



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE ODONTOLÓGIA**  
**INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN**  
**CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**  
**ÁREA DE FISIOLÓGIA**  
**LABORATORIO DE FISIOLÓGIA**  
**ORAL**

**EVALUACIÓN DE PARÁMETROS CLÍNICOS E IMAGENOLÓGICOS ANTES Y**  
**DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE OSTEOARTRITIS DE LA ARTICULACIÓN**  
**TEMPOROMANDIBULAR MEDIANTE INYECCIÓN DE FIBRINA RICA EN**  
**PLAQUETAS Y LEUCOCITOS**

**Anibal Arredondo Pfeiffer**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE**

**CIRUJANO-DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL**

**Dr. Aler Fuentes del Campo**

**TUTORES ASOCIADOS**

**Dr. Juan Carlos Salinas**

**Dra. Sylvia Osorio Muñoz**

**Dr. Cristian Nuñez**

**Adscrito a Proyecto PRIODO código DIFO 20/11**  
**Santiago - Chile**  
**2023**



## **DEDICATORIA**

Es difícil poner en palabras lo que me gustaría expresar aquí, pero creo que el cariño y el tiempo compartido hablan por sí solos. Esta etapa universitaria, aunque más larga de lo que me gustaría admitir, estuvo llena de vivencias que permitieron sentar las bases de amistades que deseo conservar hasta la vejez. Amistades con las que recordaré largas noches de estudio y celebración, hombros en los que llorar y sonrisas que compartir. Amistades tan profundas que hasta de sus padres te vuelves amigo, mostrándome que donde habita el cariño existe una familia más. Les deseo mucho éxito en su futuro profesional y espero poder ser de ayuda para cada uno y una de ustedes. En especial extendiendo mis palabras a mis amistades más antiguas de la universidad, con las que pude compartir conversaciones profundas, vivencias íntimas como viajes y duelos, gracias Frank, por recibirme en tu vida cuando más lo necesité, eres para mí un pilar de lo que significa ser un amigo y un dentista, te deseo éxito en tu futuro y espero que los viajes o incluso el trabajo nos vuelva a juntar. Gracias Felipe, alias "Perroni", por ser fiel a quien eres y lo que piensas, esa testarudez propia de ti y necesaria para salir adelante con tus convicciones, es una cualidad que deseo copiar en el futuro. Gracias Bastián, alias "Pasti", por tu "ultra" apañe a todo, siempre que pudiste estuviste ahí, aunque supieras que ibas a ser el único estudiante de medicinas rodeados de dentistas, tu sencillez y buena disposición son valores que en pocos he podido ver y para mí eres un ejemplo de ello. Por último a Dominique, con quien compartí de todo un poco, con quien puedo remontar mis recuerdos desde muchos años, cuando nuestra mayor preocupación era hacer ejercicio en las máquinas de Medicina, a quien debo reconocerle que pese a todas sus dificultades siempre salió adelante (es un imán de mala suerte mi amiguita), esforzándose por sonreír incluso cuando todo le jugaba en su contra, te deseo mucho éxito en tu futuro.

A mi familia, que nunca dudó de mis capacidades y siempre me alentó a pesar de mis tropiezos, quiero que sepan que me siento muy afortunado de tenerlos. Soy de los pocos que pueden decir que tuvieron a sus abuelos como un apoyo constante, esas "luquitas" para comprar materiales, pagar el pasaje del metro o disfrutar de algún momento de entretenimiento. Sé que su estadía en esta tierra no es eterna, por

lo mismo me siento afortunado de poder compartirles en vida este hermoso mérito de convertirme en profesional.

A mis padres, que por las vueltas de la vida no tuve dos sino cuatro, ¿cómo puedo criticarle a la vida? Les agradezco por haberme acompañado en este largo proceso, por sostenerme con mis alas rotas y dejarme aletear, por permitirme enfrentar los golpes de la vida sin dejarme solo. Gracias por confiar en mí (y por supuesto, por financiar mi vida jajaja), gracias por enseñarme que antes de ser un profesional hay que ser una persona íntegra y amable, una cualidad imprescindible si quiero llamarme el día de mañana “profesional de la salud”. Entre lágrimas de alegría sigo escribiendo estas palabras, son muchos los recuerdos que se me vienen a la cabeza y me demuestran todo el apoyo que recibí; el amor es la mejor enseñanza y ustedes fueron los mejores maestros en esa materia.

También extendiendo estas palabras a mis tíos, siempre con sus palabras de apoyo y buena disposición para ayudarme en otras áreas de mi vida, y a mis hermanos, a quienes espero haber podido transmitir parte de la sabiduría que me entregó este proceso como hermano mayor. Les deseo que puedan convertirse en las personas que quieran ser el día de mañana. Por último, agradezco también la confianza de algunos miembros de mi familia que voluntariamente quisieron ser “conejillos de indias” en este proceso de aprendizaje, a quienes bautizaré bajo los nombres: “La paciente 0”, “Diente de robot” y la “Abuela en llamas”. Este logro es también gracias a ustedes.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero hacer un reconocimiento a algunos docentes con los que tuve el agrado de aprender y guardo en mis recuerdos como profesionales y docentes íntegros, las Doctoras en Endodoncia Claudia Diaz y Silvana Maggiolo (a quienes saben que les guardo un especial cariño), el Dr. Aler Fuentes del Departamento de Fisiología Oral por su paciencia y dedicación a la investigación y la enseñanza, la Doctora Araceli Raposo del Departamento de Cirugía Maxilofacial, los Doctores en Periodoncia Carlos Cisternas y Samanta Melgar, los Doctores en Rehabilitación Oral Emanuel Ehrmantraut y Emilio Diaz, los Doctores en Trastornos Temporomandibulares y Dolor Orofacial Guillermo Flores y Juan Carlos Salinas y la Dra en Radiología Dento-Maxilofacial Sylvia Osorio, su devoción por la enseñanza y el profesionalismo fue algo que para mí no pasó desapercibido.

# **ÍNDICE**

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
Trastornos temporomandibulares	8
Osteoartritis de ATM	8
Diagnóstico de OA de ATM	9
Tratamientos de OA en la ATM	13
HIPÓTESIS	15
OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS	15
MATERIALES Y MÉTODOS	16
Diseño de estudio	16
Análisis imagenológico	20
Extracción e inyección intraarticular	20
Evaluación de los cambios articulares a través del análisis imagenológico	22
Análisis estadístico	25
RESULTADOS	26
Máxima apertura bucal no asistida	26
Intensidad del dolor a la palpación en la ATM	27
Ruidos en la ATM	27
Calidad de vida relacionada con la salud oral	28
Prevalencia de las Características Óseas en el Cóndilo y en la Fosa Mandibular	30
DISCUSIÓN	31
Cambios en los parámetros clínicos	31
Impacto de la inyección intraarticular de FRP-L en la CVRSO	36
Observaciones de imagenología	37
Limitaciones y observaciones del estudio	39
Fortalezas y cierre	40
CONCLUSIÓN	42
Anexos	43
Bibliografía	44

## **RESUMEN**

**Introducción:** La osteoartritis de la articulación temporomandibular (ATM) es una enfermedad degenerativa de carácter inflamatoria que afecta a todos sus componentes, acompañado de dolor que puede variar desde una molestia hasta un dolor incapacitante. Entre las opciones terapéuticas encontramos la inyección intraarticular de concentrados plaquetarios, sustancias autólogas con concentraciones variables de leucocitos y densidad de fibrina. Uno de los últimos concentrados plaquetarios que han sido utilizado es la fibrina rica en plaquetas y leucocitos (FRP-L). El motivo de este estudio clínico piloto fue analizar la eficacia de las inyecciones intraarticulares con FRP-L en personas que padecen de osteoartritis de la ATM.

**Metodología:** Se reclutaron 5 pacientes que cumplieron con los criterios de selección de este estudio, realizando un examen clínico y radiográfico para confirmar el diagnóstico de osteoartritis. A cada paciente se le tomaron muestras de sangre para preparar el FRP-L. Se inyectaron 3 mL de FRP-L en la cavidad superior de la ATM en el primer día (T0) y después de 30 días (T1). Transcurridos 6 meses desde T1 se volvió a realizar un examen clínico e imagenológico.

**Resultados:** Se observó una mejoría clínica de la apertura bucal máxima no asistida, menor dolor a la palpación y ruidos articulares y un aumento en la percepción de la calidad de vida relacionada a la salud oral posterior al tratamiento con FRP-L. No se observaron cambios significativos en el estudio imagenológico.

**Conclusiones:** Se observó que la FRP-L tiene potencial como un tratamiento mínimamente invasivo para el tratamiento de OA de la ATM. Para confirmar su eficacia, se necesitan estudios con una muestra mayor y un tiempo de seguimiento de al menos 12 meses para observar diferencias en el estudio imagenológico.

# **INTRODUCCIÓN**

## **Trastornos temporomandibulares**

Los trastornos temporomandibulares (TTM) se definen como un grupo de patologías heterogéneas que involucran a la articulación temporomandibular (ATM), músculos masticatorios y estructuras anexas, cuya etiología es multifactorial y de naturaleza multidimensional (Al-Hamed y cols., 2021). Para su diagnóstico se evalúan una serie de signos y síntomas los cuales han sido estandarizados en sistemas de clasificación, siendo uno de los más citados actualmente: “Criterios diagnósticos para trastornos temporomandibulares” (CD/TTM) (Schiffman y cols., 2014). Estos trastornos tienen una prevalencia entre 20-50% a nivel mundial (Habib y cols., 2015), presentando en Chile una prevalencia de un 26,88% en adolescentes y de un 47% en adultos mayores (Christian y cols., 2016). Los TTM han sido identificados como la mayor causa de dolor orofacial de origen no odontogénico y son considerados como una subclasificación de trastornos musculoesqueléticos (de Leeuw, 2015). Estos suelen ser dolorosos, pueden generar cefalea y disfunción masticatoria. Además, se ha reportado en la literatura que la sintomatología dolorosa de los TTM genera un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes (Gil-Martínez y cols., 2018).

## **Osteoartritis de ATM**

La osteoartritis (OA) de la ATM es un tipo de TTM caracterizado por ser una enfermedad degenerativa de carácter inflamatoria que afecta a todos los componentes de esta articulación (Bianchi y cols., 2021; Cardoneanu y cols., 2022 y Derwich y cols., 2020). Afecta a un 31% de adultos y 11% en niños y adolescentes a nivel mundial (Valesan y cols., 2021; Li y Leung, 2021), con una fuerte predilección en mujeres y ancianos (Kalladka y cols., 2014). Esta patología se describe como un proceso degenerativo de la articulación, debido a que la respuesta biológica de reparación se ve sobrepasada por la destrucción de los distintos tejidos. La etiología de esta enfermedad es multifactorial y de causa desconocida, aunque se sugiere como principal causa la sobrecarga articular sostenida y/o excesiva. Esta sobrecarga se traduce como compresión sobre los tejidos articulares, produciendo

hipoxia y finalmente estrés oxidativo; cuyo resultado es la apoptosis celular de condrocitos y fibroblastos del cartílago articular (Derwich y cols., 2020). Se ha demostrado que el componente biopsicosocial está relacionado con la etiología, tanto de la OA como los TTM en general, como por ejemplo en personas con depresión o ansiedad, donde esta patología ha mostrado tener mayor prevalencia (Li y Leung, 2021). En algunos casos la progresión de esta patología puede no causar sintomatología en el paciente o ser de avance lento, pese a ello, la degeneración progresiva de las superficies articulares puede llevar a cambios degenerativos que podrían llegar, de no ser tratadas a tiempo, a ser incapacitantes para el individuo (Tanaka y cols., 2008).

### **Diagnóstico de OA de ATM**

En el CD/TTM, la OA de la ATM se considera como una subclasificación del trastorno degenerativo de la articulación (TDA), término que engloba a la osteoartritis y osteoartrosis (Schiffman y cols., 2014)<sup>1</sup>. Los TDA se definen como una patología degenerativa de la articulación caracterizada por el deterioro del tejido articular con cambios óseos concomitantes en el cóndilo y/o tubérculo articular. La distinción entre osteoartritis y osteoartrosis recae en la presencia o ausencia de dolor en la ATM respectivamente, siendo el diagnóstico de OA el diagnóstico en conjunto del TDA y artralgia (Peck y cols., 2014).

Los criterios clínicos que se deben analizar para una aproximación diagnóstica son la artralgia y ruido articular durante algún movimiento mandibular, reportado por el paciente y confirmado como crépito por el operador (Peck y cols., 2014).

La **artralgia** en los TTM se define como un dolor de origen articular afectado por movimientos mandibulares en función o parafunción, caracterizado por ser un dolor localizado que se ubica en el oído o delante de éste (Peck y cols., 2014). Pese a

---

<sup>1</sup> En el CD/TTM se menciona que la clasificación de ambas patologías degenerativas en TDA se debe a que su uso ha sido inconsistente en la medicina, lo que simplificaría su diagnóstico. Es más, se menciona que, en vez de osteoartritis, el diagnóstico sería un co-diagnóstico entre un TDA y artralgia. Pese a ello, en el trabajo de Peck et al, el cual busca expandir la taxonomía de los TTM según el CD/TTM, vuelve a incluir ambos términos como diagnósticos particulares, pero bajo la clasificación de trastornos degenerativos articulares.

que el dolor es un parámetro subjetivo, existen diversas escalas que le permiten al operador cuantificar el dolor del paciente, cuya recomendación de uso recae principalmente en la experiencia que tenga éste con una escala en particular y el objetivo buscado (Vicente Herrero y cols., 2018). El dolor además puede interferir en las actividades de la vida diaria, ya sea cotidianas o más complejas como el trabajo, teniendo un impacto negativo en la calidad de vida del individuo (Vicente-Herrero y cols., 2016).

