Fue posible detectar niveles de expresión de mRNA para IL-6, IL-23 y TNF- α en todas las muestras de ATM con DDCR, DDSR y EDA. Los niveles de expresión detectados en el grupo DDCR se utilizaron para normalizar el análisis, considerándolos como valor 1. La expresión de IL-6 en EDA (promedio; \pm desviación estándar DE) (6,95; \pm 1,89) se encontró significativamente elevada al compararla con las expresiones obtenidas en pacientes con DDCR (1; 0, $p=$.009) y DDSR (3,15; \pm 1,34, $p=$.042) (**Figura 4a**). En la misma línea, la expresión de IL-23 en EDA (11,24; \pm 3,34) mostró diferencia al comparar con los valores de expresión en casos de DDCR (1, $p=$.008) y de DDSR (3,04; \pm 1,74, $p=$.013) (**Figura 4b**). Finalmente, en el caso de TNF- α , la diferencia de expresión de mRNA fue significativa entre EDA (23,70; \pm 4,47) versus DDSR (13,97; \pm 3,26, $p=$.030) y versus DDCR (1; $p=$.001). Además, existe diferencia entre los niveles de TNF- α entre DDSR y DDCR ($p=$.022) (**Figura 4c**).

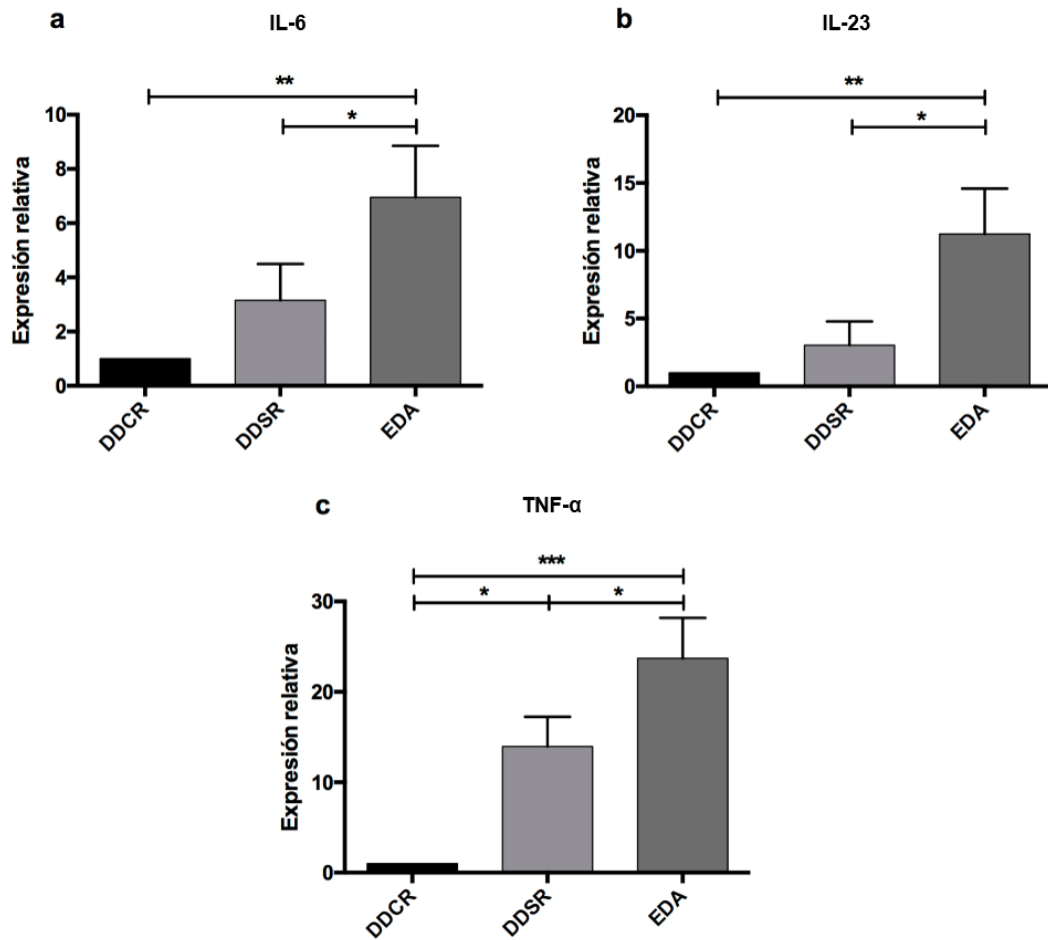


Figura 4. Expresión relativa de citoquinas. Cuantificación de expresión relativa de (a) IL-6, (b) IL-23 y (c) TNF- α . Los niveles de expresión obtenidos de citoquinas en EDA y DDSR fueron considerados como valor 1 para la cuantificación relativa. * $p < 0,05$.

2. Expresión de metaloproteinasas

Fue posible detectar niveles de expresión de mRNA de MMP-1, MMP-2, MMP-8 y MMP-13 en todas las muestras de ATM con EDA, DDSR y DDCR. Los niveles de expresión de metaloproteinasas detectados en el grupo DDCR se utilizaron para normalizar el análisis, considerándolos como valor 1. La expresión de MMP-1 en EDA (promedio; \pm desviación estándar DE) (9,72; \pm 2,82) se encontró elevada al compararla con las expresiones obtenidas en pacientes con DDCR (1; 0, $p= .009$) y DDSR (4,28; \pm 1,83, $p=.047$) (**Figura 5a**). En la misma línea, la expresión de MMP-8 en EDA (6,67; \pm 2,53) mostró diferencias al comparar con los valores de expresión en casos de DDCR (1, $p= .032$) y de DDSR (1,74; \pm 0,80, $p= .032$) (**Figura 5c**). Por otro lado, en el caso de MMP-13, la diferencia de expresión de mRNA fue significativa entre EDA (8,55; \pm 2,64) versus DDCR ($p=.020$); y además entre DDCR versus DDSR (7,99; \pm 2,36, $p= .043$) (**Figura 7d**). No se encontró diferencia estadística en la expresión génica de MMP-2 entre las distintas patologías (**Figura 7b**).

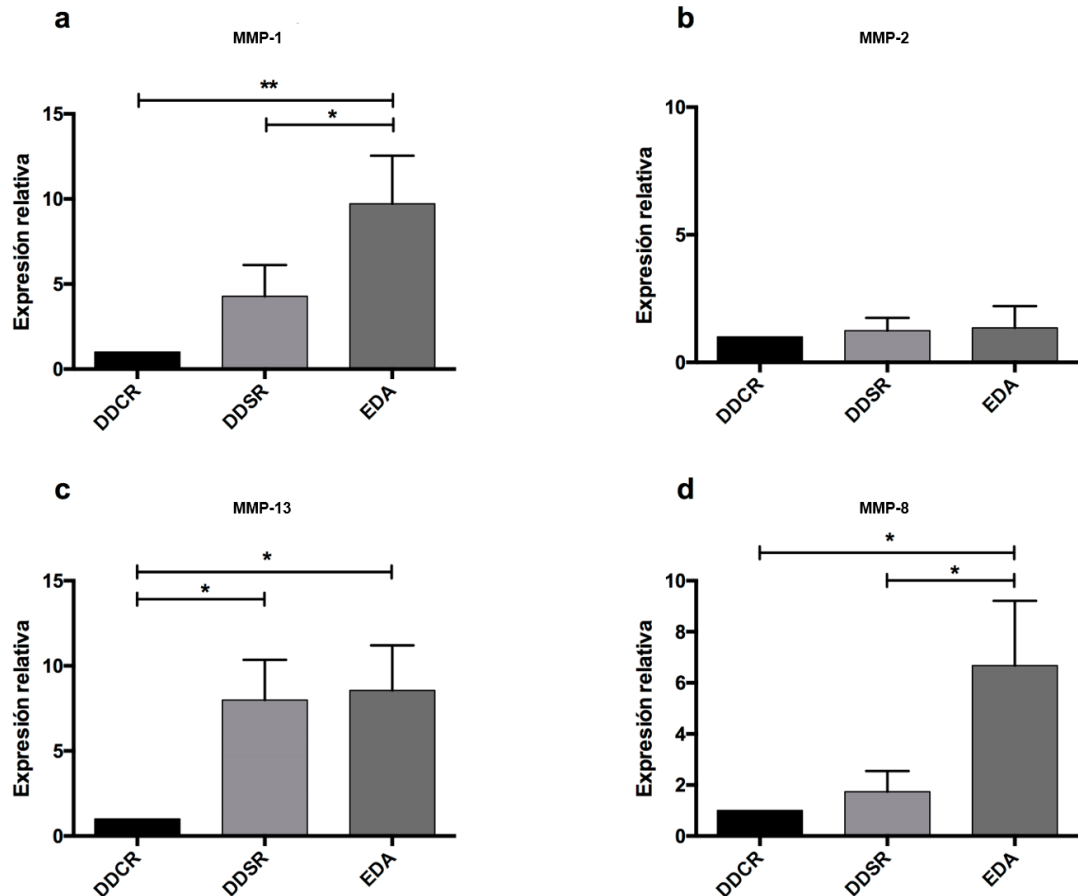


Figura 5. Expresión relativa de metaloproteinasas. Cuantificación de (a) MMP-1, (b) MMP-2, (c) MMP-8 y (d) MMP-13. Los niveles de expresión obtenidos de metaloproteinasas en EDA y DDSR fueron considerados como valor 1 para la cuantificación relativa. * $p < 0,05$.

3. Análisis de correlación entre expresión de biomarcadores y dolor EVA, grado apertura bucal y signos de daño óseo.

La **Tabla 5** muestra los análisis de correlación entre el promedio del dolor en escala EVA y los mm de apertura bucal con los niveles de expresión de mRNA de las citoquinas IL-6, IL-23, TNF- α y las metaloproteinasas MMP-1, MMP-2, MMP-8 y MMP-13 en las muestras obtenidas de pacientes diagnosticados con EDA (n=5). Existe correlación positiva entre el dolor en EVA y los niveles de expresión de TNF- α . Por el contrario, no hubo correlación entre dolor en EVA y niveles de expresión de IL-6 e IL-23 y las metaloproteinasas medidos. Existe correlación inversa significativa entre los

milímetros de apertura bucal y los niveles de expresión de las metaloproteinasas MMP-1 y MMP-8, mientras que no se encontró correlación con los niveles de expresión de MMP-2, MMP-13 y las citoquinas medidos.

La **Tabla 6** muestra el análisis de correlación entre daño óseo y los niveles de expresión de las citoquinas y metaloproteinasas. No se encontró correlación positiva entre la expresión de las citoquinas y metaloproteinasas y el nivel de presencia de daño óseo observable en TC-CB de pacientes con EDA.

	IL-6	IL-23	TNF- α	MMP-1	MMP-2	MMP-8	MMP-13	
Dolor (EVA)	0.425	0.732	0.984	-0.208	0.515	-0.318	-0.476	Correlación de Pearson
	$p = .475$	$p = .160$	$p = .002^{**}$	$p = .737$	$p = .374$	$p = .602$	$p = .417$	Valor p
Apertura bucal (mm)	0.107	0.330	0.461	-0.881	0.032	-0.882	-0.408	Correlación de Pearson
	$p = .863$	$p = .588$	$p = .435$	$p = .048^{**}$	$p = .960$	$p = .048^{**}$	$p = .496$	Valor p

Tabla 5. Coeficientes de correlación de Pearson entre las citoquinas IL-6, IL-23 y TNF- α y las metaloproteinasas MMP-1, MMP-2, MMP-8 y MMP-13 con los valores de EVA promedio en función y reposo y los milímetros de apertura bucal no forzada.

	IL-6	IL-23	TNF- α	MMP-1	MMP-2	MMP-8	MMP-13	
Signos de daño óseo	0.717	-0.158	-0.288	-0.019	-0.586	-0.127	-0.610	Correlación de Pearson
	$p = .173$	$p = .799$	$p = .638$	$p = .976$	$p = .299$	$p = .839$	$p = .275$	Valor p

Tabla 6. Coeficiente de correlación de Pearson entre las citoquinas y metaloproteinasas y el daño óseo detectado en TC-CB.

DISCUSIÓN.

Los TTM son un grupo de condiciones multifactoriales que dan origen a cambios degenerativos progresivos en la ATM, que incluyen desde sinovitis inicial hasta osteoartritis (Lee, Cho, & Song, 2010). En general, la sintomatología clínica de los TTM incluye signos característicos de inflamación: dolor y disfunción articular (Nishimura, Segami, Kaneyama, Suzuki, & Miyamaru, 2002). Los factores desencadenantes de los síntomas serían sobrecargas de corta y de larga duración dentro de la articulación. El incremento de la presión intraarticular causa una disminución del suministro de vascularización provocando hipoxia tisular (Milam et al., 1998). Se piensa que las especies oxidativas en la ATM son causa directa del ataque a proteoglicanos o de la activación de colagenasas en estado latente (Saari, 1991). Esto rompe el equilibrio entre catabolismo y anabolismo en la MEC, e induce la degradación del tejido cartilaginoso por parte de los condrocitos (Milam et al., 1998) (Nitzan & Price, 2001). La compleja respuesta inflamatoria que se desarrolla involucra la síntesis de diversos mediadores, entre ellos citoquinas y MMP, por parte de sinoviocitos, condrocitos y células inflamatorias que infiltran los tejidos articulares, generando un desbalance en el metabolismo articular y configurándose así la clínica de la patología (Vernal et al., 2008). En este estudio, en particular, se evaluó la presencia de ciertas citoquinas y algunas metaloproteinasas, analizando la posibilidad de correlación entre su expresión y la severidad de la sintomatología del paciente, entendida como valores altos de dolor en EVA y disminución de la apertura bucal. Los principales hallazgos demuestran que la expresión génica de citoquinas IL-6, IL-23 y TNF- α y MMP-1, MMP-8 y MMP-13 en fluido sinovial de pacientes con EDA, se encuentra sobreexpresada al comparar los niveles de éstas en pacientes con DDSR o DDCR. Además, existe correlación directa entre TNF- α y presencia de dolor en EVA, y correlación inversa entre los niveles de MMP-1 y MMP-8 y apertura bucal.

IL-6 y TNF- α son consideradas citoquinas proinflamatorias claves en el desarrollo de la patogénesis de la EDA (Murakami, Segami, Fujimura, & Iizuka, 1991) (Takahashi et al., 1998) (Emshoff et al., 2000) (Kaneyama et al., 2002; Nishimura et al., 2002; Segami et al., 2002; Shinoda & Takaku, 2000) (Kaneyama, Segami, Sun, Sato, & Fujimura, 2005). Y, por otro lado, IL-23 junto a IL-1 β son responsables de inducir el desarrollo de células del linaje Th17 en humanos, donde se conoce el papel central que juega IL-23 en el desarrollo de artritis y otras enfermedades de carácter autoinmune (Kastelein, Hunter, & Cua, 2007). Algunos estudios han asociado positivamente la presencia de artralgia y detección de IL-6 y TNF- α en fluido sinovial de pacientes con EDA (Shafer et al., 1994) (Fu et al., 1995) (Takahashi et al., 1998). En este estudio no se encontró correlación positiva significativa entre la presencia de artralgia y la expresión de IL-6, en contraste con TNF- α , donde sí se encontró correlación positiva, lo que se condice con hallazgos en otros estudios (Shafer et al., 1994). IL-6 y TNF- α junto a IL-1 β inducen la liberación de PGE₂, y adicionalmente TNF- α e IL-1 β pueden inducir la síntesis de colagenasas en fibroblastos y células sinoviales. Estas observaciones en conjunto podrían explicar como la presencia elevada de estas citoquinas puede derivar en dolor y degeneración articular (Fu et al., 1995) (Sandler et al., 1998) (Kardel, Ulfgren, Reinholt, Hamada, & Holmlund, 2006). Sin embargo, Takahashi y cols. no encontraron asociación directa entre presencia de dolor (dolor durante masticación o dolor en la zona de la articulación) y niveles de TNF- α e IL-6 (Takahashi et al., 1998). En relación con IL-23, las investigaciones se han dirigido a su participación en el desarrollo de patologías articulares con un marcado componente inflamatorio involucrado. En un estudio concluyeron que IL-23 induciría inflamación articular y destrucción ósea al estimular la expresión de RANKL en fluido sinovial de AR (X. Li et al., 2010). En la misma línea, Murphy y cols. realizaron experimentos en ratones knockout para IL-23, obteniendo resultados que mostraban resistencia al desarrollo de patologías óseas y articulares, y concluyeron que IL-23 sería un promotor esencial de la inflamación autoinmune en etapas finales de patologías articulares (C. A. Murphy et al., 2003). Someramente se

puede decir que la presencia de algunas citoquinas estimularía la liberación de otras, en un bucle sinérgico producto de un potente feedback positivo, que regularía la inflamación crónica propia de algunas artropatías. Por ejemplo, Goldberg y cols. propusieron que TNF- α e IL-17, generadas por células del linaje Th17, de manera sinérgica, provocarían un aumento en la expresión de mRNA de IL-23 p19 de 1000 veces en células sinoviales tipo fibroblastos, sumado a que IL-23 induce la liberación de IL-17 (Goldberg et al., 2009).

Por otra parte, solo en las colagenasas intersticiales (MMP-1, MMP-8 y MMP-13) fue posible observar diferencias significativas en la expresión de mRNA en fluido sinovial de EDA al comparar con DDSR o DDCR. Estas colagenasas se han identificado como claves en el clivaje intrahelical de la triple hélice de colágeno I, II y III (Billinghurst et al., 1997). Los fragmentos clivados espontáneamente se denaturan en derivados de gelatina no-helicoidales siendo así, susceptibles a la acción de otras colagenasas o proteinasas (Welgus, Jeffrey, Stricklin, & Eisen, 1982). La evidencia sugiere que la sobreexpresión de MMP-1, MMP-2 y MMP-9 puede estar asociada a la patogénesis de OA. En otro estudio se confirmó la presencia de MMP-2 y MMP-9, y de MMP-1, MMP-8 y MMP-13 en FS de desórdenes internos en la ATM (Srinivas et al., 2001). Estos estudios se condicen de forma parcial con los hallazgos obtenidos, puesto que la expresión de MMP-2 no reveló diferencia estadística entre las tres condiciones, aunque sí fue detectada en todas las muestras de FS. Lo anterior va en línea con el estudio de Yoshida y cols. que no logró encontrar diferencias entre la presencia de distintos mediadores en EDA y desórdenes internos (Yoshida et al., 2006). Con relación a MMP-1, un estudio de FS-OA de rodilla usando test de ELISA encontró niveles altos de la metaloproteínasa en etapas tempranas de la enfermedad, niveles que disminuían conforme iba progresando la enfermedad (Hwang et al., 2018). Otro estudio en modelo animal de EDA en ATM detectó sobreexpresión de mRNA de MMP-13 en etapas tempranas de la patología, sugiriendo que podría ser un factor responsable en el desarrollo temprano de OA (Xu et al., 2009). Esto se corrobora en otro estudio donde MMP-13 estaba anormalmente

aumentada en fases tempranas de OA, y disminuida en estadios tardíos de la enfermedad (Sato et al., 2006). Uno podría especular que los niveles de expresión aumentados de MMP-1 y MMP-13 en FS se relacionarían con estadios tempranos de EDA en los sujetos de este estudio, lo que a su vez estaría condicho con la ausencia de correlación de daño óseo en imágenes y el nivel de expresión de estas metaloproteinasas. Por otra parte, diversos estudios han reportado niveles aumentados de MMP-8 y MMP-3 en cartílago dañado. Tiilikainen et al. encontraron una tendencia en la expresión de MMP-8 acorde a la severidad de la disfunción de la ATM (Tiilikainen, Pirttiniemi, Kainulainen, Pernu, & Raustia, 2005), y Srinivas et al. asocian el aumento en la expresión de MMP-8 como un reflejo de la destrucción tisular que ocurre durante periodos dolorosos de la respuesta inflamatoria en la ATM (Srinivas et al., 2001). Sin embargo, en este estudio no existió correlación positiva entre los niveles de MMP-8 y el dolor medido en EVA, ni tampoco con signos de daños óseo. Los datos obtenidos arrojaron que existe correlación inversa entre la expresión en los niveles de MMP-1 y MMP-8 y la disminución de la apertura bucal en pacientes con EDA. La apertura bucal midió la cantidad de milímetros que podía abrir el sujeto de estudio sin presencia de dolor, por lo que este hallazgo podría tener relación con una limitación antiálgica de la apertura o una limitación mecánica producto de la progresión de la patología degenerativa.

Una de las limitaciones de este estudio es la pequeña cantidad de muestras procesadas, por lo que los resultados deben considerarse con cautela. Además, no menos importante a considerar, al contrastar estos hallazgos con la literatura disponible, es el método por el cual se suele evaluar la presencia de los diferentes mediadores. Para detectar citoquinas, la metodología suele incluir ensayos tipo ELISA, y para metaloproteinasas, varía entre ensayos ELISA y zimografías. En este estudio se utilizó la técnica de qPCR, la que solo mide la expresión génica de mRNA y no la presencia tangible del biomarcador en los tejidos, por lo que la realidad biológica de la articulación podría no estar representada del todo, y ello supone otra limitación. Las siguientes propuestas debiesen incluir un mayor número de sujetos

intervenidos, sumado a análisis de proteínas y células involucradas en la patogénesis de la enfermedad; además de poder contar con un grupo control sano. No se encontraron correlaciones entre los niveles de expresión de los mediadores con signos de degeneración ósea en imágenes. Esta asociación sería interesante explorarla al comparar niveles de expresión del eje OPG/RANKL/RANK, moléculas claves en el metabolismo óseo, en FS de sujetos con EDA.