Los **ruidos articulares** de la ATM son bastante comunes en pacientes con TTM, pero también en pacientes sanos. Estos ruidos pueden tener múltiples causas; cambios artrósicos, variaciones anatómicas, desplazamiento discal e incoordinación muscular, entre otras (Elfving y cols., 2002). Si bien los ruidos articulares por sí solos no son considerados un signo patológico, se ha visto que la OA de la ATM tiene una correlación moderada-baja con respecto a la crepitación, la cual aumenta en casos más avanzados (Ogütçen-Toller, 2003; Wilkes, 1988).

Otro síntoma común en la OA de la ATM es la **alteración de la dinámica mandibular**, que se puede ver afectada desde casos leves a más avanzados, tanto en apertura como en movimientos de lateralidad, cuyo motivo puede explicarse por el dolor producido por el contacto de las superficies óseas desgastadas, alteraciones en la anatomía del disco articular, espasmos musculares crónicos o múltiples adhesiones y/o anquilosis fibrosas (Wilkes, 1988). A nivel clínico, una forma de evaluar la alteración en la dinámica mandibular es observando la magnitud de la apertura bucal del paciente.

Para medir la **calidad de vida relacionada a la salud oral (CVRSO)** han sido desarrollados distintos instrumentos, tales como el cuestionario *Oral Health Impact Profile (OHIP)*. Este consta de 49 preguntas, las cuales evalúan el auto-reporte acerca de 7 parámetros asociados a condiciones orales, los cuales son la limitación de la función, dolor físico, malestar psicológico, discapacidad física, discapacidad psicológica, discapacidad social y el hándicap. A fin de optimizar la aplicación del

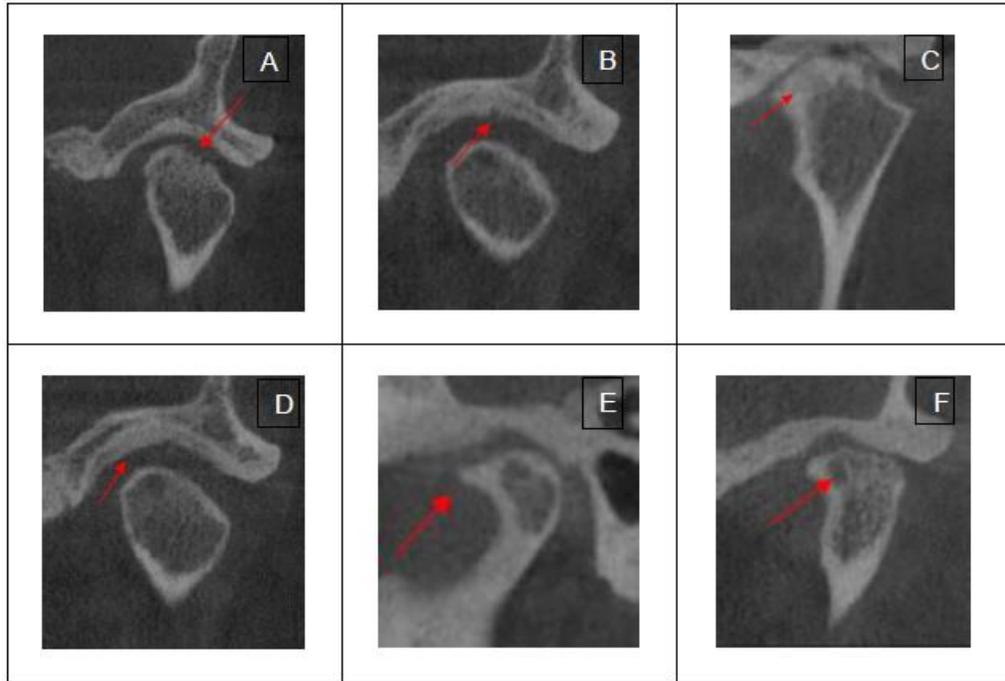
OHIP, Slade y cols. desarrollaron el OHIP 14, una versión resumida del OHIP que posee solo 14 de las 49 preguntas del cuestionario original, 2 por cada uno de los parámetros (Slade, 1997). Este ha sido validado en distintos lenguajes, incluyendo en español (OHIP 14Sp), siendo validado en países de habla hispana como México, España y Chile (León y cols., 2014). Los pacientes que padecen de dolor crónico suelen presentar comorbilidades como trastornos psicosociales y de comportamiento, incluyendo distrés, depresión y alteraciones del sueño (Conti y cols., 2012). Un estudio realizado en China evaluó la CVRSO en 541 pacientes con OA de la ATM utilizando el OHIP-C14 (versión en chino) y obtuvo una directa relación entre la severidad de esta patología y un mayor impacto en la CVRSO, atribuyendo como principal causa el dolor crónico (Dworkin y LeResche, 1992; Su y cols., 2016).

Los exámenes imagenológicos con **tomografía computarizada Cone Beam (CB-CT)** son la prueba estándar para la confirmación diagnóstica de OA en la ATM. Este es un examen imagenológico que proporciona cortes tomográficos en cortos intervalos de tiempo, otorgando imágenes en 3 dimensiones con una resolución de imagen submilimétrica que permite realizar medidas geométricas exactas (Lenguas y cols., 2010). Debido a su costo y dosis-efectividad, es la técnica más recomendada para el diagnóstico imagenológico de OA en la ATM.

Según el CD/TTM se debe observar al menos uno de los siguientes signos (Peck y cols., 2014; Ahmad y cols., 2009; Okeson, 2020):

- **Erosión:** solución de la continuidad de la superficie ósea, con contorno irregular, convirtiéndose en concavidades cuando progresa (Figura 1, A y B).
- **Esclerosis generalizada:** el hueso trabecular no presenta una orientación clara ni una delimitación entre el hueso cortical y trabecular, pudiendo observarse en el cóndilo mandibular o en la fosa mandibular (Figura 1, C y D).
- **Osteofitos:** exostosis ósea en forma de borde esclerótico con formación angular exofílica de tejido óseo (Figura 1, E).

- **Quistes subcondrales:** se observan como áreas hipodensas en el hueso subcondral del cóndilo. Es importante destacar que la denominación es errónea ya que no corresponde a un quiste verdadero, sino que a un área de degeneración ósea (Figura 1, F).



**Figura 1:** Cortes coronales y sagitales de CBCT, las flechas rojas indican la característica ósea. A: Erosión en el cóndilo mandibular, B: Erosión en la fosa mandibular, C: Esclerosis en el cóndilo mandibular, D: Esclerosis de la fosa mandibular, E: Osteofito en el cóndilo mandibular, F: Quiste subcondral en el cóndilo mandibular.

No se consideran hallazgos determinantes el aplanamiento y/o esclerosis cortical, ya que pueden representar variaciones de la normalidad, remodelamiento, envejecimiento o un precursor franco de una patología articular degenerativa (Schiffman y cols., 2014).

Otra técnica muy utilizada para el estudio de la ATM es la resonancia magnética, recomendada para el estudio de inflamación o anormalidades en tejidos blandos de la articulación (Im y cols., 2018; Larheim y cols., 2014) y la técnica gold estándar para el diagnóstico de patologías asociadas al disco articular. Sin embargo, presenta una baja sensibilidad (30%-82%) para detectar anomalías óseas de la ATM (Alkhader y cols., 2010; Monasterio y cols., 2018). Exámenes radiográficos como la radiografía panorámica podrían detectar cambios en la morfología y desgaste de las corticales óseas, pero tienen baja sensibilidad en el diagnóstico de osteoartritis (Im y cols., 2018), debido a la superposición de estructuras que no permiten observar adecuadamente el cóndilo ni la fosa mandibular (Okeson, 2020), por lo que su uso en el estudio de patologías en ATM es limitado.

### **Tratamientos de OA en la ATM**

El tratamiento de la OA puede ser quirúrgico o conservador dependiendo de la severidad de la patología. Dentro de los procedimientos quirúrgicos, la artrocentesis y artroscopía son terapias mínimamente invasivas que pueden ser consideradas para el tratamiento de OAs agresivas o tras el fallo del manejo preventivo (Chung y cols., 2019), tales como el uso de dispositivos interoclusales, ejercicios de musculatura, educación y autocuidado en el control de hábitos parafuncionales y la terapia física, como masajes o terapia láser de bajo nivel (Al-Moraissi y cols., 2020).

La artrocentesis en la ATM consiste en la remoción de los mediadores inflamatorios del líquido sinovial, mediante la irrigación del espacio articular superior de la ATM, el cual ha demostrado tener buenos resultados en la disminución del dolor y mejoría de la función mandibular (Yuce y Komerik, 2020). Como terapia coadyuvante, posterior al lavado se puede inyectar algún medicamento como ácido hialurónico (AH) o concentrado rico en plaquetas para estimular la cicatrización, el cual ha mostrado buenos resultados clínicos en la disminución de la artralgia (Liapaki y cols., 2021).

Los concentrados de plasma rico en plaquetas (PRP), gracias a su alto contenido de factores de crecimiento, tales como factor de crecimiento derivado de plaquetas AB (FCDP-AB), factor de crecimiento transformador de B-1 (FCTB-1) y factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), fueron utilizados originalmente para el tratamiento y prevención de hemorragias provocadas por trombocitopenia, dado que estimulan la proliferación celular, remodelación de matriz y angiogénesis. A partir de este momento, distintos tipos de concentrados fueron sintetizados y estudiados, siendo una de estas la fibrina rica en plaquetas y leucocitos (FRP-L) de Choukroun y cols. (Dohan Ehrenfest y cols., 2009). La FRP-L está compuesta por una alta cantidad de plaquetas, de leucocitos y una red de fibrina de alta densidad (Dohan Ehrenfest y cols., 2010). Este concentrado ha demostrado tener buenas propiedades en la reparación de tejidos y reducción del dolor e inflamación (Chou y cols., 2020). Los leucocitos y la malla rica en fibrina poseen acciones sinérgicas. En el control de la inflamación y dolor, los leucocitos proveen una defensa y regulación inmunológica, que, sumado con la malla de fibrina favorece el atrapamiento y regulación de citoquinas en el sitio. En cuanto a la reparación de tejidos, los leucocitos liberan altos niveles de FCEV estimulando la angiogénesis, mientras que la malla de fibrina, gracias a la fibronectina, estimula la migración, proliferación y adhesión celular, como por ejemplo de fibroblastos y condroblastos (Dohan Ehrenfest y cols., 2009; Liu y cols., 2019). Además, su uso presenta bajo riesgo dado que no se han reportado casos de respuesta inmune exagerada de parte de los leucocitos. Por último, al ser un material de carácter autólogo y sin la adición de compuestos artificiales se elimina la posibilidad de transmisión de enfermedades o reacciones de hipersensibilidad (Dohan Ehrenfest y cols., 2009).

La FRP-L ya ha sido estudiada clínicamente en el territorio maxilofacial, en la preservación del alveolo post-exodoncia, regeneración ósea post-enucleación de lesiones quísticas, elevación del piso sinusal, reparación de defectos intraóseos y de furcación y cirugía plástica periodontal, obteniendo resultados favorables (Chou y cols., 2020). Todo esto, además de las propiedades presentadas anteriormente en el control de la inflamación y migración, proliferación y adhesión celular, convierten a FRP-L en una alternativa útil para el tratamiento de OA en la ATM.

PRP, FRP y AH, entre otros, ya han sido utilizados y ampliamente estudiados en patologías degenerativas de la ATM, sin embargo, estudiar la eficacia de FRP-L en este tipo de patologías podría ser una terapia eficaz en comparación a las otras familias de PRP y FRP (Dohan Ehrenfest et al., 2009), que debido a que sus características físicas y biológicas permitirían una liberación de factores de crecimiento que podría durar por más de 7 días, en comparación a PRP por su alta activación plaquetaria inicial y liberación inmediata de factores de crecimiento (Dohan Ehrenfest et al., 2010). También produce un efecto mecánico inmediato debido a su mayor cantidad de fibrina en relación al PRP, además de poseer un mayor número de leucocitos respecto a la FRP.

La finalidad de este proyecto de trabajo de investigación es establecer la eficacia de la terapia de inyección intraarticular de fibrina rica en plaquetas y leucocitos para el tratamiento de osteoartritis de la articulación temporomandibular, tomando como referencia los signos y síntomas de la OA y los cambios percibidos por los pacientes respecto a su calidad de vida.

## **HIPÓTESIS**

La infiltración de fibrina rica en plaquetas y leucocitos en la articulación temporomandibular de pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular produce una mejoría clínica y en la calidad de vida de los pacientes, como también en las características articulares observadas a través de imagenología.

# **OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS**

## **Objetivo general**

Determinar la eficacia del tratamiento con infiltración de fibrina rica en plaquetas y leucocitos en pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular.

## **Objetivos específicos**

1. Evaluar los cambios obtenidos de las mediciones clínicas pre y post-tratamiento de distintos parámetros clínicos y en la calidad de vida.
2. Evaluar los cambios articulares entre las mediciones pre y post-tratamiento, a través de imagenología.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño de estudio**

Estudio clínico piloto longitudinal prospectivo. Previa ejecución, fue necesaria la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Servicio de Salud Metropolitano Norte (anexo 1). Todos los participantes fueron voluntarios, recibieron una explicación del protocolo experimental y firmaron un formulario de consentimiento informado. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con la declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983.