Por último, resulta curioso observar diferencias entre las expresiones de IL-6 y MMP-13 entre DDSR y DDCR, lo que lleva a pensar que los desórdenes en la ATM podrían considerarse un continuo de etapas, que tienen, en este estudio, un trasfondo molecular evidenciable. Considerando que la enfermedad supone un alto costo tanto monetario como de calidad de vida para el paciente, la importancia de poder dilucidar completamente la patogénesis de EDA permitiría poder predecir el comportamiento de la enfermedad a través del tiempo, y en sus diversas formas clínicas. Para efectos prácticos, esto podría traducirse a futuro en la estratificación de la enfermedad y la creación de blancos terapéuticos a nivel molecular que lograsen detener la progresión de la enfermedad, considerando que el actual arsenal terapéutico consiste principalmente de medidas paliativas y no curativas. Por último, como se mencionó, a veces no existe relación directa entre la sintomatología y la evidencia imagenológica, por lo que análisis de mediadores en FS podrían ser una potencial herramienta de utilidad diagnóstica para detectar EDA en estadios tempranos.

CONCLUSIONES.

En fluido sinovial de pacientes con enfermedad degenerativa articular existen mayores niveles de expresión génica de IL-6, IL-23, TNF- α , MMP-1, MMP-8 y MMP13, al compararlo con desplazamiento discal sin reducción o desplazamiento discal con reducción. A su vez, existe un incremento en los niveles de expresión génica de TNF- α y MMP-13 en desplazamiento discal sin reducción al compararlo con desplazamiento discal con reducción.

Adicionalmente, se determinó una correlación positiva entre los niveles de expresión de TNF- α y el dolor medido en EVA, y correlación negativa entre los niveles de expresión de MMP-1/MMP-8 y la disminución de apertura bucal medida en milímetros.

BIBLIOGRAFÍA

- Aggarwal, S., Ghilardi, N., Xie, M. H., de Sauvage, F. J., & Gurney, A. L. (2003). Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*, 278(3), 1910-1914. doi:10.1074/jbc.M207577200
- Ahmad, M., Hollender, L., Anderson, Q., Kartha, K., Ohrbach, R., Truelove, E. L., . . . Schiffman, E. L. (2009). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD): development of image analysis criteria and examiner reliability for image analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 107(6), 844-860. doi:10.1016/j.tripleo.2009.02.023
- Akerman, S., Kopp, S., & Rohlin, M. (1988). Macroscopic and microscopic appearance of radiologic findings in temporomandibular joints from elderly individuals. An autopsy study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 17(1), 58-63. doi:10.1016/s0901-5027(88)80232-7
- Al-Belasy, F. A., & Dolwick, M. F. (2007). Arthrocentesis for the treatment of temporomandibular joint closed lock: a review article. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 36(9), 773-782. doi:10.1016/j.ijom.2007.04.005
- Alstergren, P., Ernberg, M., Kvarnstrom, M., & Kopp, S. (1998). Interleukin-1beta in synovial fluid from the arthritic temporomandibular joint and its relation to pain, mobility, and anterior open bite. *J Oral Maxillofac Surg*, 56(9), 1059-1065; discussion 1066. doi:10.1016/s0278-2391(98)90256-7
- Anderson, G. C., Gonzalez, Y. M., Ohrbach, R., Truelove, E. L., Sommers, E., Look, J. O., & Schiffman, E. L. (2010). The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. VI: future directions. *Journal of orofacial pain*, 24(1), 79-88.
- Arend, W. P., & Dayer, J. M. (1990). Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 33(3), 305-315. doi:10.1002/art.1780330302

- Attur, M. G., Dave, M., Akamatsu, M., Katoh, M., & Amin, A. R. (2002). Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. *Osteoarthritis Cartilage*, 10(1), 1-4. doi:10.1053/joca.2001.0488
- Barghan, S., Tetradis, S., & Mallya, S. (2012). Application of cone beam computed tomography for assessment of the temporomandibular joints. *Aust Dent J*, 57 Suppl 1, 109-118. doi:10.1111/j.1834-7819.2011.01663.x
- Billinghamst, R. C., Dahlberg, L., Ionescu, M., Reiner, A., Bourne, R., Rorabeck, C., . . . Poole, A. R. (1997). Enhanced cleavage of type II collagen by collagenases in osteoarthritic articular cartilage. *J Clin Invest*, 99(7), 1534-1545. doi:10.1172/jci119316
- Birkedal-Hansen, H., Moore, W. G., Bodden, M. K., Windsor, L. J., Birkedal-Hansen, B., DeCarlo, A., & Engler, J. A. (1993). Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med*, 4(2), 197-250. doi:10.1177/10454411930040020401
- Bonnet, C. S., & Walsh, D. A. (2005). Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*, 44(1), 7-16. doi:10.1093/rheumatology/keh344
- Brandt, K. D., Fife, R. S., Braunstein, E. M., & Katz, B. (1991). Radiographic grading of the severity of knee osteoarthritis: relation of the Kellgren and Lawrence grade to a grade based on joint space narrowing, and correlation with arthroscopic evidence of articular cartilage degeneration. *Arthritis Rheum*, 34(11), 1381-1386. doi:10.1002/art.1780341106
- Broxmeyer, H. E. (1996). Is interleukin 17, an inducible cytokine that stimulates production of other cytokines, merely a redundant player in a sea of other biomolecules? *J Exp Med*, 183(6), 2411-2415. doi:10.1084/jem.183.6.2411
- Buckland-Wright, C. (2004). Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography. *Osteoarthritis Cartilage*, 12 Suppl A, S10-19. doi:10.1016/j.joca.2003.09.007

- Bullough, P. G. (2004). The role of joint architecture in the etiology of arthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 12 Suppl A, S2-9. doi:10.1016/j.joca.2003.09.010
- Burr, D. B. (2004). Anatomy and physiology of the mineralized tissues: role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 12 Suppl A, S20-30. doi:10.1016/j.joca.2003.09.016
- Burr, D. B., & Schaffler, M. B. (1997). The involvement of subchondral mineralized tissues in osteoarthritis: quantitative microscopic evidence. *Microsc Res Tech*, 37(4), 343-357. doi:10.1002/(sici)1097-0029(19970515)37:4<343::Aid-jemt9>3.0.Co;2-I
- Chabaud, M., Lubberts, E., Joosten, L., van Den Berg, W., & Miossec, P. (2001). IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 3(3), 168-177. doi:10.1186/ar294
- Charni-Ben Tabassi, N., & Garnerio, P. (2007). Monitoring cartilage turnover. *Curr Rheumatol Rep*, 9(1), 16-24. doi:10.1007/s11926-007-0017-y
- Cohnen, M., Kemper, J., Mobes, O., Pawelzik, J., & Modder, U. (2002). Radiation dose in dental radiology. *Eur Radiol*, 12(3), 634-637. doi:10.1007/s003300100928
- Comert Kilic, S., Kilic, N., & Sumbullu, M. A. (2015). Temporomandibular joint osteoarthritis: cone beam computed tomography findings, clinical features, and correlations. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44(10), 1268-1274. doi:10.1016/j.ijom.2015.06.023
- Dayer, J. M. (1991). Chronic inflammatory joint diseases: natural inhibitors of interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha. *J Rheumatol Suppl*, 27, 71-75.
- de Bont, L. G., Boering, G., Havinga, P., & Liem, R. S. (1984). Spatial arrangement of collagen fibrils in the articular cartilage of the mandibular condyle: a light microscopic and scanning electron microscopic study. *J Oral Maxillofac Surg*, 42(5), 306-313. doi:10.1016/0278-2391(84)90110-1

- de Bont, L. G., & Stegenga, B. (1993). Pathology of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthritis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 22(2), 71-74. doi:10.1016/s0901-5027(05)80805-7
- de Lange-Brokaar, B. J., Ioan-Facsinay, A., van Osch, G. J., Zuurmond, A. M., Schoones, J., Toes, R. E., . . . Kloppenburg, M. (2012). Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage*, 20(12), 1484-1499. doi:10.1016/j.joca.2012.08.027
- de Leeuw, R., Boering, G., van der Kuijl, B., & Stegenga, B. (1996). Hard and soft tissue imaging of the temporomandibular joint 30 years after diagnosis of osteoarthritis and internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg*, 54(11), 1270-1280; discussion 1280-1271. doi:10.1016/s0278-2391(96)90480-2
- Dworkin, S. F., & LeResche, L. (1992). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord*, 6(4), 301-355.
- Egloff, C., Hugle, T., & Valderrabano, V. (2012). Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly*, 142, w13583. doi:10.4414/smw.2012.13583
- Emshoff, R., Puffer, P., Rudisch, A., & Gassner, R. (2000). Temporomandibular joint pain: relationship to internal derangement type, osteoarthritis, and synovial fluid mediator level of tumor necrosis factor-alpha. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 90(4), 442-449. doi:10.1067/moe.2000.108801
- Fang, P. K., Ma, X. C., Ma, D. L., & Fu, K. Y. (1999). Determination of interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-10, and transforming growth factor-beta1 in synovial fluid aspirates of patients with temporomandibular disorders. *J Oral Maxillofac Surg*, 57(8), 922-928; discussion 928-929. doi:10.1016/s0278-2391(99)90009-5
- Feldmann, M., Brennan, F. M., & Maini, R. N. (1996). Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*, 14, 397-440. doi:10.1146/annurev.immunol.14.1.397

- Fossiez, F., Djossou, O., Chomarat, P., Flores-Romo, L., Ait-Yahia, S., Maat, C., . . . Lebecque, S. (1996). T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*, 183(6), 2593-2603. doi:10.1084/jem.183.6.2593
- Fu, K., Ma, X., Zhang, Z., & Chen, W. (1995). Tumor necrosis factor in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *J Oral Maxillofac Surg*, 53(4), 424-426. doi:10.1016/0278-2391(95)90717-3
- Gepstein, A., Arbel, G., Blumenfeld, I., Peled, M., & Livne, E. (2003). Association of metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, and proteoglycans with development, aging, and osteoarthritis processes in mouse temporomandibular joint. *Histochem Cell Biol*, 120(1), 23-32. doi:10.1007/s00418-003-0544-1
- Goldberg, M., Nativ, O., Luknar-Gabor, N., Agar, G., Beer, Y., & Katz, Y. (2009). Synergism between tumor necrosis factor alpha and interleukin-17 to induce IL-23 p19 expression in fibroblast-like synoviocytes. *Mol Immunol*, 46(8-9), 1854-1859. doi:10.1016/j.molimm.2009.01.004
- Goldring, M. B. (2000). Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep*, 2(6), 459-465. doi:10.1007/s11926-000-0021-y
- Goldring, M. B., & Goldring, S. R. (2010). Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci*, 1192, 230-237. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05240.x
- Goldring, M. B., & Marcu, K. B. (2009). Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*, 11(3), 224. doi:10.1186/ar2592
- Goldring, M. B., Otero, M., Tsuchimochi, K., Ijiri, K., & Li, Y. (2008). Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism. *Ann Rheum Dis*, 67 Suppl 3, iii75-82. doi:10.1136/ard.2008.098764

Gonzalez, Y. M., Schiffman, E., Gordon, S. M., Seago, B., Truelove, E. L., Slade, G., & Ohrbach, R. (2011). Development of a brief and effective temporomandibular disorder pain screening questionnaire: reliability and validity. *J Am Dent Assoc*, *142*(10), 1183-1191.
doi:10.14219/jada.archive.2011.0088

Graff-Radford, S. B. (2007). Temporomandibular disorders and headache. *Dent Clin North Am*, *51*(1), 129-144, vi-vii.
doi:10.1016/j.cden.2006.09.005

Griffiths, R. H. (1983). Report of the president's conference on the examination, diagnosis, and management of temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc*, *106*(1), 75-77.
doi:10.14219/jada.archive.1983.0020

Guerne, P. A., Zuraw, B. L., Vaughan, J. H., Carson, D. A., & Lotz, M. (1989). Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis. *J Clin Invest*, *83*(2), 585-592.
doi:10.1172/jci113921

Happel, K. I., Zheng, M., Young, E., Quinton, L. J., Lockhart, E., Ramsay, A. J., . . . Kolls, J. K. (2003). Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Immunol*, *170*(9), 4432-4436.
doi:10.4049/jimmunol.170.9.4432

Haraldson, T., Jonsson, R., & Tarkowski, A. (1988). Spontaneous temporomandibular joint arthropathy in MRL-lpr/lpr mice. *J Oral Pathol*, *17*(8), 386-389. doi:10.1111/j.1600-0714.1988.tb01302.x

Haseeb, A., & Haqqi, T. M. (2013). Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clin Immunol*, *146*(3), 185-196. doi:10.1016/j.clim.2012.12.011

Hayakawa, T. (1991). [TIMP family--their structures and functions]. *Seikagaku*, *63*(7), 523-528.

- Haywood, L., McWilliams, D. F., Pearson, C. I., Gill, S. E., Ganesan, A., Wilson, D., & Walsh, D. A. (2003). Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, *48*(8), 2173-2177. doi:10.1002/art.11094
- Hess, D. R. (2004). How to write an effective discussion. *Respir Care*, *49*(10), 1238-1241.
- Hirano, T., Matsuda, T., Turner, M., Miyasaka, N., Buchan, G., Tang, B., . . . et al. (1988). Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*, *18*(11), 1797-1801. doi:10.1002/eji.1830181122
- Holmlund, A., Ekblom, A., Hansson, P., Lind, J., Lundeberg, T., & Theodorsson, E. (1991). Concentrations of neuropeptides substance P, neurokinin A, calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in synovial fluid of the human temporomandibular joint. A correlation with symptoms, signs and arthroscopic findings. *Int J Oral Maxillofac Surg*, *20*(4), 228-231. doi:10.1016/s0901-5027(05)80181-x
- Holmlund, A. B., Gynther, G., & Reinholt, F. P. (1992). Rheumatoid arthritis and disk derangement of the temporomandibular joint. A comparative arthroscopic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, *73*(3), 273-277. doi:10.1016/0030-4220(92)90119-b
- Honda, K., Larheim, T. A., Maruhashi, K., Matsumoto, K., & Iwai, K. (2006). Osseous abnormalities of the mandibular condyle: diagnostic reliability of cone beam computed tomography compared with helical computed tomography based on an autopsy material. *Dentomaxillofac Radiol*, *35*(3), 152-157. doi:10.1259/dmfr/15831361
- Honey, O. B., Scarfe, W. C., Hilgers, M. J., Klueber, K., Silveira, A. M., Haskell, B. S., & Farman, A. G. (2007). Accuracy of cone-beam computed tomography imaging of the temporomandibular joint: comparisons with panoramic radiology and linear tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, *132*(4), 429-438. doi:10.1016/j.ajodo.2005.10.032

- Horai, R., Saijo, S., Tanioka, H., Nakae, S., Sudo, K., Okahara, A., . . . Iwakura, Y. (2000). Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. *J Exp Med*, *191*(2), 313-320. doi:10.1084/jem.191.2.313
- Hugle, T., & Geurts, J. (2017). What drives osteoarthritis?-synovial versus subchondral bone pathology. *Rheumatology (Oxford)*, *56*(9), 1461-1471. doi:10.1093/rheumatology/kew389
- Hwang, I. Y., Youm, Y. S., Cho, S. D., Choi, S. W., Bae, M. H., Park, S. J., & Kim, H. W. (2018). Synovial fluid levels of TWEAK and matrix metalloproteinase 1 in patients with osteoarthritis, and associations with disease severity. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, *26*(1), 2309499018760112. doi:10.1177/2309499018760112
- Israel, H. A., Diamond, B., Saed-Nejad, F., & Ratcliffe, A. (1998). Osteoarthritis and synovitis as major pathoses of the temporomandibular joint: comparison of clinical diagnosis with arthroscopic morphology. *J Oral Maxillofac Surg*, *56*(9), 1023-1027; discussion 1028. doi:10.1016/s0278-2391(98)90246-4
- Israel, H. A., Langevin, C. J., Singer, M. D., & Behrman, D. A. (2006). The relationship between temporomandibular joint synovitis and adhesions: pathogenic mechanisms and clinical implications for surgical management. *J Oral Maxillofac Surg*, *64*(7), 1066-1074. doi:10.1016/j.joms.2006.03.012
- Jovanovic, D. V., Di Battista, J. A., Martel-Pelletier, J., Jolicoeur, F. C., He, Y., Zhang, M., . . . Pelletier, J. P. (1998). IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J Immunol*, *160*(7), 3513-3521.
- Jovanovic, D. V., Martel-Pelletier, J., Di Battista, J. A., Mineau, F., Jolicoeur, F. C., Benderdour, M., & Pelletier, J. P. (2000). Stimulation of 92-kd gelatinase (matrix metalloproteinase 9) production by interleukin-17 in human monocyte/macrophages: a possible role in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, *43*(5), 1134-1144. doi:10.1002/1529-0131(200005)43:5<1134::Aid-anr24>3.0.Co;2-#

Kacena, M. A., Merrel, G. A., Konda, S. R., Wilson, K. M., Xi, Y., & Horowitz, M. C. (2001). Inflammation and bony changes at the temporomandibular joint. *Cells Tissues Organs*, 169(3), 257-264. doi:10.1159/000047889

Kamekura, S., Hoshi, K., Shimoaka, T., Chung, U., Chikuda, H., Yamada, T., . . . Kawaguchi, H. (2005). Osteoarthritis development in novel experimental mouse models induced by knee joint instability. *Osteoarthritis Cartilage*, 13(7), 632-641. doi:10.1016/j.joca.2005.03.004

Kaneyama, K., Segami, N., Nishimura, M., Sato, J., Fujimura, K., & Yoshimura, H. (2004). The ideal lavage volume for removing bradykinin, interleukin-6, and protein from the temporomandibular joint by arthrocentesis. *J Oral Maxillofac Surg*, 62(6), 657-661. doi:10.1016/j.joms.2003.08.031

Kaneyama, K., Segami, N., Nishimura, M., Suzuki, T., & Sato, J. (2002). Importance of proinflammatory cytokines in synovial fluid from 121 joints with temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 40(5), 418-423.

Kaneyama, K., Segami, N., Sun, W., Sato, J., & Fujimura, K. (2005). Analysis of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-1beta, soluble tumor necrosis factor receptors I and II, interleukin-6 soluble receptor, interleukin-1 soluble receptor type II, interleukin-1 receptor antagonist, and protein in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 99(3), 276-284. doi:10.1016/j.tripleo.2004.06.074

Kardel, R., Ulfgren, A. K., Reinholt, F., Hamada, Y., & Holmlund, A. (2006). Inflammatory cell and cytokine patterns in patients with chronic polyarthritis and temporomandibular joint involvement. *Acta Odontol Scand*, 64(4), 221-226. doi:10.1080/00016350600573183

Kastelein, R. A., Hunter, C. A., & Cua, D. J. (2007). Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol*, 25, 221-242. doi:10.1146/annurev.immunol.22.012703.104758

- Kellesarian, S. V., Al-Kheraif, A. A., Vohra, F., Ghanem, A., Malmstrom, H., Romanos, G. E., & Javed, F. (2016). Cytokine profile in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Cytokine*, *77*, 98-106. doi:10.1016/j.cyto.2015.11.005
- Knauper, V., Cowell, S., Smith, B., Lopez-Otin, C., O'Shea, M., Morris, H., . . . Murphy, G. (1997). The role of the C-terminal domain of human collagenase-3 (MMP-13) in the activation of procollagenase-3, substrate specificity, and tissue inhibitor of metalloproteinase interaction. *J Biol Chem*, *272*(12), 7608-7616. doi:10.1074/jbc.272.12.7608
- Knauper, V., Lopez-Otin, C., Smith, B., Knight, G., & Murphy, G. (1996). Biochemical characterization of human collagenase-3. *J Biol Chem*, *271*(3), 1544-1550. doi:10.1074/jbc.271.3.1544
- Koch, A. E., Kunkel, S. L., Burrows, J. C., Evanoff, H. L., Haines, G. K., Pope, R. M., & Strieter, R. M. (1991). Synovial tissue macrophage as a source of the chemotactic cytokine IL-8. *J Immunol*, *147*(7), 2187-2195.
- Konttinen, Y. T., Ainola, M., Valleala, H., Ma, J., Ida, H., Mandelin, J., . . . Takagi, M. (1999). Analysis of 16 different matrix metalloproteinases (MMP-1 to MMP-20) in the synovial membrane: different profiles in trauma and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, *58*(11), 691-697. doi:10.1136/ard.58.11.691
- Kopp, S. (1998). The influence of neuropeptides, serotonin, and interleukin 1beta on temporomandibular joint pain and inflammation. *J Oral Maxillofac Surg*, *56*(2), 189-191. doi:10.1016/s0278-2391(98)90867-9
- Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2009). IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*, *27*, 485-517. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132710
- Kornaat, P. R., Bloem, J. L., Ceulemans, R. Y., Riyazi, N., Rosendaal, F. R., Nelissen, R. G., . . . Kloppenburg, M. (2006). Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology*, *239*(3), 811-817. doi:10.1148/radiol.2393050253

- Kotake, S., Udagawa, N., Takahashi, N., Matsuzaki, K., Itoh, K., Ishiyama, S., . . . Suda, T. (1999). IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*, *103*(9), 1345-1352. doi:10.1172/jci5703
- Kubota, E., Imamura, H., Kubota, T., Shibata, T., & Murakami, K. (1997). Interleukin 1 beta and stromelysin (MMP3) activity of synovial fluid as possible markers of osteoarthritis in the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg*, *55*(1), 20-27; discussion 27-28. doi:10.1016/s0278-2391(97)90438-9
- Kubota, E., Kubota, T., Matsumoto, J., Shibata, T., & Murakami, K. I. (1998). Synovial fluid cytokines and proteinases as markers of temporomandibular joint disease. *J Oral Maxillofac Surg*, *56*(2), 192-198. doi:10.1016/s0278-2391(98)90868-0
- Kurth, I., Horsten, U., Pflanz, S., Dahmen, H., Kuster, A., Grotzinger, J., . . . Muller-Newen, G. (1999). Activation of the signal transducer glycoprotein 130 by both IL-6 and IL-11 requires two distinct binding epitopes. *J Immunol*, *162*(3), 1480-1487.
- Kurz, B., Lemke, A. K., Fay, J., Pufe, T., Grodzinsky, A. J., & Schunke, M. (2005). Pathomechanisms of cartilage destruction by mechanical injury. *Ann Anat*, *187*(5-6), 473-485. doi:10.1016/j.aanat.2005.07.003
- Larsen, C. G., Anderson, A. O., Appella, E., Oppenheim, J. J., & Matsushima, K. (1989). The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science*, *243*(4897), 1464-1466. doi:10.1126/science.2648569
- Lascaia, C. A., Panella, J., & Marques, M. M. (2004). Analysis of the accuracy of linear measurements obtained by cone beam computed tomography (CBCT-NewTom). *Dentomaxillofac Radiol*, *33*(5), 291-294. doi:10.1259/dmfr/25500850
- Laskin, D. M. (2009). Arthrocentesis for the treatment of internal derangements of the temporomandibular joint. *Alpha Omegan*, *102*(2), 46-50. doi:10.1016/j.aodf.2009.04.008