**Tamaño de la muestra:** La muestra correspondió a 5 participantes mayores de 18 años, que fueron reclutados desde la Clínica Odontológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

**Criterios de inclusión:** pacientes ASA I o ASA II con diagnóstico de OA de la ATM, según el protocolo CD/TTM, definido por la presencia de artralgia y crepitación (Peck y cols., 2014).

Todos los participantes fueron evaluados clínicamente por un dentista especialista en TTM y dolor orofacial.

**Criterios de exclusión:** tratamiento ortodóncico actual o terminado hace menos de 1 año, tratamiento orofacial-miofuncional o de TTM actual o reciente (menos de 6 meses), historia de intervención quirúrgica de la ATM, embarazo o lactancia, alergia a analgésicos (como dipirona o paracetamol), enfermedad sistémica, como artritis reumatoide, diabetes mellitus, trastornos hematológicos asociados con el uso de FRP-L (trastornos de la función plaquetaria, deficiencia de fibrinógeno, tratamiento anticoagulante, inmunosupresión o enfermedades autoinmunes) (Pihut y cols., 2015).

## **Procedimiento**

### **Evaluación de parámetros clínicos**

Se evaluaron distintos parámetros clínicos por un mismo especialista en TTM y DOF siguiendo los formularios y especificaciones de examen físico clínico incluidos en el protocolo (CD/TTM) validado en español (Gonzalez y cols., 2016). Estos parámetros fueron:

- **Máxima apertura bucal no asistida:** fue medida solicitando a los pacientes que abrieran la boca lo máximo que pudieran, incluso si sentían dolor y se midió la distancia entre los bordes de los incisivos centrales superior e inferior, considerando el escalón, lo más cerca de la línea media. Todas las mediciones se realizaron con un pie de metro (Ubermann<sup>®</sup>, China) y una regla milimetrada (Alo<sup>®</sup>) y fueron expresadas en milímetros.

- **Intensidad del dolor en la ATM:** se determinó con la escala numérica (NRS en sus siglas en inglés), con un rango que va desde sin dolor (0) hasta dolor insoportable (10). Los sitios examinados fueron el polo lateral y alrededor del mismo, en apertura y en cierre mandibular mediante palpación digital. Posteriormente, se clasificaron los valores de intensidad del dolor en cuatro categorías (Kang y cols.; 2007) de menor a mayor y se codificó como indica la Tabla I.

**Tabla I:** Codificación de la intensidad de dolor a partir de NRS

INTENSIDAD	CÓDIGO
Ausencia de dolor (0)	0
Dolor leve ( $0 < \text{NRS} < 4$ )	1
Dolor moderado ( $4 \leq \text{NRS} < 7$ )	2
Dolor severo ( $7 \leq \text{NRS} \leq 10$ )	3

- **Ruidos de la ATM:** se evaluaron mediante palpación bilateral de las ATM del paciente realizando los siguientes movimientos:
  - **En apertura y cierre:** se solicitó al participante que abriera la boca lo máximo que pudiera, incluso si le causaba dolor. Al cerrar la boca, esta debía contactar completamente los dientes en máxima intercuspidadación (MIC).
  - **En lateralidad y protrusión:** se solicitó al paciente que, partiendo desde MIC, separara levemente los dientes y desplazara la mandíbula hacia un lado lo máximo posible, incluso si sentía dolor. Al regresar al centro, debía juntar los dientes en MIC y repetir la cinemática de movimiento, pero esta vez hacia el lado contrario.

Los ruidos se clasificaron y se les otorgó un puntaje según las siguientes definiciones (Dworkin y LeResche, 1992):

- **Ausencia de crepitación (0 puntos):** indica que no se percibió crepitación durante los movimientos mandibulares examinados
- **Crepitación fina (1 punto):** es un ruido de crujido suave que es continuo durante el movimiento mandibular y puede percibirse como varios ruidos superpuestos. Este puede ser descrito como un sonido de roce sobre una superficie rugosa.
- **Crepitación gruesa (2 puntos):** es un ruido continuo durante el movimiento mandibular que puede percibirse como varios ruidos superpuestos. Se percibe como el ruido de estar moliendo una piedra contra otra piedra.
- **Calidad de vida relacionada con la salud oral:** se evaluó utilizando la versión chilena validada de la encuesta de perfil de impacto en la salud oral (León y cols., 2014) (OHIP-14Sp, anexo 2). Se les solicitó a los participantes que respondieran la encuesta en una escala Likert de 5 puntos, codificados como: nunca (0 puntos), casi nunca (1 punto), algunas veces (2 puntos), frecuentemente (3 puntos) y siempre (4 puntos). El puntaje obtenido en cada pregunta se sumó, obteniendo un total para cada dimensión y para el instrumento completo (0-56). En la tabla II se resumen los valores e interpretación de éstos.

**Tabla II:** Sumatoria e interpretación de puntaje total y por dimensión de Cuestionario OHIP-14Sp.

DIMENSIÓN	PUNTAJE POSIBLE POR PREGUNTA	PUNTAJE POSIBLE POR DIMENSIÓN	CRITERIO
LIMITACIÓN FUNCIONAL	PREG 1: 0 – 4 PTS.	0 – 8 PTS.	A MAYOR PUNTAJE, PEOR CALIDAD DE VIDA EN ESA DIMENSIÓN
	PREG 2: 0 – 4 PTS.		
DOLOR FÍSICO	PREG 3: 0 – 4 PTS.	0 – 8 PTS.	
	PREG 4: 0 – 4 PTS.		
MALESTAR PSICOLÓGICO	PREG 5: 0 – 4 PTS.	0 – 8 PTS.	
	PREG 6: 0 – 4 PTS.		
DISCAPACIDAD FÍSICA	PREG 7: 0 – 4 PTS.	0 – 8 PTS.	
	PREG 8: 0 – 4 PTS.		
DISCAPACIDAD PSICOLÓGICA	PREG 9: 0 – 4 PTS.	0 – 8 PTS.	
	PREG 10: 0 – 4 PTS.		
DISCAPACIDAD SOCIAL	PREG 11: 0 – 4 PTS.	0 – 8 PTS.	
	PREG 12: 0 – 4 PTS.		
MINUSVALÍA	PREG 13: 0 – 4 PTS.	0 – 8 PTS.	
	PREG 14: 0 – 4 PTS.		
<b>PUNTAJE POSIBLE TOTAL</b>	SUMATORIA: 0 – 56 PUNTOS		<b>≤14 PUNTOS:</b> BUENA CALIDAD DE VIDA <b>&gt;14 PUNTOS:</b> MALA CALIDAD DE VIDA

### **Análisis imagenológico**

De acuerdo con el protocolo CD/TTM, se realizó la confirmación diagnóstica de OA de la ATM mediante tomografía computarizada de haz cónico (CBCT, según sus siglas en inglés), de acuerdo con la presencia de cualquiera de los siguientes signos: erosión, quistes subcondrales, esclerosis generalizada u osteofitos (Peck y cols., 2014). Estas imágenes fueron tomadas en el Imagenología de la Clínica

Odontológica de la Universidad de Chile y evaluadas siempre por el mismo Imagenólogo Oral y Maxilofacial.

Las imágenes fueron tomadas con el equipo Planmeca ProMax3DMid (Planmeca OY®, Finlandia), tamaño de ventana 351x351x351, tamaño de voxel 200 µm, 90 kV y 12 mA, para visualizar la indemnidad o alteración de las superficies articulares. Las imágenes se tomaron posicionando la cabeza del paciente con el plano de Frankfurt paralelo al piso y en máxima intercuspidadación, utilizando una guía de cera individualizada para cada paciente. Esta misma guía se utilizó en T0 y T1 a fin de estandarizar la posición de la mandíbula en ambas tomas.

### **Extracción e inyección intraarticular**

Con la información clínica e imagenológica de ambas ATMs de cada paciente, se trató la ATM con diagnóstico de OA que presentara mayor severidad en cada caso. Este procedimiento fue realizado por el mismo cirujano máxilofacial.

**Toma de la muestra del líquido sinovial:** primero se realizó la técnica anestésica infiltrativa local. Se verificó que las muestras de líquido sinovial recolectadas para su análisis estuvieran exentas de contaminación sanguínea.

**Preparación de fibrina rica en plaquetas y leucocitos:** se recolectaron 9 ml de sangre periférica de la vena basílica o cefálica del paciente. La sangre fue extraída por una enfermera, recolectada en tubos de ensayo de vidrio seco sin anticoagulante, colocada en una centrífuga de mesa (Intraspín™, Intra-lock International, Boca Ratón, Florida, EEUU) y centrifugada inmediatamente a temperatura ambiente (protocolo patente es 63381). Esto provocó que la muestra de sangre se separara en dos fracciones: la fracción inferior que corresponde a los glóbulos rojos y la parte superior que contiene el fibrinógeno líquido. De la porción superior, se extrajo la zona más cercana a los glóbulos rojos con una jeringa, que corresponde a FRP-L. La fracción intermedia correspondiente al coágulo de FRP-L se extrajo con una jeringa. Finalizada la centrifugación, existen aproximadamente

12 minutos disponibles para realizar la infiltración, dado que después de este tiempo el fibrinógeno se coagulaba y no podía inyectarse.

**Inyección intra-articular:** Para la ubicación del punto de inyección (Figura 2) se trazó una línea desde el ángulo externo del ojo hasta la parte más central y posterior del tragus (línea Holmlund-Hellsing). El sitio de punción se ubicó a 10 mm desde el centro del tragus y 2 mm por debajo de la línea, lo que corresponde a la máxima concavidad de la fosa mandibular (Triantafilidou y cols., 2013). Se insertó una aguja calibre 18 para inyectar hasta 3 ml de FRP-L al inicio (T0) y a los 30 días después de la primera inyección. Después de cada inyección, se indicó a los participantes paracetamol 1 gr. comprimidos cada 8 horas en caso de dolor y dieta blanda durante 3 días.



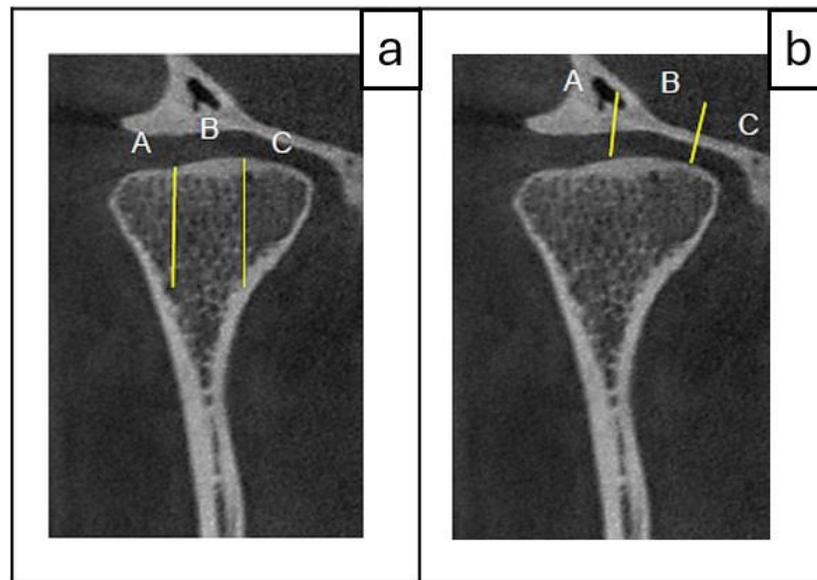
**Figura 2:** Trazado de la línea Holmlund-Hellsing para la ubicación del sitio de punción. *BEO*: Borde externo del ojo; *SP*: Sitio de Punción; *Tr*: Tragus

### Control Post tratamiento

Transcurridos seis meses de la última inyección se realizó nuevamente el examen clínico e imagenológico siguiendo el mismo procedimiento que el realizado en T0, obteniendo los resultados en T1.

### Evaluación de los cambios articulares a través del análisis imagenológico

Mediante las imágenes del CBCT, se dividió el cóndilo y la fosa mandibular de manera equidistante en tres regiones: lateral, central y medial (Figura 3).



**Figura 3:** Separación de los tercios del cóndilo (a) y fosa mandibular (b). Las líneas amarillas lo dividen en Lateral (A), central (B) y medial (C).

Para la medición de los hallazgos imagenológicos se utilizó el sistema de puntuación modificada de Møystad y cols. (Møystad y cols., 2008), el cual otorga puntajes a distintos hallazgos imagenológicos según grados de severidad o la presencia/ausencia de éstos (Tabla III). Para la erosión y esclerosis en el cóndilo les otorga un puntaje según severidad, siendo Leve (1) si estaba presente solo en el tercio de la mitad superior del cóndilo, Moderada (2) si abarcaba dos tercios de la mitad superior del cóndilo, y Severa (3) si estaba confinada en todo el cóndilo. Para

el osteofito les otorga puntaje según su tamaño, siendo Ausencia (0), Leve (1) si el grosor de este era menor o igual al grosor de la cortical ósea del cóndilo del paciente o Severo (2) si era mayor que el grosor de la cortical ósea del cóndilo del paciente. Para la fosa mandibular se establece una puntuación según la ausencia (0) o presencia (1) de erosión y esclerosis. Las modificaciones realizadas al sistema de puntuación de Møystad y cols. fueron:

- Establecer una puntuación a la Ausencia (0) o Presencia (1) de los quistes subcondrales, dado que en la guía actualizada del CD/TTM los consideran como un criterio diagnóstico de patología articular degenerativa.
- Se elimina como criterio al aplanamiento de la cortical ósea, debido a que es un signo inconstante de patología articular, como se mencionó anteriormente (Schiffman y cols., 2014).

Para el resultado final se sumaron los valores de las 3 regiones del cóndilo, para erosión y esclerosis: 0-9, así también con la presencia de osteofitos: 0-6 y quiste subcondral: 0-1. Así mismo se sumaron los valores obtenidos en la fosa mandibular para erosión/esclerosis: 0-3. Finalmente, el valor final de la ATM expresado en severidad fue la sumatoria de cada uno de los otros valores:

- Normal: 0
- Alteración menor: 1-5
- Alteración moderada: 6-17
- Alteración severa: 18-29.

**Tabla III:** Sistema de puntuación modificada de Møystad y cols. de signos observados de OA en CBCT, en las partes medial, central y lateral del cóndilo y la fosa mandibular en pacientes con OA de la ATM.

Cóndilo			Fosa Mandibular
Erosión/Esclerosis	Osteofitos	Aplanamiento	Erosión/Esclerosis
0. No se observa	0. Ninguno	0. No	0. No
1. Leve	1. Leve	1. Sí	1. Sí
2. Moderado	2. Severo		
3. Severo			

Se compararon las imágenes obtenidas en T0 y T1, analizando si se presentaron diferencias según su sistema de clasificación. Estos cambios se expresaron como remodelación reparativa (recuperación), degeneración progresiva (empeoramiento) o sin cambio.

### **Análisis estadístico**

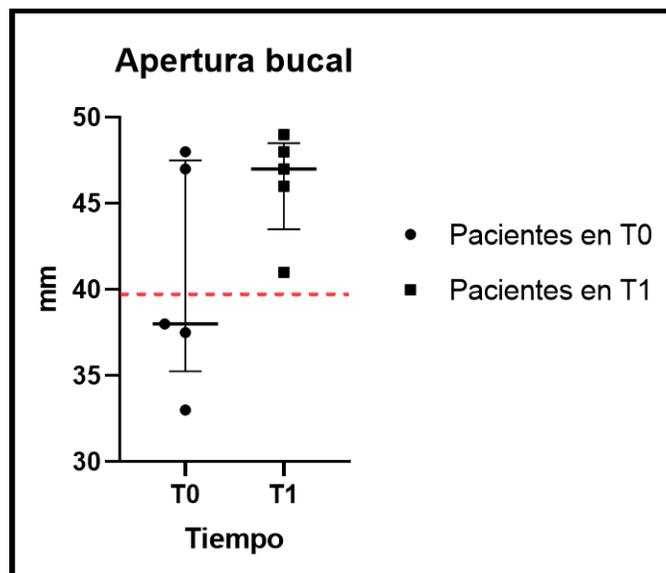
Dado que este es un estudio piloto, no presenta cálculo de tamaño muestral. El tamaño de la muestra se basó considerando un estudio previo (Monasterio y cols., 2018) y el posible retiro de algún participante. Para determinar la distribución de datos, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. El grado de cambio fue determinado comparando los resultados obtenidos entre T0 y T1 en cada medición, para lo cual se utilizó la prueba de Wilcoxon. Para los cambios clínicos se consideró como mejoría si se observaba en T1 un aumento con respecto a T0 en máxima apertura bucal no asistida, disminución de la intensidad del dolor, disminución de la puntuación del ruido articular y disminución de la puntuación de la calidad de vida relacionada con la salud oral. Por último, para los cambios imagenológicos se consideró como mejoría si se observaba una disminución de la puntuación de los signos de OA en T1 con respecto a T0. Se consideró  $p \leq 0,05$  como significancia estadística. El software Graph Prism 8.0.2 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) fue utilizado para todos los análisis estadísticos.

## RESULTADOS

La muestra constó de 5 pacientes mujeres, de entre 20-64 años, con un promedio de 46,2 años y una desviación estándar de 21,36 años. Del total, 3 pacientes presentaron OA de la ATM izquierda y 2 con OA de la ATM bilateral. Para cada paciente la intervención fue realizada en la ATM más afectada, siendo en ambos casos la ATM izquierda. Los intervalos de tiempo de control post tratamiento fueron de  $6 \pm 0,71$  meses.

### Máxima apertura bucal no asistida

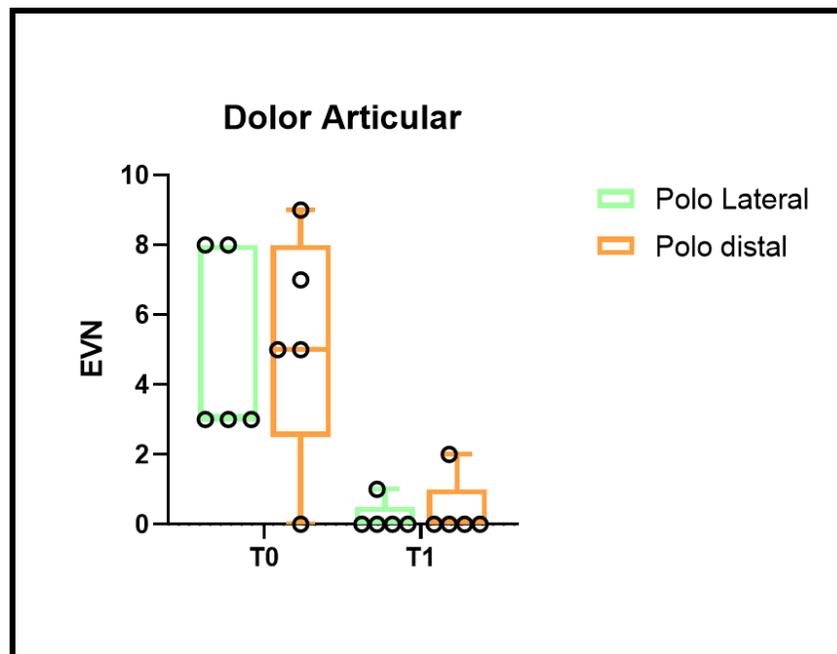
En T0 se obtuvo un promedio de MAB de  $40,7 \pm 6,52$  mm, siendo el valor máximo 48 mm y un mínimo de 33. De las 5 pacientes examinadas, 3 presentaron hipometría bucal (MAB < 40mm). Posterior al tratamiento, en el control de T1 se obtuvo un promedio de  $46,2 \pm 3,11$  mm, con un valor máximo de 49 mm y un mínimo de 41 mm, siendo no estadísticamente significativo ( $p=0,0954$ ). Ningún caso de hipometría bucal fue observado posterior al tratamiento (Figura 4).



**Figura 4:** Apertura bucal en T0 y T1 medida en mm. La línea roja representa el límite superior para el diagnóstico de hipometría bucal.

## Intensidad del dolor a la palpación en la ATM

Cuatro de 5 pacientes presentaron dolor severo a la palpación de alguno de sus cóndilos en T0 y 1 paciente presentó dolor leve, mientras que en T1, una paciente presentó dolor leve en la ATM intervenida y el resto no presentó dolor (Figura 5). Las diferencias de la severidad del dolor no fueron estadísticamente significativas tanto en el polo lateral ( $p= 0,0625$ ) como el distal ( $p=0,125$ ).



**Figura 5:** Intensidad de dolor a la palpación de la ATM intervenida por cada polo expresado en mediana y rango intercuartílico, separadas en T0 y en T1. EVN: escala valor numérica.

## Ruidos en la ATM

En T0 se obtuvo que 4 de 5 ATMs presentaron crepitación gruesa, de las cuales 1 dejó de presentar ruido, dos disminuyeron a crepitación fina y 1 se mantuvo al evaluar en T1, mientras que 1 paciente que presentaba crepitación fina dejó de presentar ruido (Tabla IV). La diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p= 0,125$ )

**Tabla IV.** Ruido de las ATM intervenidas, divididos en T0 y en T1.

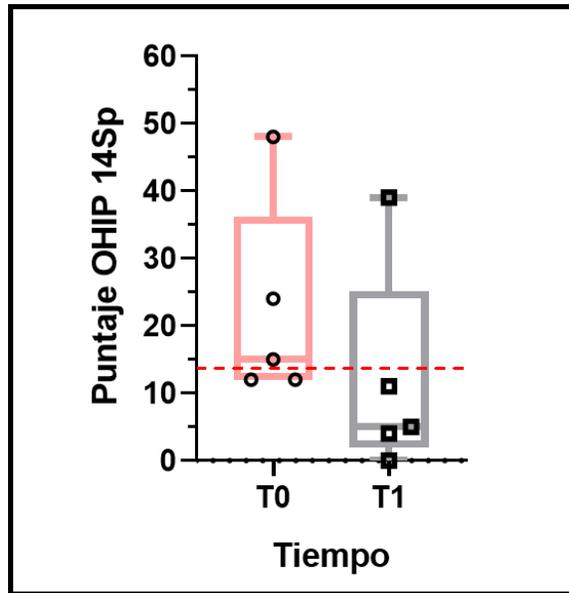
	T0	T1
Ausencia	0	2 (40%)
Crepitación fina	1 (20%)	2 (40%)
Crepitación gruesa	4 (80%)	1 (20%)

### **Calidad de vida relacionada con la salud oral**

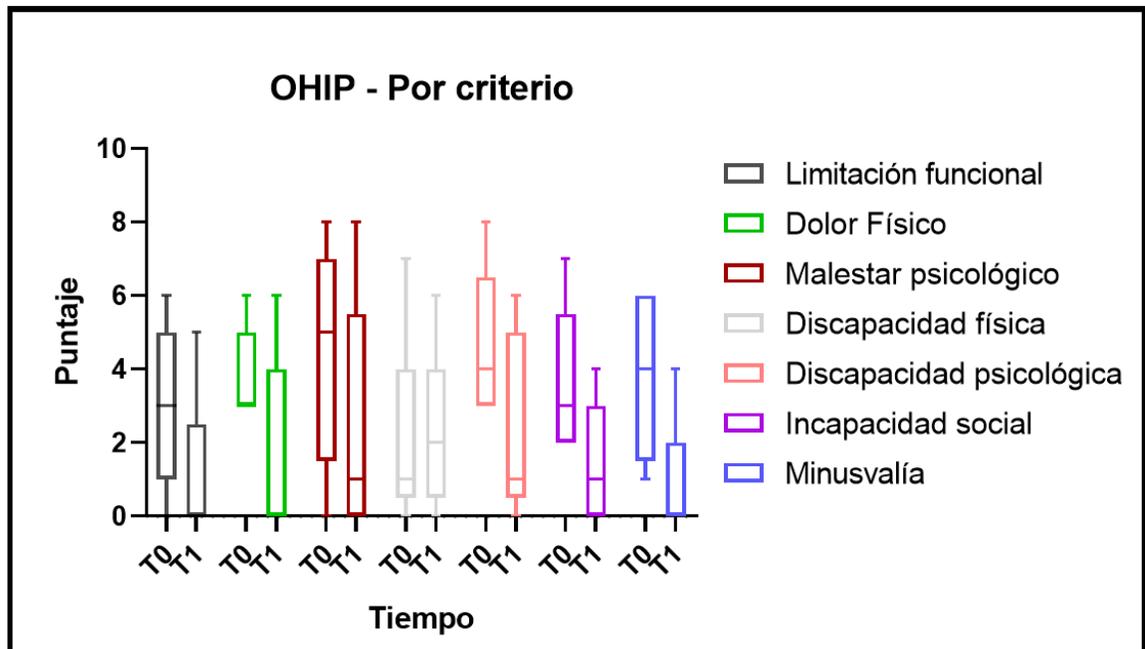
El promedio en T0 fue de  $22 \pm 15,24$  puntos. Mientras que en T1 el promedio fue de  $11,8 \pm 15,7$ . Al realizar el test de Wilcoxon no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los criterios analizados, así como tampoco en el puntaje total.

De la muestra, 3 pacientes (60%) tuvieron un puntaje total  $>14$  en T0, clasificándose con una mala calidad de vida, mientras que en T1 sólo 1 paciente (20%) obtuvo un puntaje mayor a 14 (Figura 6).

Al comparar según los distintos criterios, los que observaron una mayor disminución del puntaje fueron la minusvalía (78,94%), limitación funcional (66,67%) e incapacidad social (61,11%) respectivamente (Figura 7), en ninguno de estos cambios se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.



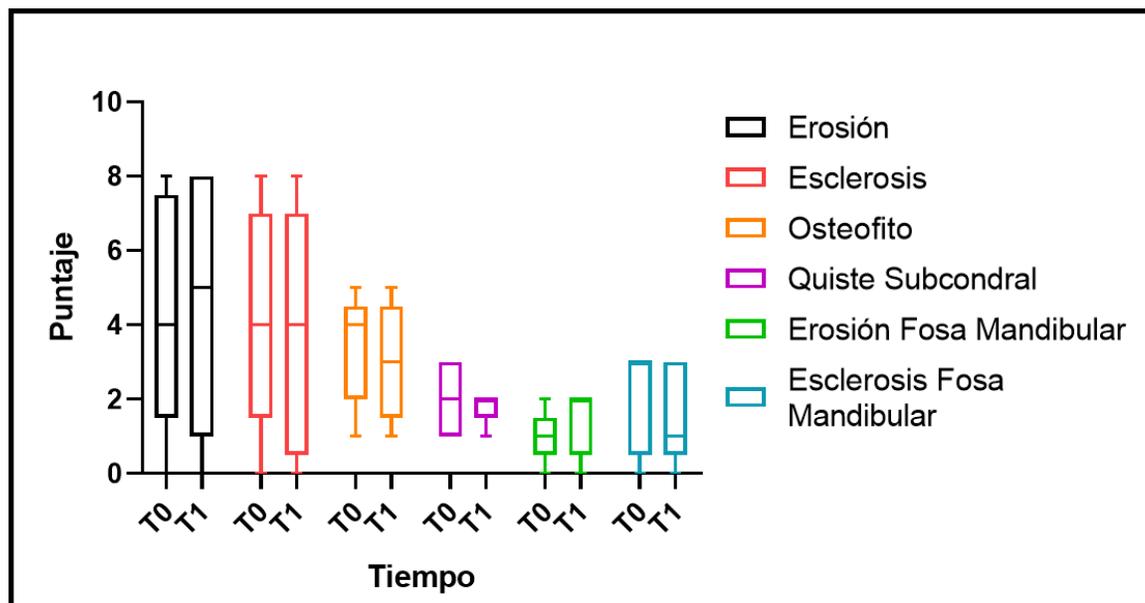
**Figura 6:** Comparación del puntaje OHIP 14Sp en T0 y T1. La línea roja marca los 14 puntos. Sobre este puntaje se considera una mala calidad de vida relacionada a salud oral.