- Laskin DM, G. W., Gale E, Rugh, J, Neff, P, Alling C, et al., editors. (1982, 1983). *The President's Conference on the Examination, Diagnosis, and Management of Temporomandibular Disorders : convened by Robert H. Griffiths, president (1982) American Dental Association, in Chicago, June 1-4, 1982*, Chicago, Ill. (211 E. Chicago Ave., Chicago 60611).
- Lee, J. K., Cho, Y. S., & Song, S. I. (2010). Relationship of synovial tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 to temporomandibular disorder. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(5), 1064-1068. doi:10.1016/j.joms.2009.08.007
- LeGrand, A., Fermor, B., Fink, C., Pisetsky, D. S., Weinberg, J. B., Vail, T. P., & Guilak, F. (2001). Interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-17 synergistically up-regulate nitric oxide and prostaglandin E2 production in explants of human osteoarthritic knee menisci. *Arthritis Rheum*, 44(9), 2078-2083. doi:10.1002/1529-0131(200109)44:9<2078::Aid-art358>3.0.Co;2-j
- Leibur, E., Jagur, O., & Voog-Oras, U. (2015). Temporomandibular joint arthrocentesis for the treatment of osteoarthritis. *Stomatologija*, 17(4), 113-117.
- Li, B., Marshall, D., Roe, M., & Aspden, R. M. (1999). The electron microscope appearance of the subchondral bone plate in the human femoral head in osteoarthritis and osteoporosis. *J Anat*, 195 (Pt 1), 101-110. doi:10.1046/j.1469-7580.1999.19510101.x
- Li, H., Wang, D., Yuan, Y., & Min, J. (2017). New insights on the MMP-13 regulatory network in the pathogenesis of early osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 19(1), 248. doi:10.1186/s13075-017-1454-2
- Li, L., & Li, H. (2013). Role of microRNA-mediated MMP regulation in the treatment and diagnosis of malignant tumors. *Cancer biology & therapy*, 14(9), 796-805. doi:10.4161/cbt.25936
- Li, X., Kim, K. W., Cho, M. L., Ju, J. H., Kang, C. M., Oh, H. J., . . . Kim, H. Y. (2010). IL-23 induces receptor activator of NF-kappaB ligand expression in fibroblast-like synoviocytes via STAT3 and NF-kappaB signal pathways. *Immunol Lett*, 127(2), 100-107.

doi:10.1016/j.imlet.2009.10.012

List, T., & Axelsson, S. (2010). Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses. *J Oral Rehabil*, 37(6), 430-451. doi:10.1111/j.1365-2842.2010.02089.x

Little, C. B., Barai, A., Burkhardt, D., Smith, S. M., Fosang, A. J., Werb, Z., . . . Thompson, E. W. (2009). Matrix metalloproteinase 13-deficient mice are resistant to osteoarthritic cartilage erosion but not chondrocyte hypertrophy or osteophyte development. *Arthritis Rheum*, 60(12), 3723-3733. doi:10.1002/art.25002

Loeser, R. F. (2006). Molecular mechanisms of cartilage destruction: mechanics, inflammatory mediators, and aging collide. *Arthritis and rheumatism*, 54(5), 1357-1360. doi:10.1002/art.21813

Loeser, R. F., Goldring, S. R., Scanzello, C. R., & Goldring, M. B. (2012). Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*, 64(6), 1697-1707. doi:10.1002/art.34453

Lotz, M., Terkeltaub, R., & Villiger, P. M. (1992). Cartilage and joint inflammation. Regulation of IL-8 expression by human articular chondrocytes. *J Immunol*, 148(2), 466-473.

Ludlow, J. B., Davies, K. L., & Tyndall, D. A. (1995). Temporomandibular joint imaging: a comparative study of diagnostic accuracy for the detection of bone change with biplanar multidirectional tomography and panoramic images. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 80(6), 735-743. doi:10.1016/s1079-2104(05)80259-8

Luo, S., Deng, M., Long, X., Li, J., Xu, L., & Fang, W. (2015). Association between polymorphism of MMP-1 promoter and the susceptibility to anterior disc displacement and temporomandibular joint osteoarthritis. *Arch Oral Biol*, 60(11), 1675-1680. doi:10.1016/j.archoralbio.2015.08.001

Manfredini, D., Chiappe, G., & Bosco, M. (2006). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD) axis I diagnoses in an Italian patient population. *J Oral Rehabil*, 33(8), 551-558. doi:10.1111/j.1365-2842.2006.01600.x

- Manziona, J. V., Katzberg, R. W., Brodsky, G. L., Seltzer, S. E., & Mellins, H. Z. (1984). Internal derangements of the temporomandibular joint: diagnosis by direct sagittal computed tomography. *Radiology*, *150*(1), 111-115. doi:10.1148/radiology.150.1.6689751
- Matyas, J. R., Atley, L., Ionescu, M., Eyre, D. R., & Poole, A. R. (2004). Analysis of cartilage biomarkers in the early phases of canine experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, *50*(2), 543-552. doi:10.1002/art.20027
- Mercuri, L. G. (2008). Osteoarthritis, osteoarthrosis, and idiopathic condylar resorption. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, *20*(2), 169-183, v-vi. doi:10.1016/j.coms.2007.12.007
- Milam, S. B. (2003). Pathophysiology and epidemiology of TMJ. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, *3*(4), 382-390; discussion 406-387.
- Milam, S. B., Zardeneta, G., & Schmitz, J. P. (1998). Oxidative stress and degenerative temporomandibular joint disease: a proposed hypothesis. *J Oral Maxillofac Surg*, *56*(2), 214-223. doi:10.1016/s0278-2391(98)90872-2
- Mitchell, P. G., Magna, H. A., Reeves, L. M., Lopresti-Morrow, L. L., Yocum, S. A., Rosner, P. J., . . . Hambor, J. E. (1996). Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage. *The Journal of clinical investigation*, *97*(3), 761-768. doi:10.1172/JCI118475
- Miyamoto, K., Ishimaru, J., Kurita, K., & Goss, A. N. (2002). Synovial matrix metalloproteinase-2 in different stages of sheep temporomandibular joint osteoarthrosis. *J Oral Maxillofac Surg*, *60*(1), 66-72. doi:10.1053/joms.2002.29077
- Mozzo, P., Procacci, C., Tacconi, A., Martini, P. T., & Andreis, I. A. (1998). A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone-beam technique: preliminary results. *Eur Radiol*, *8*(9), 1558-1564. doi:10.1007/s003300050586

- Murakami, K., Segami, N., Fujimura, K., & Iizuka, T. (1991). Correlation between pain and synovitis in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg*, *49*(11), 1159-1161; discussion 1162. doi:10.1016/0278-2391(91)90407-d
- Murphy, C. A., Langrish, C. L., Chen, Y., Blumenschein, W., McClanahan, T., Kastelein, R. A., . . . Cua, D. J. (2003). Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med*, *198*(12), 1951-1957. doi:10.1084/jem.20030896
- Murphy, G., & Nagase, H. (2008). Reappraising metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: destruction or repair? *Nat Clin Pract Rheumatol*, *4*(3), 128-135. doi:10.1038/ncprheum0727
- Nishimura, M., Segami, N., Kaneyama, K., Suzuki, T., & Miyamaru, M. (2002). Proinflammatory cytokines and arthroscopic findings of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg*, *40*(1), 68-71. doi:10.1054/bjom.2001.0742
- Nitzan, D. W. (2006). Arthrocentesis--incentives for using this minimally invasive approach for temporomandibular disorders. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, *18*(3), 311-328, vi. doi:10.1016/j.coms.2006.03.005
- Nitzan, D. W., Dolwick, M. F., & Martinez, G. A. (1991). Temporomandibular joint arthrocentesis: a simplified treatment for severe, limited mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg*, *49*(11), 1163-1167; discussion 1168-1170. doi:10.1016/0278-2391(91)90409-f
- Nitzan, D. W., & Price, A. (2001). The use of arthrocentesis for the treatment of osteoarthritic temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg*, *59*(10), 1154-1159; discussion 1160. doi:10.1053/joms.2001.26716
- Nugent, M. (2016). MicroRNAs: exploring new horizons in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, *24*(4), 573-580. doi:10.1016/j.joca.2015.10.018

Oehler, S., Neureiter, D., Meyer-Scholten, C., & Aigner, T. (2002). Subtyping of osteoarthritic synoviopathy. *Clin Exp Rheumatol*, 20(5), 633-640.

Okada, Y., Nagase, H., & Harris, E. D., Jr. (1986). A metalloproteinase from human rheumatoid synovial fibroblasts that digests connective tissue matrix components. Purification and characterization. *J Biol Chem*, 261(30), 14245-14255.

Okamoto, H., Hoshi, D., Kiire, A., Yamanaka, H., & Kamatani, N. (2008). Molecular targets of rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 7(1), 53-66. doi:10.2174/187152808784165199

Onishi, M. (1975). [Arthroscopy of the temporomandibular joint (author's transl)]. *Kokubyo Gakkai Zasshi*, 42(2), 207-213.