**Figura 7:** Comparación del puntaje OHIP 14Sp por criterio en T0 y T1.

## Prevalencia de las Características Óseas en el Cóndilo y en la Fosa Mandibular

Mediante el test de Wilcoxon se evaluaron los valores medidos de los distintos criterios por separado y como el puntaje total. En ninguno de los casos se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Al comparar los resultados de los criterios por separado, así como del puntaje total, no se observó un claro patrón de tendencia entre T0 y T1 (Figura 8).



**Figura 8:** Mediciones del Cone-Beam en la articulación tratada en el inicio de tratamiento (T0) y post-tratamiento (T1).

Las ATMs tratadas fueron categorizadas en anomalía menor, moderada y severa según la puntuación total en T0 y en T1. Tanto en T0 como en T1, 1 paciente presentó una anomalía menor, 1 una anomalía moderada y 3 presentaron anomalía severa. Una paciente presentó una progresión de su severidad de moderada a severa (15 a 18 puntos) y otra paciente presentó una regresión de su severidad de severa a moderada (24 a 14 puntos)

# **DISCUSIÓN**

## **Cambios en los parámetros clínicos**

Todos los criterios clínicos analizados mostraron mejoras al comparar los resultados en T1. Se observó disminución del dolor, aumento de la apertura bucal a más de 40 mm en todos los casos y una reducción del ruido articular. Aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, se observó una tendencia favorable hacia la mejoría clínica después del tratamiento. Para el diagnóstico de OA de la ATM, considerando la presencia de criterios imagenológicos de OA, es importante recordar que si el único síntoma pesquisado es dolor, el diagnóstico adecuado sería artralgia, mientras que la presencia de ruidos articulares por sí sólo podría deberse a otras patologías degenerativas de la ATM, tales como osteoartrosis, condromatosis sinovial o artritis reumatoide (Schifmann y cols., 2010; Cárdenas y cols., 2013). Por lo tanto, podemos concluir que de las 5 ATMs tratadas sólo una mantuvo la condición de OA, observando la presencia de dolor articular y crépito en T1. Cabe resaltar que en este caso se redujo la crepitación de gruesa a fina, el dolor de severo a leve y se revirtió la hipometría bucal por lo que en términos de resultados clínicos estos fueron favorables.

La OA se caracteriza por una alteración en la producción de AH, una viscosidad disminuida del líquido sinovial y un mayor roce entre las superficies articulares debido al aumento de moléculas oxidativas reactivas, consecuencia de la hipoxia intraarticular. Esto libera mediadores del dolor y citoquinas proinflamatorias, manifestándose clínicamente con dolor y limitación de la apertura bucal como consecuencia de un reflejo nociceptivo (Millam y cols., 1995; Albiliay cols., 2018; Wilkes, 1989). Otro factor importante es la presencia de adhesiones fibrosas dentro de la cavidad articular (Millamy cols., 1995). Se cree que estas se podrían formar a partir de hemorragia intraarticular (Israel y cols., 2006). La hemoglobina liberada se degrada dentro de la cavidad articular, produciendo depósitos de hierro que reaccionan con el peróxido de hidrógeno (reacción de Fenton), formando radicales libres de anión hidroxilo. Esta molécula puede crear un puente entre fibrinógeno y

fibronectina, formando agregados proteicos resistentes a la degradación enzimática y, finalmente, produciendo adhesiones (Dijkgraaf y cols., 2003). La inmovilidad articular puede aumentar la formación de adhesiones, además de deteriorar la nutrición de la articulación, degradar el cartílago articular y reducir la cantidad de cartílago (Salter, 1989; Akeson y cols., 1987). Considerando lo anterior, existen diversos mecanismos por los cuales la inyección de FRP-L podría ser beneficiosa para la ATM:

1. Desgarro de las adherencias debido a la distensión hidráulica y expansión del espacio supradiscal, eliminando también el efecto de succión presente en la OA (Israel y cols., 2006b).
2. Las mallas densas de fibrina en FRP-L actúan como un andamiaje para la angiogénesis, liberando de forma gradual y sostenida factores de crecimiento (Choukroun y cols., 2018), tales como IL-1, IL-8, IL-4 y FCVE que juegan un rol en la remodelación, estimulando la debridación y posterior reparación de los tejidos (Albilia y cols., 2018b).
  - a. IL-4, presente en altas concentraciones en FRP-L, es una potente citoquina antiinflamatoria que modula la inflamación inhibiendo la estimulación de metaloproteinasas 1-3 que realiza IL-1 $\beta$ , neutralizando la vía de transducción de IL-1B, TNF- $\alpha$  y prostaglandinas (Hayashi y cols., 2000; Brown & Hural, 1997). Además, estimula la síntesis de colágeno fibrilar de los fibroblastos (Tiggelman y cols., 1995).
  - b. Se ha descrito en la literatura la presencia aumentada de FCVE en la articulación temporomandibular con OA, el cual es producido por los condrocitos como una respuesta a la hipoxia para estimular los niveles de metaloproteinasas e inhibidores de metaloproteinasas de la matriz tisular, lo que podría promover la destrucción del cartílago articular, aumentando la actividad osteoclástica para promover la penetración de vasos sanguíneos hacia el cartílago articular (Derwich y cols., 2020). Este efecto nocivo hay que interpretarlo como la respuesta de una noxa crónica, pero no se debe olvidar que esta citoquina es indispensable para iniciar la angiogénesis y posterior reparación

tisular (Zachary, 2003). Por lo tanto, la regulación inflamatoria que proporcionan los distintos componentes que FRP-L y el control mecánico de la noxa podría permitir el efecto reparativo del FCVE.

3. Nutrir las estructuras intracapsulares y mejorar la viscosidad del líquido sinovial mediante la coagulación fisiológica de FRP-L (Albilia y cols., 2018c; Albilia y cols., 2018d).

Existe literatura que cuestiona la presencia de leucocitos como factor favorable para el tratamiento, argumentando que los neutrófilos que liberan citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas podrían exacerbar la respuesta inflamatoria (Dragoo y cols, 2012). Sin embargo, se ha observado que las plaquetas, además de promover la coagulación, pueden modular las células inmunes, la migración de células mesenquimáticas y estimular la deposición de matriz mineralizada (Burgess, 2014). La interacción entre neutrófilos y plaquetas puede liberar moléculas antiinflamatorias, desacreditando la preocupación de que los neutrófilos exacerban la inflamación (Parrish y cols., 2017). Este mecanismo se produce cuando las plaquetas activadas liberan ácido araquidónico, que es utilizado por los neutrófilos para producir leucotrienos y prostaglandinas proinflamatorias (Meirer y cols., 2013). Luego, las plaquetas y neutrófilos convierten leucotrienos en lipoxinas, proteínas antiinflamatorias que limitan la activación de neutrófilos, previenen la diapedesis y promueven la resolución de la inflamación (Page y cols., 2013). Otros leucocitos como los macrófagos también pueden ser beneficiosos en el control de la inflamación. Los macrófagos pueden presentar dos tipos de fenotipos: M1, inducido por agentes microbianos y es de carácter proinflamatorio, mientras que M2 es inducido por linfocitos T "helper" 2 (Th2) y se caracteriza por ser de carácter antiinflamatorio (Lana y cols., 2019). La inmunidad tipo 2 que inducen los Th2 se caracteriza por el incremento de citoquinas antiinflamatorias como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 (Nakayama y cols., 2017). Los macrófagos, en un área que presente una noxa, se encargarán de llevar a cabo el proceso de inflamación, eliminar agentes patógenos y el debris celular y una vez realizado este proceso dejarán de responder a estímulos inflamatorios, a fin de promover la angiogénesis, proliferación celular y depósito de matriz para dar paso a la fase de remodelación (Pesce y cols, 2009).

Existen estudios de laboratorio que respaldan los potenciales beneficios de la presencia de leucocitos. En un estudio *in vitro* sobre los efectos de FRP inyectable (FRP-i)<sup>2</sup> en células humanas, se observó que FRP-i influye en el comportamiento de osteoblastos humanos en cuanto a promover la migración, proliferación y diferenciación incluso mejor que PRP, manteniendo este efecto por más tiempo y sin inducir la apoptosis celular (Wang y cols, 2017). En el estudio de Raouf y cols., se simuló el ambiente de una articulación con OA utilizando un medio de cultivo con condrocitos humanos e IL-1B. Se observó un aumento en la proliferación de condrocitos después de un día tanto para PRP como para FRP-i al compararlos con el grupo control, pero después de cinco días, FRP-i mostró una influencia significativamente mayor que PRP. En el medio que simulaba OA, el grupo de FRP-i mostró una mayor expresión de genes pro-regenerativos como SOX9, COL2A1 y ACAN. También se realizó un estudio en vivo en fémur de conejo, generando un defecto óseo en la superficie articular del fémur y se separaron en grupo sin intervención (control), tratados con PRP y por último con FRP-i. Los animales fueron sacrificados a las 4 y 12 semanas y se estudió la calidad de la cicatrización. Se observó una reparación completa del tejido cartilaginoso después de cuatro semanas con FRP-i, en comparación con PRP que mostró resultados similares recién a las 12 semanas. Esto demuestra las propiedades osteocondrales inducidas por FRP-i (Raouf y cols., 2017).

En la revisión sistemática de Derwich y cols. analizaron la mejoría clínica mediante inyección articular de corticosteroides (CS), AH o PRP (Derwich y cols., 2021). Dentro de los trabajos analizados, cabe destacar la alta heterogeneidad en la metodología, variando el número de inyecciones, cantidad de líquido administrado y tiempo de medición post tratamiento. Tanto el AH y el PRP como coadyuvantes del tratamiento de artrocentesis mostraron resultados favorables en cuanto a la

---

<sup>2</sup> Todos los estudios que utilizaron FRP-i fueron referenciados como ricos en leucocitos, pero cabe recalcar que no todas las FRP-i tienen altas concentraciones de leucocitos, dado que estos dependen de la técnica de centrifugación utilizada.

reducción media del dolor y aumento de apertura máxima en tiempos de 6 y 12 meses, mientras que CS producía resultados negativos, los cuales hipotetizan que podría deberse a una alteración en el metabolismo de la matriz de colágeno inducida por CS. Por otra parte, se destaca la falta de grupo control con artrocentesis sola o inyección de solución salina para comparar la efectividad de la terapia, además de observarse que la inyección única de AH obtiene resultados similares a 4 inyecciones en lapsus de 1 mes con PRP. Al contrastarlo con otra revisión sistemática con metaanálisis realizada por Xie y cols. que estudiaron la efectividad de estas terapias en OA de la ATM en contraste a coadyuvantes (Xie y cols, 2022), obtuvieron un total de 4 ensayos clínicos aleatorizados con resultados en un corto plazo (3-6 meses) y otros 5 al largo plazo (>12 meses), en el cual responden a la duda del trabajo de Derwich y cols. al señalar que al comparar la terapia de artrocentesis con inyección de AH, CS o PRP no hubieron diferencias significativas, y coinciden con que AH tiene mejores resultados a corto plazo, mientras que PRP muestra mejores resultados al largo plazo y CS obtienen resultados peores que el placebo. Al contrastarlo con nuestro estudio, se destaca en primer lugar que no se realizó artrocentesis y se obtuvo una disminución del dolor en un plazo de 6 meses. Por otro parte, se observó en nuestro estudio un aumento en la apertura máxima en todos los casos, aunque este no fuese estadísticamente significativo.

A nuestro conocimiento, sólo existe 1 estudio clínico que utiliza FRP-i y lo utilizan como coadyuvante de artrocentesis en el tratamiento de OA de la ATM (Işık y cols, 2022). Con una muestra de 36 personas, los dividieron en 2 grupos de 18 personas para comparar el tratamiento coadyuvante contra la artrocentesis sola y evaluaron los criterios de dolor y movimientos mandibulares en distintos rangos de tiempo que abarcaron desde 1 hasta 12 meses post tratamiento. En sus resultados observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos criterios a partir del primer mes y luego no obtuvieron diferencias.

## **Impacto de la inyección intraarticular de FRP-L en la CVRSO**

La OA de la ATM es una patología caracterizada por la presencia de dolor, alteración funcional y psicológica como distrés o depresión (Ning y cols., 2022). Además, una persona que padece esta patología puede padecer de insomnio comórbido (Lei y cols., 2015), por lo que es plausible creer que pueda afectar la CVRSO de quien la padece. Esta presunción va acorde a nuestros resultados, al analizar los valores obtenidos en T0 con la encuesta OHIP-14Sp se puede presumir que la OA de la ATM tiene un efecto negativo en la CVRSO. En el trabajo de Adrian y cols. se comparó la CVRSO de distintas patologías intraarticulares, siendo estas el desplazamiento discal, artralgia, osteoartrosis y osteoartritis. Con una muestra de 358 personas y siendo el 85,6% mujeres, se observó que el discomfort psicológico estuvo alterado en todas las patologías y que aquellos pacientes que presentaban dolor reportaron una peor CVRSO a diferencia de aquellos que no lo presentaban, debido a que la percepción de limitación funcional, dolor físico e incapacidad física fue mayor (Yap y cols., 2021).

Se observó una mejoría en la CVRSO al inyectar FRP-L que, pese a no ser estadísticamente significativa, se evidenció una tendencia a la disminución de la puntuación del OHIP-14Sp en T1. Estos resultados son concordantes con otros estudios que han evaluado el impacto del tratamiento de OA mediante inyección intraarticular en la CVRSO, observando una asociación entre la mejoría clínica y disminución a valores normales del puntaje total usando la encuesta del OHIP-14 (Kirkpatrick y cols., 2015; Su y cols., 2019; Catunda y cols., 2016; Su y cols., 2016). Dado que la inyección de FRP-L demostró disminuir el dolor articular, este efecto podría repercutir directamente en la percepción de mejoría en la salud física. Por consecuencia, tal y como lo plantean los principios de la CVRSO por la Organización Mundial de la Salud (Su y cols., 2014), al mejorar la salud física, la salud psicológica mejora en respuesta, lo que podría explicar por qué el malestar psicológico y la minusvalía mejoraron. Además, al mejorar la salud física y psicológica, la capacidad de comunicación y adaptación social también mejoraría, lo que podría explicar una mejora en la incapacidad social.

## **Observaciones de imagenología**

La osteoartritis de la ATM, al ser una patología degenerativa que compromete a todos los tejidos de la articulación, es común observar distintos signos imagenológicos compatibles con degeneración del tejido óseo, es más, estos son considerados como signos relevantes para la confirmación diagnóstica de la patología (Schiffman y cols., 2014).

Al comparar los resultados entre T0 y T1, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, ya sea analizando cada criterio por separado o el puntaje total. Estos resultados coinciden con los estudios retrospectivos de Sun y cols. y el ensayo clínico aleatorizado de Møystad y cols. En el primero se trataron 51 pacientes y 56 ATMs con AH mediante inyección intraarticular supra y subarticular en la ATM y analizaron los cambios óseos mediante imágenes tomadas con CBCT en un año (Sun y cols., 2018). En el otro estudio se trataron 36 pacientes con AH o CS evaluando los cambios imagenológicos 6 meses post-tratamiento (Møystad y cols., 2008). Considerando que la OA es una enfermedad degenerativa, se debe considerar que no obtener cambios estadísticamente significativos no es sinónimo de fracaso en el tratamiento, puesto que el hecho de no tener cambios podría significar que se detuvo o ralentizó el progreso destructivo. Por ejemplo, en una revisión llevada a cabo en articulaciones en general, se observó que la formación de osteofitos se puede comportar como el crecimiento alterado del hueso producto a la disminución de espacio que suele ocurrir en la OA o por un estímulo mecánico y por la edad (Kraan y Berg, 2007), por lo que la persistencia de osteofitos posterior al tratamiento es plausible.

En contraste, en el estudio de Abrahamsson y cols. estudiaron los cambios imagenológicos en 22 pacientes jóvenes entre 12 a 18 años con una media de tiempo de seguimiento de 4,1 años. Se observó una disminución de zonas erosivas (término en el que los autores incluyen quistes subcondrales y erosión superficial) estadísticamente significativos, mientras que la esclerosis subcortical como el aplanamiento superficial se mantuvieron relativamente iguales y la frecuencia de osteofitos aumentó significativamente, argumentando que signos como la esclerosis

y los osteofitos podrían ser secuelas de una articulación ahora sana, por lo que para determinar la regresión de OA sería comparando la presencia de zonas erosivas pre y post-tratamiento (Abrahamsson y cols., 2020). La disminución significativa de zonas erosivas difiere a los resultados de nuestro estudio y a los de Sun y Møystad, lo cual podría explicarse por el largo tiempo de control post-tratamiento. Ahora bien, el trabajo realizado por Li y colaboradores también obtuvieron resultados estadísticamente significativos utilizando AH. En el estudio, realizaron el seguimiento de dos grupos de pacientes a los 3 y 9 meses, 1 de ellos se realizó la técnica de inyección en la zona supradiscal y el otro grupo en la zona infradiscal. A los tres meses obtuvieron un retorno de 126 pacientes y a los 9 meses de 74 pacientes y observaron que ya desde los tres meses se observaron signos de remodelación ósea, los cuales fueron aún mayor a los 9 meses. Otra observación interesante de este estudio fue que el grupo tratado con la inyección infradiscal mostró mejores resultados que el otro grupo. Estos resultados, podrían contradecir la necesidad de un seguimiento mayor para comenzar a ver signos de remodelación y, por otra parte, fueron el único estudio que realizó 3 inyecciones en la cavidad intraarticular (con un intervalo de 2 semanas). Dado que el trabajo de Sun realizó una inyección, el de Moystad y el presente trabajo realizaron 2 inyecciones y el estudio de Abrahamson no especifica, la cantidad de inyecciones y la zona tratada deben ser tomadas en consideración. Pese a lo anterior, cabe recalcar que se debe prestar atención a los posibles efectos adversos de esta técnica, dado que se ha observado que la punción o perforación a la ATM (en especial si es reiterativo) aumenta el riesgo de formación de adhesiones producto al riesgo de puncionar vasos sanguíneos y provocar hemorragia intraarticular (Liu y cols., 2014).

Un problema analizado al intentar comparar estos estudios fue por el método de puntuación de cada uno. En primer lugar, el sistema de puntuación original de Møystad y cols. está basado en la guía del CI/TTM y no en el CD/TTM, en la que se menciona que el aplanamiento de cortical ósea es un criterio de OA, pero en la guía actualizada se considera que puede producirse por otros factores (Schiffman y cols., 2014). Además, este no incluye la presencia de quistes subcondrales en el cóndilo, los cuales son considerados como un signo degenerativo óseo dado que se producen por la infiltración de exudado inflamatorio proveniente de la cavidad

articular a través de poros producidos por el desgaste de la cortical ósea, acumulándose debajo de ésta (Ahmad y cols., 2009). Por último, la clasificación de la severidad abarca una puntuación muy amplia y no tiene fundamento, por lo que la diferencia entre una alteración leve y moderada podría ser por una diferencia de puntuación entre 1 a 16 puntos. Por otro lado, el sistema de puntuación de Ahmad y cols. agrupa diferentes signos radiográficos, les asigna un puntaje de SI/NO y según los resultados obtenidos clasifica el caso en No Osteoartritis (A), Indeterminante de Osteoartritis (B) y Osteoartritis (C). A diferencia de Møystad y cols. en el año 2008, este autor sí justifica la clasificación que usa, limitando el diagnóstico de OA únicamente por la presencia de zonas erosivas, lo que facilitaría el diagnóstico de osteoartritis y determinar la regresión de ésta. La limitación de este sistema de puntuación recae en la subjetividad para determinar la progresión de la enfermedad, puesto que la puntuación dicotómica de signos erosivos no permite cuantificar la severidad. Por último, Li propone un sistema de puntuación para cuantificar los cambios post-tratamiento que pareciera solucionar el problema anterior, asignando una escala de puntajes de -1 a 3 puntos o -1 a 2 puntos según el signo. Estos valores representan -1 (aumento en tamaño o cantidad), 0 (sin cambios) y los valores 1 a 3 como la disminución o desaparición del signo (Li y cols., 2015).

### **Limitaciones y observaciones del estudio**

En nuestro estudio el total de la muestra correspondieron a mujeres, lo cual podría deberse por tener una muestra muy pequeña, pero también dado que, diversos estudios han descrito una mayor prevalencia de OA y TTM en mujeres (Ning y cols; 2022; Qamar y cols., 2023; Boyan y cols., 2013).

En el presente estudio, 2 de las 5 pacientes fueron diagnosticadas con OA bilateral, pero en ambos casos fue tratada solamente la ATM más afectada. En T1 se observó que una de ellas presentó una mejoría clínica en ambas ATM y percibió además una mejor CVRSO, mientras que la otra paciente presentó una mejoría clínica únicamente en la ATM tratada y persistió una mala percepción en su CVRSO. Se

debe tener en consideración que la CVRSO es un parámetro subjetivo que mide la percepción de la persona respecto a su boca en general, no una parte de ella. Por lo que, si bien puede ser utilizado para estudiar el impacto de una patología y/o el tratamiento de esta, otros factores como otros trastornos orofaciales o problemas dentales como periodontitis, lesiones de caries y desdentamiento podrían alterar la percepción de un individuo sobre el estado de su salud oral (Ning y cols., 2022). Por ende, para futuras investigaciones se sugiere considerar si el diagnóstico de OA bilateral podría considerarse un criterio de exclusión si se deciden estudiar cambios clínicos y en la CVRSO si sólo se tratará una ATM. Møystad y cols. fueron los primeros en observar que, en pacientes tratados en una sola ATM pero que presentaban OA en ambas, tanto la mejoría como la exacerbación de los síntomas ocurrieron en ambas ATMs, e hipotetizaron que podría existir un mecanismo de compensación entre ambas articulaciones (Møystad y cols., 2008). Estos hallazgos se condicen con los nuestros, dado que en un comienzo ambas pacientes relataron mejoras en su sintomatología, el problema fue que una de ellas, semanas antes de ser controlada relató haber vivido un episodio familiar trágico, provocando fuertes repercusiones en su estado de ánimo. Este caso podría reflejar cómo el distrés altera la modulación del dolor, aumentando la percepción del dolor en esta paciente (Li y Leung, 2021; Liu y cols., 2022), mientras que una explicación plausible de relatar sólo leves molestias del lado tratado podría deberse más a un efecto placebo que a un efecto terapéutico (Kirkpatrick y cols., 2015).

### **Fortalezas y cierre**

Hasta lo que conocemos este es el primer estudio que utiliza el examen clínico, la encuesta OHIP-14 y estudio imagenológico para determinar la eficacia en el tratamiento de OA de la ATM, abarcando a esta patología de manera más integral.

Pese a tener una muestra pequeña, se presentan resultados prometedores como alternativa terapéutica para el tratamiento de OA de la ATM, logrando observarse una asociación favorable entre la inyección intraarticular de FRP-L y mejoría clínica tanto en aumento de la apertura máxima, disminución del dolor y ruido articular, además de presentar una mejor calidad de vida. En cuanto a lo observado en CBCT,

los resultados fueron coincidentes con otros estudios similares, por lo que un control en 1 año o más es necesario para determinar si se observan efectos satisfactorios a nivel de la ATM tratada, además de la innegable necesidad de estandarizar y validar un método de clasificación. La necesidad de estandarizar estos estudios, considerando variables como la edad, metodología, grupo de control y utilizar un sistema de puntuación de severidad de la sintomatología y del examen imagenológico son vitales para estudios posteriores.

## **CONCLUSIÓN**

En el presente estudio, se observó que la inyección de FRP-L es favorable clínicamente y consigue aliviar la sintomatología en el corto plazo, pero no es concluyente si este logra detener o revertir los cambios óseos de la ATM.

El tratamiento de la OA de la ATM resulta ser una interesante y desafiante propuesta para los investigadores. La combinación de factores físicos y psicosociales hacen que el tratamiento de esta patología no se puede limitar únicamente en la intervención física de la enfermedad.

Por otra parte, las técnicas poco invasivas para el tratamiento de OA que se han querido implementar todavía no logran demostrar beneficios superiores al tratamiento de artrocentesis, lo que permite continuar con el impulso de desarrollar nuevas técnicas o insumos que funcionen como coadyuvantes o terapias únicas.

Para un siguiente estudio se sugiere utilizar una muestra mayor de participantes, mejorar el sistema de valoración imagenológica y realizar un seguimiento de al menos 1 año.

# Anexos

## ANEXO 1



Santiago, octubre 05 de 2020

Prof. Dr. Aler Fuentes  
Investigador Principal  
Facultad de Odontología  
Universidad de Chile  
Presente

Ref.: Proyecto de Investigación: "Evaluación del tratamiento con fibrina rica en plaquetas y leucocitos en pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular".

Estimado Dr. Fuentes:

Habiéndose recibido el documento de Consentimiento Informado modificado de acuerdo a lo indicado por este Comité se procede a entregar aprobación definitiva al proyecto de la referencia y al Consentimiento Informado, versión 03 de julio de 2020.

Esta aprobación es válida por un plazo de 12 meses a contar de esta fecha. En caso de requerir tiempo más allá de ese plazo, se deberá solicitar una extensión del mismo.

El CEI-SSMN solicita al Investigador Responsable notificar a este Comité en un plazo no mayor a tres días cualquier evento adverso severo. Asimismo, el comité solicita presentar un informe semestral sobre el progreso del estudio.

Adjunto a la presente sírvase encontrar documento de Consentimiento Informado timbrado, fechado y firmado por el suscrito y del cual hemos conservado copia en nuestros archivos.

Asimismo, se adjuntan Listado de Integrantes del CEI-SSMN, Declaración de Buenas Prácticas Clínicas y carta dirigida a Investigadores Principales en relación a enrolamiento de pacientes.