Palconet, G., Ludlow, J. B., Tyndall, D. A., & Lim, P. F. (2012). Correlating cone beam CT results with temporomandibular joint pain of osteoarthritic origin. *Dentomaxillofac Radiol*, 41(2), 126-130. doi:10.1259/dmfr/60489374

Pritzker, K. P., Gay, S., Jimenez, S. A., Ostergaard, K., Pelletier, J. P., Revell, P. A., . . . van den Berg, W. B. (2006). Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage*, 14(1), 13-29. doi:10.1016/j.joca.2005.07.014

Pufe, T., Petersen, W., Tillmann, B., & Mentlein, R. (2001). The splice variants VEGF121 and VEGF189 of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor are expressed in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*, 44(5), 1082-1088. doi:10.1002/1529-0131(200105)44:5<1082::Aid-anr188>3.0.Co;2-x

Rando, C., & Waldron, T. (2012). TMJ osteoarthritis: a new approach to diagnosis. *Am J Phys Anthropol*, 148(1), 45-53. doi:10.1002/ajpa.22039

Ratcliffe, A., Israel, H. A., Saed-Nejad, F., & Diamond, B. (1998). Proteoglycans in the synovial fluid of the temporomandibular joint as an indicator of changes in cartilage metabolism during primary and secondary osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg*, 56(2), 204-208.

doi:10.1016/s0278-2391(98)90870-9

Rifas, L., & Avioli, L. V. (1999). A novel T cell cytokine stimulates interleukin-6 in human osteoblastic cells. *J Bone Miner Res*, *14*(7), 1096-1103. doi:10.1359/jbmr.1999.14.7.1096

Saari, H. (1991). Oxygen derived free radicals and synovial fluid hyaluronate. *Ann Rheum Dis*, *50*(6), 389-392. doi:10.1136/ard.50.6.389

Sandler, N. A., Buckley, M. J., Cillo, J. E., & Braun, T. W. (1998). Correlation of inflammatory cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg*, *56*(5), 534-543; discussion 543-534. doi:10.1016/s0278-2391(98)90446-3

Sato, T., Konomi, K., Yamasaki, S., Aratani, S., Tsuchimochi, K., Yokouchi, M., . . . Nakajima, T. (2006). Comparative analysis of gene expression profiles in intact and damaged regions of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*, *54*(3), 808-817. doi:10.1002/art.21638

Scanzello, C. R., & Goldring, S. R. (2012). The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*, *51*(2), 249-257. doi:10.1016/j.bone.2012.02.012

Schiffman, E., & Ohrbach, R. (2016). Executive summary of the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders for clinical and research applications. *J Am Dent Assoc*, *147*(6), 438-445. doi:10.1016/j.adaj.2016.01.007

Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G., Goulet, J. P., . . . Orofacial Pain Special Interest Group, I. A. f. t. S. o. P. (2014). Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group dagger. *J Oral Facial Pain Headache*, *28*(1), 6-27. doi:10.11607/jop.1151

Schiffman, E. L., Ohrbach, R., Truelove, E. L., Tai, F., Anderson, G. C., Pan, W., . . . Look, J. O. (2010). The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. V: methods used to establish and validate revised Axis I diagnostic algorithms. *J Orofac Pain*, *24*(1), 63-78.

Scrivani, S. J., Keith, D. A., & Kaban, L. B. (2008). Temporomandibular disorders. *N Engl J Med*, *359*(25), 2693-2705.
doi:10.1056/NEJMra0802472

Segami, N., Miyamaru, M., Nishimura, M., Suzuki, T., Kaneyama, K., & Murakami, K. (2002). Does joint effusion on T2 magnetic resonance images reflect synovitis? Part 2. Comparison of concentration levels of proinflammatory cytokines and total protein in synovial fluid of the temporomandibular joint with internal derangements and osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, *94*(4), 515-521. doi:10.1067/moe.2002.126697

Shafer, D. M., Assael, L., White, L. B., & Rossomando, E. F. (1994). Tumor necrosis factor-alpha as a biochemical marker of pain and outcome in temporomandibular joints with internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg*, *52*(8), 786-791; discussion 791-782.
doi:10.1016/0278-2391(94)90217-8

Shinoda, C., & Takaku, S. (2000). Interleukin-1 beta, interleukin-6, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the synovial fluid of the temporomandibular joint with respect to cartilage destruction. *Oral Dis*, *6*(6), 383-390. doi:10.1111/j.1601-0825.2000.tb00131.x

Smith, M. D., Triantafillou, S., Parker, A., Youssef, P. P., & Coleman, M. (1997). Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol*, *24*(2), 365-371.

Srinivas, R., Sorsa, T., Tjaderhane, L., Niemi, E., Raustia, A., Pernu, H., . . . Salo, T. (2001). Matrix metalloproteinases in mild and severe temporomandibular joint internal derangement synovial fluid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, *91*(5), 517-525.
doi:10.1067/moe.2001.115136

- Steenks, M. H., Turp, J. C., & de Wijer, A. (2018). Authors' Response to Critical Commentaries: Reliability and Validity of the DC/TMD Axis I. *J Oral Facial Pain Headache*, 32(1), 27-28. doi:10.11607/ofph.2018.1.ar
- Stegenga, B., de Bont, L. G., Boering, G., & van Willigen, J. D. (1991). Tissue responses to degenerative changes in the temporomandibular joint: a review. *J Oral Maxillofac Surg*, 49(10), 1079-1088. doi:10.1016/0278-2391(91)90143-a
- Stegenga, B., de Bont, L. G. M., & Boering, G. (1989). Osteoarthritis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction: A unifying concept. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(3), 249-256. doi:10.1016/0278-2391(89)90227-9
- Takahashi, T., Kondoh, T., Fukuda, M., Yamazaki, Y., Toyosaki, T., & Suzuki, R. (1998). Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 85(2), 135-141. doi:10.1016/s1079-2104(98)90415-2
- Tanaka, A., Kawashiri, S., Kumagai, S., Takatsuka, S., Narinobou, M., Nakagawa, K., & Tanaka, S. (2000). Expression of matrix metalloproteinase-2 in osteoarthritic fibrocartilage from human mandibular condyle. *J Oral Pathol Med*, 29(7), 314-320. doi:10.1034/j.1600-0714.2000.290705.x
- Tanaka, E., Detamore, M. S., & Mercuri, L. G. (2008). Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *Journal of dental research*, 87(4), 296-307. doi:10.1177/154405910808700406
- Tiilikainen, P., Pirttiniemi, P., Kainulainen, T., Pernu, H., & Raustia, A. (2005). MMP-3 and -8 expression is found in the condylar surface of temporomandibular joints with internal derangement. *J Oral Pathol Med*, 34(1), 39-45. doi:10.1111/j.1600-0714.2004.00262.x
- Tokuda, H., Kozawa, O., & Uematsu, T. (2002). Interleukin (IL)-17 enhances prostaglandin F(2 alpha)-stimulated IL-6 synthesis in osteoblasts. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 66(4), 427-433. doi:10.1054/plf.2002.0369

- Tomida, M., Ishimaru, J. I., Murayama, K., Kajimoto, T., Kurachi, M., Era, S., & Shibata, T. (2004). Intra-articular oxidative state correlated with the pathogenesis of disorders of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg*, *42*(5), 405-409. doi:10.1016/j.bjoms.2004.06.003
- Tozoglu, S., Al-Belasy, F. A., & Dolwick, M. F. (2011). A review of techniques of lysis and lavage of the TMJ. *Br J Oral Maxillofac Surg*, *49*(4), 302-309. doi:10.1016/j.bjoms.2010.03.008
- Truelove, E., Pan, W., Look, J. O., Mancl, L. A., Ohrbach, R. K., Velly, A. M., . . . Shiffman, E. L. (2010). The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. III: validity of Axis I diagnoses. *J Orofac Pain*, *24*(1), 35-47.
- Tsiklakis, K., Syriopoulos, K., & Stamatakis, H. C. (2004). Radiographic examination of the temporomandibular joint using cone beam computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol*, *33*(3), 196-201. doi:10.1259/dmfr/27403192
- Tvrdy, P., Heinz, P., & Pink, R. (2015). Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, *159*(1), 31-34. doi:10.5507/bp.2013.026
- van Leeuwen, M. A., Westra, J., Limburg, P. C., van Riel, P. L., & van Rijswijk, M. H. (1995). Interleukin-6 in relation to other proinflammatory cytokines, chemotactic activity and neutrophil activation in rheumatoid synovial fluid. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *54*(1), 33. doi:10.1136/ard.54.1.33
- Vernal, R., Velasquez, E., Gamonal, J., Garcia-Sanz, J. A., Silva, A., & Sanz, M. (2008). Expression of proinflammatory cytokines in osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Arch Oral Biol*, *53*(10), 910-915. doi:10.1016/j.archoralbio.2008.04.004
- Vilanova, L. S., Garcia, R. C., List, T., & Alstergren, P. (2015). Diagnostic criteria for temporomandibular disorders: self-instruction or formal training and calibration? *J Headache Pain*, *16*, 505. doi:10.1186/s10194-015-0505-9

- Vincenti, M. P. (2001). The matrix metalloproteinase (MMP) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) genes. Transcriptional and posttranscriptional regulation, signal transduction and cell-type-specific expression. *Methods Mol Biol*, 151, 121-148. doi:10.1385/1-59259-046-2:121
- Vincenti, M. P., & Brinckerhoff, C. E. (2001). Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors. *Arthritis Research & Therapy*, 4(3), 157. doi:10.1186/ar401
- Vos, L. M., Kuijjer, R., Huddleston Slater, J. J., Bulstra, S. K., & Stegenga, B. (2014). Inflammation is more distinct in temporomandibular joint osteoarthritis compared to the knee joint. *J Oral Maxillofac Surg*, 72(1), 35-40. doi:10.1016/j.joms.2013.08.022
- Walsh, D. A. (1999). Angiogenesis and arthritis. *Rheumatology*, 38(2), 103-112. doi:10.1093/rheumatology/38.2.103 %J Rheumatology
- Walsh, D. A., Bonnet, C. S., Turner, E. L., Wilson, D., Situ, M., & McWilliams, D. F. (2007). Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 15(7), 743-751. doi:10.1016/j.joca.2007.01.020
- Welgus, H. G., Jeffrey, J. J., Stricklin, G. P., & Eisen, A. Z. (1982). The gelatinolytic activity of human skin fibroblast collagenase. *J Biol Chem*, 257(19), 11534-11539.
- Westesson, P. L., Katzberg, R. W., Tallents, R. H., Sanchez-Woodworth, R. E., & Svensson, S. A. (1987). CT and MR of the temporomandibular joint: comparison with autopsy specimens. *AJR Am J Roentgenol*, 148(6), 1165-1171. doi:10.2214/ajr.148.6.1165
- Wiberg, B., & Wanman, A. (1998). Signs of osteoarthrosis of the temporomandibular joints in young patients: a clinical and radiographic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 86(2), 158-164. doi:10.1016/s1079-2104(98)90118-4

- Wilson, N. J., Boniface, K., Chan, J. R., McKenzie, B. S., Blumenschein, W. M., Mattson, J. D., . . . de Waal Malefyt, R. (2007). Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*, 8(9), 950-957. doi:10.1038/ni1497
- Woessner, J. F., Jr., & Gunja-Smith, Z. (1991). Role of metalloproteinases in human osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*, 27, 99-101.
- Wu, W., Billingham, R. C., Pidoux, I., Antoniou, J., Zukor, D., Tanzer, M., & Poole, A. R. (2002). Sites of collagenase cleavage and denaturation of type II collagen in aging and osteoarthritic articular cartilage and their relationship to the distribution of matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 13. *Arthritis Rheum*, 46(8), 2087-2094. doi:10.1002/art.10428
- Xu, L., Polur, I., Lim, C., Servais, J. M., Dobeck, J., Li, Y., & Olsen, B. R. (2009). Early-onset osteoarthritis of mouse temporomandibular joint induced by partial discectomy. *Osteoarthritis Cartilage*, 17(7), 917-922. doi:10.1016/j.joca.2009.01.002
- Yoshida, K., Takatsuka, S., Hatada, E., Nakamura, H., Tanaka, A., Ueki, K., . . . Fukuda, R. (2006). Expression of matrix metalloproteinases and aggrecanase in the synovial fluids of patients with symptomatic temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102(1), 22-27. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.013
- Yoshida, K., Takatsuka, S., Tanaka, A., Hatada, E., Nakamura, H., Nakagawa, K., & Okada, Y. (2005). Aggrecanase analysis of synovial fluid of temporomandibular joint disorders. *Oral Dis*, 11(5), 299-302. doi:10.1111/j.1601-0825.2005.01120.x
- Yoshihara, Y., Nakamura, H., Obata, K., Yamada, H., Hayakawa, T., Fujikawa, K., & Okada, Y. (2000). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59(6), 455-461. doi:10.1136/ard.59.6.455
- Zardeneta, G., Milam, S. B., & Schmitz, J. P. (1997). Elution of proteins by continuous temporomandibular joint arthrocentesis. *J Oral Maxillofac Surg*, 55(7), 709-716; discussion 716-707.