Lo saluda atentamente,

  
DR. JUAN JORGE SILVA SOLÍS  
PRESIDENTE - CEI-SSMN

Calle San José, 1053, Independencia,  
Santiago, Chile  
llorena.carrasco@redsalud.gov.cl  
Fono (56-2) 2575 8506  
www.cemsa.cl

## ANEXO 2: Encuesta OHIP-14Sp



### CUESTIONARIO OHIP-14Sp



**Recomendaciones:** Debe establecer desde un inicio al entrevistado que las preguntas serán en relación a cómo se sintió en el último año (12 meses). Marque con una cruz la alternativa de la respuesta que el encuestado prefiera.

Para obtener una calificación por medio del método aditivo se sumará el código de cada respuesta para obtener una calificación para cada dimensión y para el instrumento completo (0-56), implicando que la mayor calificación representará el mayor efecto de los trastornos bucodentales en la calidad de vida del entrevistado.

Las preguntas sin respuesta se codificarán como valor de "cero".

Preguntas OHIP-14Sp		Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Frecuentemente	Siempre
1	¿Ha sentido que su aliento se ha deteriorado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	<input type="checkbox"/>				
2	¿Ha sentido que su digestión ha empeorado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	<input type="checkbox"/>				
3	¿Ha tenido dientes sensibles, por ejemplo debido a alimentos o líquidos fríos?	<input type="checkbox"/>				
4	¿Ha tenido dolor de dientes?	<input type="checkbox"/>				
5	¿Los problemas dentales lo/a han hecho sentir totalmente infeliz?	<input type="checkbox"/>				
6	¿Se ha sentido inconforme con la apariencia de sus dientes, boca o prótesis?	<input type="checkbox"/>				
7	¿Ha sido poca clara la forma en que usted habla por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	<input type="checkbox"/>				
8	¿La gente ha malentendido algunas de sus palabras por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	<input type="checkbox"/>				
9	¿Su sueño ha sido interrumpido por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	<input type="checkbox"/>				
10	¿Ha estado molesto o irritado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	<input type="checkbox"/>				
11	¿Ha sido menos tolerante con su pareja o familia por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	<input type="checkbox"/>				
12	¿Ha tenido dificultades haciendo su trabajo habitual por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	<input type="checkbox"/>				
13	¿Ha sido totalmente incapaz de funcionar por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	<input type="checkbox"/>				
14	¿Ha sido incapaz de trabajar a su capacidad total por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	<input type="checkbox"/>				
<b>Total =</b>						

**Nunca= 0, Casi Nunca= 1, Algunas veces= 2, Frecuentemente= 3, Siempre= 4.**

León et al.: Validation of the Spanish version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14Sp) in elderly Chileans. BMC Oral Health 2014 14:95.

## **Bibliografía**

- Abrahamsson, A. K., Arvidsson, L. Z., Småstuen, M. C., & Larheim, T. A. (2020). Improvement of bone-erosive temporomandibular joint (TMJ) abnormalities in adolescents undergoing non-surgical treatment: a longitudinal study. *Dento maxillo facial radiology*, 49(5), 20190338. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20190338>
- Ahmad, M., Hollender, L., Anderson, Q., Kartha, K., Ohrbach, R., Truelove, E. L. y cols. (2009). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD): development of image analysis criteria and examiner reliability for image analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 107(6), 844–860. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.02.023>
- Akeson, W. H., Amiel, D., Abel, M. F., Garfin, S. R., & Woo, S. L. (1987). Effects of Immobilization on Joints. *Clinical Orthopaedics And Related Research*, 219(NA:), 28??37. <https://doi.org/10.1097/00003086-198706000-00006>
- Albilia, J., Herrera-Vizcaíno, C., Weisleder, H., Choukroun, J., & Ghanaati, S. (2018). Liquid platelet-rich fibrin injections as a treatment adjunct for painful temporomandibular joints: preliminary results. *Cranio*, 38(5), 292-304. <https://doi.org/10.1080/08869634.2018.1516183>
- Albilia, J., Herrera-Vizcaíno, C., Weisleder, H., Choukroun, J., & Ghanaati, S. (2018b). Liquid platelet-rich fibrin injections as a treatment adjunct for painful temporomandibular joints: preliminary results. *Cranio*, 38(5), 292-304. <https://doi.org/10.1080/08869634.2018.1516183>
- Albilia, J., Herrera-Vizcaíno, C., Weisleder, H., Choukroun, J., & Ghanaati, S. (2018c). Liquid platelet-rich fibrin injections as a treatment adjunct for painful temporomandibular joints: preliminary results. *Cranio*, 38(5), 292-304. <https://doi.org/10.1080/08869634.2018.1516183>
- Albilia, J., Herrera-Vizcaíno, C., Weisleder, H., Choukroun, J., & Ghanaati, S. (2018d). Liquid platelet-rich fibrin injections as a treatment adjunct for painful temporomandibular joints: preliminary results. *Cranio*, 38(5), 292-304. <https://doi.org/10.1080/08869634.2018.1516183>
- Alkhader, M., Kuribayashi, A., Ohbayashi, N., Nakamura, S., & Kurabayashi, T. (2010). Usefulness of cone beam computed tomography in temporomandibular joints with soft tissue pathology. *Dento Maxillo Facial Radiology*, 39(6), 343–348. <https://doi.org/10.1259/dmfr/76385066>
- Al-Moraissi, E. A., Wolford, L. M., Ellis, E., & Neff, A. (2020). The hierarchy of different treatments for arthrogenous temporomandibular disorders: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal Of Cranio-maxillofacial Surgery/Journal Of Cranio-maxillo-facial Surgery*, 48(1), 9-23. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.10.004>
- Bianchi, J., Gonçalves, J. R., de Oliveira Ruellas, A. C., Ashman, L. M., Vimort, J. B. y cols. (2021). Quantitative bone imaging biomarkers to diagnose

- temporomandibular joint osteoarthritis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50(2), 227–235. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.04.018>
- Boyan, B. D., Tosi, L. L., Coutts, R. D., Enoka, R. M., Hart, D. A. y cols. (2013). Addressing the gaps: sex differences in osteoarthritis of the knee. *Biology of Sex Differences*, 4(1), 4. doi:10.1186/2042-6410-4-4
- Brown, M. A., & Hural, J. (1997). Functions of IL-4 and Control of Its Expression. *Critical Reviews In Immunology*, 17(1), 1-32. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v17.i1.10>
- Burgess DJ. (2014) Signalling: vesicle vehicles of genetic information. *Nat Rev Genet*. 2014;15:514e523.
- Cárdenas, R., Mediburu, C. E., Cortés, D., Lugo, P., Navarro, D. y cols. (2013). Características clínicas relacionadas con la presencia de ruidos en la articulación temporomandibular. *Intramed Journal*, 2(2), intramed.net.
- Cardoneanu, A., Macovei, L. A., Burlui, A. M., Mihai, I. R., Bratoiu, I. y cols. (2022). Temporomandibular Joint Osteoarthritis: Pathogenic Mechanisms Involving the Cartilage and Subchondral Bone, and Potential Therapeutic Strategies for Joint Regeneration. *International journal of molecular sciences*, 24(1), 171. <https://doi.org/10.3390/ijms24010171>
- Catunda, I., Vasconcelos, B. D. E., De S Andrade, E., & Costa, D. (2016). Clinical effects of an avocado–soybean unsaponifiable extract on arthralgia and osteoarthritis of the temporomandibular joint: preliminary study. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery/International Journal Of Oral & Maxillofacial Surgery*, 45(8), 1015-1022. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.01.008>
- Chou, T. M., Chang, H. P. y Wang, J. C. (2020). Autologous platelet concentrates in maxillofacial regenerative therapy. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 36(5), 305–310. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12192>
- Christian, P., Arias, R. y Aravena-torres, R. (2016). Implantología y Rehabilitación Oral Prevalencia de trastornos temporomandibulares en adolescentes del Sur de Chile , año 2015. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 9(3), 244–252. <http://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2016.09.005>
- Choukroun, Joseph & Adda, F. & Schoeffler, C. & Vervelle, A. (2001). An opportunity in peri-implantology: the PRF Implantodontie. 42. 55-62.
- Chung, P. Y., Lin, M. T. y Chang, H. P. (2019). Effectiveness of platelet-rich plasma injection in patients with temporomandibular joint osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 127(2), 106–116. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.003>

- Conti, P. C. R., Pinto-Fiamengui, L. M. S., Cunha, C. O. y Conti, A. C. de C. F. (2012). Orofacial pain and temporomandibular disorders - the impact on oral health and quality of life. *Brazilian Oral Research*, 26(SPL. ISS.1), 120–123. <https://doi.org/10.1590/S1806-83242012000700018>
- De Leeuw, R. et al. (2015). *American Academy of Orofacial Pain. Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management.*
- Derwich, M., Mitus-Kenig, M. y Pawlowska, E. (2020). Interdisciplinary approach to the temporomandibular joint osteoarthritis—review of the literature. *Medicina (Lithuania)*, 56(5), 1–24. <https://doi.org/10.3390/medicina56050225>
- Derwich, M., Mituś-Kenig, M., & Pawłowska, E. (2021). Mechanisms of Action and Efficacy of Hyaluronic Acid, Corticosteroids and Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis—A Systematic Review. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22(14), 7405. <https://doi.org/10.3390/ijms22147405>
- Dijkgraaf, L. C., Zardeneta, G., Cordewener, F. W., Liem, R. S., Schmitz, J. P. y cols. (2003). Crosslinking of fibrinogen and fibronectin by free radicals: A possible initial step in adhesion formation in osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*, 61(1), 101-111. <https://doi.org/10.1053/joms.2003.50047>
- Dohan Ehrenfest, D. M., Del Corso, M., Diss, A., Mouhyi, J. y Charrier, J.-B. (2010). Three-Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane. *Journal of Periodontology*, 81(4), 546–555. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090531>
- Dohan Ehrenfest, D. M., Rasmusson, L. y Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, 27(3), 158–167. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>
- Dragoo, J. L., Braun, H. J., Durham, J. L., Ridley, B. A., Odegaard, J. I. y cols. (2012). Comparison of the Acute Inflammatory Response of Two Commercial Platelet-Rich Plasma Systems in Healthy Rabbit Tendons. *The American Journal Of Sports Medicine*, 40(6), 1274-1281. <https://doi.org/10.1177/0363546512442334>
- Dworkin, S. F. y LeResche, L. (1992). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *Journal of Craniomandibular Disorders : Facial & Oral Pain*, 6(4), 301–355.
- Elfving, L., Helkimo, M. y Magnusson, T. (2002). Prevalence of different temporomandibular joint sounds, with emphasis on disc-displacement, in patients with temporomandibular disorders and controls. *Swedish Dental Journal*, 26(1), 9–19.
- Gil-Martínez, A., Paris-Aleman, A., López-de-Uralde-Villanueva, I. y La Touche, R. (2018). Management of pain in patients with temporomandibular disorder

- (TMD): Challenges and solutions. *Journal of Pain Research*, 11, 571–587. <https://doi.org/10.2147/JPR.S127950>
- Gonzalez, Y., Castrillón, E., Oyarzo, J. F. y Espinoza de Santillana, I. (2016). Assessment Instruments. Versión 15 de mayo, 2016. Criterios Diagnósticos para Trastornos Temporomandibulares: Instrumentos de Evaluación: Español. *International Network for Orofacial Pain and Related Disorders Methodology*. <https://bit.ly/3epyXMm>
- Habib, S. R., Al Rifaiy, M. Q., Awan, K. H., Alsaif, A., Alshalan, A. y cols. (2015). Prevalence and severity of temporomandibular disorders among university students in Riyadh. *Saudi Dental Journal*, 27(3), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2014.11.009>
- Hayashi, Y., Kobayashi, M., Kuwata, H., Atsumi, G., Deguchi, K. y cols. (2000). Interferon- $\Gamma$  and interleukin 4 inhibit interleukin 1 $\beta$ -induced delayed prostaglandin E<sub>2</sub> generation through suppression of cyclooxygenase-2 expression in human fibroblasts. *Cytokine*, 12(6), 603-612. <https://doi.org/10.1006/cyto.1999.0622>
- Im, Y. G., Lee, J. S., Park, J. Il, Lim, H. S., Kim, B. G. y cols. (2018). Diagnostic accuracy and reliability of panoramic temporomandibular joint (TMJ) radiography to detect bony lesions in patients with TMJ osteoarthritis. *Journal of Dental Sciences*, 13(4), 396–404. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2018.08.006>
- Israel, H. A., Langevin, C., Singer, M. D., & Behrman, D. A. (2006). The Relationship Between Temporomandibular Joint Synovitis and Adhesions: Pathogenic Mechanisms and Clinical Implications for Surgical Management. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*, 64(7), 1066-1074. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.03.012>
- Israel, H. A., Langevin, C., Singer, M. D., & Behrman, D. A. (2006b). The Relationship Between Temporomandibular Joint Synovitis and Adhesions: Pathogenic Mechanisms and Clinical Implications for Surgical Management. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*, 64(7), 1066-1074. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.03.012>
- Işık, G., Kenç, S., Özveri Koyuncu, B., Günbay, S., & Günbay, T. (2022). Injectable platelet-rich fibrin as treatment for temporomandibular joint osteoarthritis: A randomized controlled clinical trial. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 50(7), 576–582. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2022.06.006>
- Kalladka, M., Quek, S., Heir, G., Eliav, E., Mupparapu, M. y cols. (2014). Temporomandibular joint osteoarthritis: diagnosis and long-term conservative management: a topic review. *Journal of Indian Prosthodontic Society*, 14(1), 6–15. <https://doi.org/10.1007/s13191-013-0321-3>

- Kang, S., Lee, D., Jh, C., Kim, S., Kim, Y. y cols. (2007). Association between estrogen receptor polymorphism and pain susceptibility in female temporomandibular joint osteoarthritis patients. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery/International Journal Of Oral & Maxillofacial Surgery*, 36(5), 391-394. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.12.004>
- Kirkpatrick, D. R., McEntire, D. M., Hambsch, Z. J., Kerfeld, M. J., Smith, T. A. y cols. (2015). Therapeutic Basis of Clinical Pain Modulation. *Clinical And Translational Science*, 8(6), 848-856. <https://doi.org/10.1111/cts.12282>
- Lana, J. F., Huber, S. C., Purita, J., Tambeli, C. H., Santos, G. S. y cols. (2019). Leukocyte-rich PRP versus leukocyte-poor PRP - The role of monocyte/macrophage function in the healing cascade. *Journal Of Clinical Orthopaedics And Trauma*, 10, S7-S12. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.05.008>
- Larheim, T. A., Abrahamsson, A. K., Kristensen, M., Arvidsson, L. Z. (2014). Temporomandibular joint diagnostics using cone beam computed tomography. *Dento maxillo facial radiology*, 20140235. [http://www.birpublications.org/doi/abs/10.1259/dmfr.20140235?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&](http://www.birpublications.org/doi/abs/10.1259/dmfr.20140235?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&)
- Lei J, Liu M. Q., Yap A. U., Fu K. Y. (2015). Sleep disturbance and psychologic distress: prevalence and risk indicators for temporomandibular disorders in a Chinese population. *J Oral Facial Pain Headache.*; 29(1): 24-30.
- Lenguas, A. L., Ortega, R., Samara, G., & López, M. A. (2010). Tomografía computerizada de haz cónico. Aplicaciones clínicas en odontología; comparación con otras técnicas. *Cient. Dent.*, 7(2), 147–159.
- León, S., Bravo-Cavicchioli, D., Correa-Beltrán, G. y Giacaman, R. A. (2014). Validation of the Spanish version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14Sp) in elderly Chileans. *BMC Oral Health*, 14, 95. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-14-95>
- Li, C., Long, X., Deng, M., Li, J., Cai, H. y cols. (2015). Osteoarthritic Changes After Superior and Inferior Joint Space Injection of Hyaluronic Acid for the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis With Anterior Disc Displacement Without Reduction: A Cone-Beam Computed Tomographic Evaluation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(2), 232–244. doi:10.1016/j.joms.2014.08.034
- Li, D. T. S. y Leung, Y. Y. (2021). Temporomandibular Disorders: Current Concepts and Controversies in Diagnosis and Management. *Diagnostics*, 11(3), 459. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030459>
- Liapaki, A., Thamm, J. R., Ha, S., Monteiro, J. L. G. C., McCain, J. P. y cols. (2021). Is there a difference in treatment effect of different intra-articular drugs for temporomandibular joint osteoarthritis? A systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, January*. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.01.019>

- Liu, S., & Kelliher, L. (2022). Physiology of pain—a narrative review on the pain pathway and its application in the pain management. *Digestive Medicine Research*, 5, 56. <https://doi.org/10.21037/dmr-21-100>
- Liu, X. M., Cai, X. Y., Yang, C., Zhang, S. Y., Chen, M. J. y cols. (2014). Can Puncture Increase the Risk of Intra-Articular Adhesion in the Temporomandibular Joint? *Journal of Craniofacial Surgery*, 25(1), e26–e29. doi:10.1097/scs.0b013e3182a2edbe
- Liu, Y., Sun, X., Yu, J., Wang, J., Zhai, P. y cols. (2019). Platelet-Rich Fibrin as a Bone Graft Material in Oral and Maxillofacial Bone Regeneration: Classification and Summary for Better Application. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3295756>
- Meirer K, Steinhilber D, Proschak E. (20113). Inhibitors of the arachidonic acid cascade: interfering with multiple pathways. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*;114(1): 83e91.
- Milam, S. B., & Schmitz, J. P. (1995). Molecular biology of temporomandibular joint disorders: Proposed mechanisms of disease. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*, 53(12), 1448-1454. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(95\)90675-4](https://doi.org/10.1016/0278-2391(95)90675-4)
- Monasterio, G., Castillo, F., Betancur, D., Hernández, A., Flores, G. y cols. (2018). Osteoarthritis of the Temporomandibular Joint: Clinical and Imagenological Diagnosis, Pathogenic Role of the Immunoinflammatory Response, and Immunotherapeutic Strategies Based on T Regulatory Lymphocytes. In *Temporomandibular Joint Pathology - Current Approaches and Understanding*. <https://www.intechopen.com/chapters/58657>
- Monasterio, G., Castillo, F., Rojas, L., Cafferata, E. A., Alvarez, C. y cols. (2018). Th1/Th17/Th22 immune response and their association with joint pain, imagenological bone loss, RANKL expression and osteoclast activity in temporomandibular joint osteoarthritis: A preliminary report. *Journal of Oral Rehabilitation*, 45(8), 589–597. <https://doi.org/10.1111/joor.12649>
- Møystad, A., Mork-Knutsen, B. B. y Bjørnland, T. (2008). Injection of sodium hyaluronate compared to a corticosteroid in the treatment of patients with temporomandibular joint osteoarthritis: a CT evaluation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 105(2), 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.08.024>
- Nakayama T, Hirahara K, Onodera A, Endo Y, Hosokawa H y cols. (2017). Th2 cells in health and disease. *Annu Rev Immunol.*;35:53e84.
- Ning, W., Schmalz, G., Li, P., & Huang, S. (2022). Oral health-related quality of life in patients with osteoarthritis of the temporomandibular joint—Results of a systematic review. *Journal Of Oral Rehabilitation*, 49(11), 1106-1114. <https://doi.org/10.1111/joor.13363>
- Ogütçen-Toller, M. (2003). Sound analysis of temporomandibular joint internal derangements with phonographic recordings. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 89(3), 311–318. <https://doi.org/10.1067/mpr.2003.18>

- Ohrbach R, Gonzalez Y, List T, Michelotti A, Schiffman E. (2016) Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) Clinical Examination Protocol: Version 02June2013. Criterios Diagnósticos para Trastornos Temporomandibulares: Instrumentos de Evaluación: Español, Versión 02June2013]: Gonzalez Y, Castrillón E, Oyarzo JF, Espinoza de Santillana I, Ortiz F, Velasco Neri J, Leyva E, Trans. [www.rdctmdinternational.org](http://www.rdctmdinternational.org)
- Page C, Pitchford S. (2013). Neutrophil and platelet complexes and their relevance to neutrophil recruitment and activation. *Int Immunopharmacol.*;17(4): 1176e1184.
- Parrish WR, Roides B. Physiology of blood components in wound healing: an appreciation of cellular co-operativity in platelet rich plasma action. *J Exerc Sports Ortho.* 2017;4(2):1e14.
- Peck, C. C., Goulet, J. P., Lobbezoo, F., Schiffman, E. L., Alstergren, P. y cols. (2014). Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*, 41(1), 2–23. <https://doi.org/10.1111/joor.12132>
- Pesce J. T., Ramalingam T. R. , Mentink-Kane M. M. (2009). Arginase-1-expressing macrophages suppress Th2 cytokine-driven inflammation and fibrosis. *PLoS Pathog.*;5, e1000371.
- Pihut, M., Szuta, M., Ferendiuk, E. y Zeńczak-Więckiewicz, D. (2015). Evaluation of Pain Regression in Patients with Temporomandibular Dysfunction Treated by Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Injections: A Preliminary Report. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/132369>
- Qamar, Z., Alghamdi, A. M. S., Haydarah, N. K. B., Balateef, A. A., Alamoudi, A. A. y cols. (2023). Impact of temporomandibular disorders on oral health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Journal Of Oral Rehabilitation*, 50(8), 706-714. <https://doi.org/10.1111/joor.13472>
- Raouf, M. A. E., Wang, X., Miusi, S., Chai, J., AbdEl-Aal, A. B. M. y cols. (2017). Injectable-platelet rich fibrin using the low speed centrifugation concept improves cartilage regeneration when compared to platelet-rich plasma. *Platelets*, 30(2), 213-221. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1401058>
- Salter, R. B. (1989). The biologic concept of continuous passive motion of synovial joints. The first 18 years of basic research and its clinical application. *PubMed*, 242, 12-25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2650945>
- Schiffman, E. L., Ohrbach, R., Truelove, E. L., Tai, F., Anderson, G. C. y cols. (2010). The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. V: methods used to establish and validate revised Axis I diagnostic algorithms. *Journal of orofacial pain*, 24(1), 63–78.
- Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G. y cols. (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†. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 28(1), 6–27.

<https://doi.org/10.11607/jop.1151>

- Slade, G. D. (1997). Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 25(4), 284–290. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1997.tb00941.x>
- Su, N., Liu, Y., Yang, X., Shen, J. y Wang, H. (2016). Correlation between oral health-related quality of life and clinical dysfunction index in patients with temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal of Oral Science*, 58(4), 483–490. <https://doi.org/10.2334/josnurd.16-0224>
- Su, N., Wang, H., Van Wijk, A., Visscher, C., Lobbezoo, F. y cols. (2019). Prediction Models for Oral Health–Related Quality of Life in Patients with Temporomandibular Joint Osteoarthritis 1 and 6 Months After Arthrocentesis with Hyaluronic Acid Injections. *Journal Of Oral & Facial Pain And Headache*, 33(1), 54-66. <https://doi.org/10.11607/ofph.2044>
- Su, N., Yang, X., Liu, Y., Huang, Y., & Shi, Z. (2014). Evaluation of arthrocentesis with hyaluronic acid injection plus oral glucosamine hydrochloride for temporomandibular joint osteoarthritis in oral-health-related quality of life. *Journal Of Cranio-maxillofacial Surgery/Journal Of Cranio-maxillo-facial Surgery*, 42(6), 846-851. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2013.12.003>
- Sun, H., Su, Y., Song, N., Li, C., Shi, Z. y cols. (2018). Clinical Outcome of Sodium Hyaluronate Injection into the Superior and Inferior Joint Space for Osteoarthritis of the Temporomandibular Joint Evaluated by Cone-Beam Computed Tomography: A Retrospective Study of 51 Patients and 56 Joints. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 5793–5801. <https://doi.org/10.12659/MSM.908821>
- Tanaka, E., Detamore, M. S. y Mercuri, L. G. (2008). Degenerative Disorders of the Temporomandibular Joint: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Dental Research*, 87(4), 296–307. <https://doi.org/10.1177/154405910808700406>
- Tiggelman AM, Boers W, Linthorst C, Sala M, Chamuleau RA (1995). Collagen synthesis by human liver (myo)fibroblasts in culture: evidence for a regulatory role of IL-1 beta, IL-4, TGF beta and IFN gamma. *J Hepatol*;23:307-17.
- Triantafyllidou, K., Venetis, G. y Bika, O. (2013). Efficacy of hyaluronic acid injections in patients with osteoarthritis of the temporomandibular joint. A comparative study. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 24(6), 2006–2009. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3182a30566>
- Okeson, J. (2020). *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion* (8th ed.).
- Valesan, L. F., Da-Cas, C. D., Réus, J. C., Denardin, A. C. S., Garanhani, R. R. y cols. (2021). Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 25(2), 441–453. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03710-w>

- Van Der Kraan, P. M., & Van Den Berg, W. B. (2007). Osteophytes: relevance and biology. *Osteoarthritis And Cartilage*, 15(3), 237-244. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.11.006>
- Vicente-Herrero, M. T., López-González, A. A., De La Torre, M. V. R. I., García, L. M. C., García, M. J. T. y cols. (2016). Dolor en población laboral y su interferencia en actividades de la vida diaria. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 23(2), 64–74. <https://doi.org/10.20986/resed.2016.3425/2016>
- Vicente-Herrero, M. T., Bueno, S., Moyá, F., De la Torre, M. V. y García, L. (2018). Valoración del dolor. Revisión Comparativa de Escalas y Cuestionarios. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 25(4), 228–236. <https://doi.org/10.20986/resed.2018.3632/2017>
- Wang, X., Zhang, Y., Choukroun, J., Ghanaati, S., Miron, R. J. (2017). Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets*, 29(1), 48-55. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293807>
- Wilkes, C. H. (1988). *Internal Derangements of the Temporomandibular Joint*. <https://doi.org/10.1001/archotol.1989.01860280067019>
- Xie, Y., Zhao, K., Ye, G., Yao, X., Yu, M. y cols. (2022). Effectiveness of Intra-articular Injections of Sodium Hyaluronate, Corticosteroids, Platelet-rich on Temporomandibular Joint Osteoarthritis: a Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *The journal of evidence-based dental practice*, 22(3), 101720. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2022.101720>
- Yap, A. U., Zhang, X., Cao, Y., Fu, K. (2021). Functional, physical and psychosocial impact of degenerative temporomandibular joint disease. *Journal Of Oral Rehabilitation*, 49(3), 301-308. <https://doi.org/10.1111/joor.13288>
- Yuce, E., Komerik, N. (2020). Comparison of the Efficiency of Intra-Articular Injection of Liquid Platelet-Rich Fibrin and Hyaluronic Acid After in Conjunction With Arthrocentesis for the Treatment of Internal Temporomandibular Joint Derangements. *The Journal of craniofacial surgery*, 31(7), 1870–1874. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000006545>
- Zachary I. (2003). VEGF signalling: integration and multi-tasking in endothelial cell biology. *Biochem Soc Trans*; 31(Pt 6):1171-7
- Zotti, F., Albanese, M., Rodella, L. F., Nocini, P. F. (2019). Platelet-rich plasma in treatment of temporomandibular joint dysfunctions: Narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2). <https://doi.org/10.3390/ijms20020277>