ANEXOS

ANEXO 1 – CONSENTIMIENTO INFORMADO

Walter Díaz

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ARTROCENESIS

Este formulario de consentimiento informado se dirige a hombres y mujeres que se les invita a participar en la Investigación "*Relación entre niveles de marcadores biológicos proinflamatorios en líquido sinovial y características clínicas e imagenológicas de articulaciones temporomandibulares afectadas con osteoartritis y desplazamiento discal*".

Investigador Principal: Walter Díaz

Organización: Facultad de Odontología de la Universidad de Chile

Nombre de la Propuesta: Relación entre niveles de marcadores biológicos proinflamatorios en líquido sinovial y características clínicas e imagenológicas de articulaciones temporomandibulares afectadas con osteoartritis y desplazamiento discal.

Este Documento de Consentimiento Informado tiene dos partes:

- Información (proporciona información sobre el estudio)
- Formulario de Consentimiento (para firmar si está de acuerdo en participar) Se le dará una copia del Documento completo de Consentimiento Informado

PARTE I: Información Introducción

Somos estudiantes de la facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Estamos investigando sobre la Osteoartritis de la Articulación Temporomandibular, que es muy común en este país y el mundo, sobre todo en mujeres. Le voy a dar información e invitarle a participar de esta investigación. No tiene que decidir hoy si participar o no en esta investigación. Antes de decidirse, puede hablar con alguien que se sienta cómodo sobre la investigación.

Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor, me para según le informo para darme tiempo a explicarle. Si tiene preguntas más tarde, puede preguntarme a mí, al doctor que investiga o a miembros del equipo.

Propósito

La osteoartritis (OA) de la articulación temporomandibular (ATM) es una enfermedad degenerativa caracterizada por inflamación de la membrana articular, dolor crónico y destrucción cartilaginosa y del hueso bajo el cartílago. Es una enfermedad bastante común y silenciosa en el mundo, dado que los pacientes que la presentan habitualmente no consultan

para tratarla cuando el dolor no es muy intenso y viven con ella, mientras sigue avanzando. Durante esta enfermedad un sinnúmero de sustancias presentes en el fluido dentro de la articulación son los responsables de mantener la inflamación y la destrucción del cartílago y hueso. El dilucidar la función y acción de tales elementos para esclarecer el funcionamiento de esta enfermedad es la razón por la que hacemos este estudio.

El mismo estudio incluye una intervención quirúrgica ambulatoria denominada "Artrocentesis", la cual consiste en un lavado articular, bajo anestesia local, mediante dos punciones al interior de la articulación que permite bajar la carga inflamatoria de la misma, pudiendo ser de ayuda para la recuperación de un estado de salud articular. En este estudio, además de ser una herramienta terapéutica será una forma de obtener muestras, a partir del fluido que saldrá de tal lavado, el cual será analizado posteriormente a nivel de laboratorio.

Tipo de intervención de Investigación

Esta investigación incluirá una o más punciones en su articulación seleccionada, así como 2 visitas previas, una para diagnóstico, donde se aplicará un cuestionario y se hará un examen físico en el sector de las articulaciones afectadas, y otra para el examen imagenológico (Resonancia Magnética o Cone-Beam según corresponda), y visita posterior para control y seguimiento.

Las intervenciones asociadas al diagnóstico no representan ningún riesgo, pues sólo consistirán en un examen básico de palpación y movimientos de la articulación que permitirán diagnosticar la enfermedad. El beneficio será obtener un diagnóstico mediante un protocolo estandarizado a nivel mundial.

Los riesgos y beneficios de la intervención denominada Artrocentesis serán detallados más adelante en este documento.

Selección de participantes

Estamos invitando a todos los adultos que relaten haber sentido síntomas como ruido a en alguna articulación del tipo crépito ("arenoso") y dolor articular continuo (crónico), ambas juntas. Además, a aquellos que presenten ruido articular sin dolor, como control.

Participación Voluntaria

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

Procedimientos y Protocolo

La artrocentesis se realiza en el área de la articulación enferma, se inyecta anestesia local y mediante una aguja se extrae el líquido acumulado en la articulación.

Las pautas dicen que la muestra debe tomarse usando anestesia local que significa que se le dará una inyección próxima al área donde se va a tomar la muestra. Esto dormirá el área de forma que no sienta ningún dolor cuando extraigamos la muestra. Luego extraeremos fluido articular de su articulación usando una aguja de jeringa. Se realizarán dos punciones, una para introducir suero fisiológico estéril y la segunda para que el fluido pueda salir y realizar así el lavado. Cada vez sacaremos la cantidad de líquido equivalente a una cucharadita de té.

Los procedimientos serán realizados por Cirujanos especialistas co- investigadores de este proyecto.

Descripción del Proceso

Durante la investigación hará tres visitas.

En la primera visita a la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile (FOUCH), se le realizará una ficha clínica que incluirá algunos datos de salud general y un examen físico específico para el diagnóstico de la enfermedad en estudio. En caso de tener alguno de los diagnósticos que son requisitos para el estudio (Osteoartritis de la ATM o Desplazamiento Discal con Reducción), se le hará lectura del presente consentimiento, se le solicitará firmarlo si está de acuerdo y se le citará para la segunda visita.

En la segunda visita, en dependencias de la FOUCH, se le realizará el lavado articular y se le sustraerá una pequeña cantidad de líquido articular con una jeringa, equivalente a una cucharilla de té. Se analizará en este líquido la presencia de sustancias que influyen el proceso inflamatorio y destructivo de la articulación temporomandibular. También le preguntaremos sobre su salud general.

En la tercera visita, en dependencias de la FOUCH, que será una semana más tarde, le preguntaremos de nuevo acerca de su salud y controlaremos sus síntomas posteriores a la intervención.

Duración

La investigación le tomará 3 semanas (no necesariamente seguidas). Durante ese tiempo, será necesario que asista a las visitas por lo menos 3 veces, en un total promedio de 2 hrs por cada cita, siendo la segunda la que tiene la posibilidad de extenderse más.

Es posible que, en caso de alguna molestia o complicación postoperatoria, sea necesario considerar más sesiones. El tiempo máximo estimado será el necesario para que los voluntarios participantes queden en condiciones estables de salud.

Efectos secundarios, riesgos y/o molestias

Dolor o molestia en el sitio de la punción. Puede además presentarse inflamación de la articulación, la cual puede estar acompañada de edema preauricular (aumento de volumen delante de la oreja), enrojecimiento, dolor y restricción en la apertura bucal. Todos estos síntomas, en el curso normal de la intervención debiesen ir disminuyendo a medida que transcurren los días, de forma normal.

A pesar del uso de una adecuada técnica y la habilidad o experiencia del cirujano pueden presentarse complicaciones propias del procedimiento como en todos los procedimientos invasivos que se realicen o derivadas de alguna enfermedad que padezca el paciente como diabetes, hipertensión, cardiopatías, obesidad, anemia. Estas complicaciones generalmente se resuelven con tratamiento médico, como antibióticos, sueros y reposo.

Frente a cualquier complicación o accidente operatorio, el cirujano a cargo dispondrá de todos los medios para solucionar el evento y otorgar las medidas de mitigación frente a posibles secuelas.

Los tratamientos pertinentes serán realizados en dependencias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile por especialistas en Cirugía Máxilo Facial y Trastornos Temporomandibulares, investigadores de este estudio.

Complicaciones graves menos frecuentes

Si bien la tasa de éxito de la artrocentesis mencionada en la literatura va de un 70% a 90%, se ha asociado con algunas complicaciones las cuales dependen de la forma interna de la articulación, su relación con estructuras vecinas y el método usado para introducir las agujas. La frecuencia de estas complicaciones relatada en la literatura va de un 2% a 10%, siendo muy baja la posibilidad de sufrir alguna. Estas incluyen lesión del cartílago cercano a la articulación o Infección en la articulación, daño al nervio facial, hematoma preauricular, daño a la arteria superficial temporal, desarrollo de fistula arteriovenosa, sangramiento intraarticular, perforación intracraneal, hematoma extradural, ruptura de parte de la aguja dentro de la articulación, introducción insuficiente de la aguja, fuga de fluido de lavado fuera del espacio articular, daño a la superficie de la ATM, reacción alérgica a la anestesia o drogas administradas posterior al procedimiento.

Si alguna complicación de estas se presentara, el equipo de especialistas pertenecientes a esta investigación pondrá a su disposición todos sus recursos técnicos y humanos para procurar solucionarla.

Beneficios

Si usted participa en esta investigación, tendrá los siguientes beneficios:

- Diagnóstico de patología articular mediante examen clínico e imagenológico, junto con tratamiento mediante Artrocentesis en el caso que sea necesario totalmente sin costo para usted.
- Alta probabilidad de desaparición de la inflamación y alivio del dolor, luego de realizada la Artrocentesis.
- Seguimiento por un periodo de un año de síntomas de mejoría o dificultades postratamiento.

Puede que no haya beneficio para la sociedad en el presente estado de la investigación, pero es probable que generaciones futuras se beneficien.

Confidencialidad

Con esta investigación, se realiza algo fuera de lo ordinario en su comunidad. Nosotros no compartiremos la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial. La información acerca de usted que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su número y se mantendrá la información encerrada en cabina con llave.

Compartición de Resultados

El conocimiento que obtengamos por realizar esta investigación se compartirá con usted antes de que se haga disponible al público. No se compartirá información confidencial. Habrá pequeños encuentros en la comunidad y estos se anunciarán. Después de estos encuentros, se publicarán los resultados para que otras personas interesadas puedan aprender de nuestra investigación.

Derecho a negarse o retirarse

Usted no tiene por qué tomar parte en esta investigación si no desea hacerlo. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que quiera. Es su elección y todos sus derechos serán respetados.

Contacto

Si tiene cualquier pregunta puede hacerlas ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar cualquiera de las siguientes personas:

Walter Diaz, walterdiazg@gmail.com +56993384016

Claudia Arias, clau.arias.a@gmail.com +56991650462

Francisca Castillo, francisca.castillo.p@ug.uchile.cl +56964957864

PARTE II: Formulario de Consentimiento

He sido invitado a participar en la investigación de análisis sustancias presentes en la articulación temporomandibular que influyen en la inflamación y destrucción ósea de la misma. Entiendo que recibiré una o más inyecciones en mi(s) articulación(es) temporomandibular(es) y he de realizar dos visitas previas de diagnóstico y una posterior de control y seguimiento.

He sido informado de que los riesgos son mínimos y pueden incluir: Dolor o molestia en el sitio de la punción, complicaciones propias del procedimiento como en todos los procedimientos invasivos que se realicen o derivadas de alguna enfermedad que padezca el paciente como diabetes, hipertensión, cardiopatías obesidad, anemia; y en casos más graves, pero mucho menos frecuente: Lesión del cartílago cercano a la articulación y/o Infección en la articulación.

Se que puede que no haya beneficios para mi persona en caso de que el procedimiento de artrocentesis no sea tratamiento suficiente, y que no se me recompensará más allá de los gastos de diagnóstico, imagenología y valores de la cirugía de Artrocentesis. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado.

Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante: _____

Firma del Participante: _____

Fecha: _____ Día/mes/año

Si es Analfabeto

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo y Huella dactilar del participante:

Firma del testigo: _____

Fecha: _____ Día/mes/año

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador: _____

Firma del Investigador: _____

Fecha: _____ Día/mes/año

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado ____ (iniciales del investigador/asistente)

ANEXO 2



FICHA CLÍNICA PROYECTO DE OSTEOARTRITIS 2017

Examinador: _____ Fecha: ____ / ____ / ____

Nombre: _____

Rut: _____ Teléfono: _____

Fecha de Nacimiento: _____ Edad: _____

Dirección: _____

Ocupación: _____

I. Motivo de Consulta:

II. Enfermedad actual:

III. Anamnesis remota personal:

- Antecedentes mórbidos

Hipertensión
Arterial
Diabetes Mellitus
Cardiovascular
Renal

Hepático
Gastrointestinal
Inmunológico
Reumatológico

- Detalles Diagnósticos:

- Antecedentes quirúrgicos:

- Fármacos:

- Alergias:

IV. Anamnesis odontológica:

- Antecedentes de dolor craneofacial

- Inicio de dolor (en meses):

- Localización: Localizado ___ Difuso ___ Migratorio ___

- Intensidad:

EVA	REPOSO	MASTICACIÓN	OTROS
IZQ			
DER			

- Duración:

- Irradiación:

- Carácter:

- Evolución:

- Factores agravantes y/o atenuantes:

- Diagnósticos de TTM (tipo, año de dx, lugar de dx)

- **Tratamientos recibidos por TTM**

- **Antecedentes de sueño** (n° horas de sueño, n° despertares, calidad, trastornos de sueño (Ronquidos, SAHOS, síndrome piernas inquietas, uso de medicamentos, etc)

- **Antecedentes de Cefaleas** (Características: Localización, intensidad, calidad, irradiación, frecuencia, duración. Indicar si el paciente viene con diagnóstico del neurólogo)

- **Antecedentes de Bruxismo** (si ha estado presente por más de 3 meses)

Relato de rechinariento por terceros: Si ___ No ___ N° de veces por semana ___
Fatiga mandibular durante la función: Si ___ No ___ N° de veces por semana ___
Cefaleas temporales matutinas: Si ___ No ___ N° de veces por semana ___

- **Antecedentes de alteraciones funcionales mandibulares:**

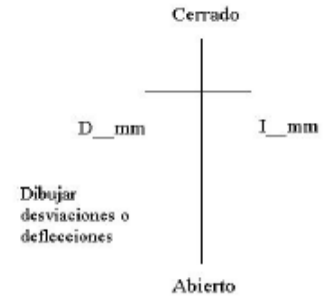
V. Anamnesis remota familiar

- **Antecedentes familiares de TTM**

VI. Anamnesis Articular:

- Antecedentes de Traba:
- Dolor al despertar:
- Dolor en función:
- Sonido: Crépito ___ Click/Pop ___

- Dinámica mandibular:
Patrón de apertura:
Recto ___
Deflexión derecha ___
Desviación corregida a la derecha "S" ___
Deflexión izquierda ___
Desviación corregida a la izquierda "S" ___



- Diagnóstico articular:

VII. Anamnesis muscular/otro:

- Diagnóstico muscular:

VIII. Exámenes complementarios:

- Hallazgos CB-CT:
Osteofito ___ Aplanamiento ___ Erosión ___ Quiste Subcondral ___
Esclerosis cortical ___
- Hallazgos MRI:
Desplazamiento Discal con Reducción ___
Desplazamiento Discal sin Reducción ___

FORMULARIO DE PROTOCOLO CD/TTM (adaptado al idioma español)

1a. Ubicación del dolor: últimos 30 días (Seleccione todas las que correspondan)

DOLOR DERECHO	DOLOR IZQUIERDO
<input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> Temporalis <input type="checkbox"/> Otros músculos mast. <input type="checkbox"/> Estructuras no-masticatorias	<input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> Temporal <input type="checkbox"/> Otros músculos mast.
<input type="checkbox"/> Masétero <input type="checkbox"/> ATM	<input type="checkbox"/> Estructuras no-mast. <input type="checkbox"/> Masétero <input type="checkbox"/> ATM

1b. Ubicación del dolor de cabeza: últimos 30 días (seleccione todas las que correspondan)

Ninguno Temporal Otro
 Ninguno Temporal Otro

2. Relaciones Incisales Diente de referencia FDI #11 FDI #21 Otro

Overjet Negativo mm Overlap Negativo mm

Incisal Horizontal Negativo mm Incisal Vertical Negativo mm

Desviación línea media Der. Izq. N/A mm

3. Patrón de apertura (Complementario; Seleccione todas las que correspondan) Desviación no corregida

Recto Desviación corregida Derecha Izquierda

4. Movimientos de apertura

A. Apertura sin dolor

mm

	DOLOR DERECHO			DOLOR IZQUIERDO				
	Dolor	Dolor Familiar	Dolor de cabeza Familiar	Dolor	Dolor Familiar	Dolor de cabeza Familiar		
B. Apertura máxima no asistida	Temporal	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	Temporal	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
Masétero	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		Masétero	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
ATM	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		ATM	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
Otros mús. mast.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		Otros mús. mast.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
No masticatorios	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		No masticatorios	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
C. Apertura máxima asistida	Temporal	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	Temporal	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
Masétero	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		Masétero	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
ATM	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		ATM	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
Otros mús. mast.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		Otros mús. mast.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
No masticatorios	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		No masticatorios	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
D. Terminated?	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y			<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y				

mm

N Y

5. Movimientos laterales y protrusivos

	LADO DERECHO			LADO IZQUIERDO				
	Dolor	Dolor Familiar	Dolor de cabeza Familiar	Dolor	Dolor Familiar	Dolor de cabeza Familiar		
A. Lateral derecho	Temporal	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	Temporal	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
Masétero	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		Masétero	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
ATM	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		ATM	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
Otros mús. mast.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		Otros mús. mast.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
No masticatorios	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		No masticatorios	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
B. Lateral izquierdo	Temporal	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	Temporal	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
Masétero	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		Masétero	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
ATM	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		ATM	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
Otros mús. mast.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		Otros mús. mast.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
No masticatorios	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		No masticatorios	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
C. Protrusión	Temporal	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	Temporal	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y
Masétero	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		Masétero	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
ATM	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		ATM	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
Otros mús. mast.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		Otros mús. mast.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		
No masticatorios	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		No masticatorios	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Y		

mm

Negativo

6. Ruidos en la ATM durante movimientos de apertura y cierre

ATM DERECHA						ATM IZQUIERDA						
	Examinador		Paciente	Click c/ Dolor	Dolor Familiar		Examinador		Paciente	Click c/ Dolor	Dolor Familiar	
	Apertura	Cierre					Apertura	Cierre				
Click	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y
Crépito	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y

7. Ruidos en la ATM durante movimientos laterales y protrusivos

ATM DERECHA					ATM IZQUIERDA				
	Examinador	Paciente	Click w/ Dolor	Dolor Familiar		Examinador	Paciente	Click c/ Dolor	Dolor Familiar
Crépito	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	

8. Bloqueo de la articulación

ATM DERECHA					ATM IZQUIERDA					
	Bloqueo	Reducción		Dolor Familiar		Bloqueo	Reducción		Dolor Familiar	
		Paciente	Examinador				Paciente	Examinador		
Durante la apertura	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y
Posición de apertura	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N	Y

9. Dolor muscular y de ATM con la palpación

	LADO DERECHO				LADO IZQUIERDO				
	Dolor	Dolor Familiar	Dolor de cabeza familiar	Dolor refer.	Dolor	Dolor Familiar	Dolor de cabeza familiar	Dolor referido	
(1 kg)					(1 kg)				
Temporal (posterior)	N	Y	N	Y	Temporal (posterior)	N	Y	N	Y
Temporal (medio)	N	Y	N	Y	Temporal (middle)	N	Y	N	Y
Temporal(anterior)	N	Y	N	Y	Temporal (anterior)	N	Y	N	Y
Masétero (origen)	N	Y	N	Y	Masétero (origen)	N	Y	N	Y
Masétero (cuerpo)	N	Y	N	Y	Masétero (cuerpo)	N	Y	N	Y
Masétero (inserción)	N	Y	N	Y	Masétero (inserción)	N	Y	N	Y
ATM									
Polo lateral (0.5 kg)	N	Y	N	Y	Polo lateral (0.5 kg)	N	Y	N	Y
Alrededor del polo lateral (1 kg)	N	Y	N	Y	Alrededor del polo lateral (1 kg)	N	Y	N	Y

10. Dolor muscular complementario con la palpación

LADO DERECHO				LADO IZQUIERDO					
	Dolor	Dolor Familiar	Dolor Referido		Dolor	Dolor Familiar	Dolor Referido		
								(0.5 kg)	
Región mandibular posterior	N	Y	N	Y	Región mandibular posterior	N	Y	N	Y
Región submandibular	N	Y	N	Y	Región submandibular	N	Y	N	Y
Área pterigoideo lateral	N	Y	N	Y	Área pterigoideo lateral	N	Y	N	Y
Tendón del temporal	N	Y	N	Y	Tendón del temporal	N	Y	N	Y

11. Diagnósticos

Trastornos dolorosos	Trastornos ATM derecha	Trastornos ATM izquierda
<input type="radio"/> Ninguno	<input type="radio"/> Ninguno	<input type="radio"/> Ninguno
<input type="radio"/> Mialgia	<input type="radio"/> Desplazamiento discal (seleccione uno)	<input type="radio"/> Desplazamiento discal (seleccione uno)
<input type="radio"/> Dolor miofascial con referencia	<input type="radio"/> ...con reducción	<input type="radio"/> ...con reducción
<input type="radio"/> Artralgia derecha	<input type="radio"/> ...con reducción, con bloqueo intermitente	<input type="radio"/> ...con reducción, con bloqueo intermitente
<input type="radio"/> Artralgia izquierda	<input type="radio"/> ...sin reducción, con limitación de apertura	<input type="radio"/> ...sin reducción, con limitación de apertura
<input type="radio"/> Dolor de cabeza atribuido a TTM	<input type="radio"/> ...sin reducción, sin limitación de apertura	<input type="radio"/> ...sin reducción, sin limitación de apertura
	<input type="radio"/> Enfermedad articular degenerativa	<input type="radio"/> Enfermedad articular degenerativa
	<input type="radio"/> Dislocación	<input type="radio"/> Dislocación

12. Comentarios

Copyright International RDC/TMD Consortium Network. Available at <http://www.rdc-tmdinternational.org>
Version 12May2013. No permission required to reproduce, translate, display, or distribute.