

REPÚBLICA DE CUBA

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CAMAGÜEY

HOSPITAL UNIVERSITARIO MANUEL ASCUNCE DOMENECH

**Efecto y seguridad del plasma rico en plaquetas ozonizado en
pacientes con osteoartritis de la articulación
temporomandibular**

Tesis en opción al título de Doctor en Ciencias

Médicas

Autor: Dr. Reynier Ramírez Suarez

Camagüey

2025

REPÚBLICA DE CUBA

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CAMAGÜEY

HOSPITAL UNIVERSITARIO MANUEL ASCUNCE DOMENECH

**Efecto y seguridad del plasma rico en plaquetas ozonizado en
pacientes con osteoartritis de la articulación
temporomandibular**

Tesis en opción al título de Doctor en Ciencias

Médicas

Autor: Dr. Reynier Ramírez Suarez

Tutores:

Dr.C. Norys Tan Suárez, PT

Dr.C. Gretel Mosquera Betancourt, PT

Dr. C Lidyce Quesada Leyva, PT

Camagüey

2025

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi familia por el apoyo incondicional.

A la Dr. C. Gretel Mosquera Betancourt por tomar mi mano y conducirme en el camino de las ciencias, por confiar en mí y ser refugio, por tallar el camino de todos los que quieren investigar.

De manera especial a la Dr. C. Norys Tan Suárez, por brindarme su paciencia e inculcarme desde el pregrado los deseos de superación, por su constancia y apego a la investigación, por su cariño.

Agradezco a la Dr. C. Mayelin Soler Herrera, por apoyarme de manera incondicional desde el inicio y a la Dr. C. Lidyce Quesada Leyva por su compromiso con la investigación.

A la Dra. Nerys Tan Suárez, mi profesora y decana, quien me enseñó a restaurar dientes y desde entonces me acompaña. Al Dr. René Morales Basulto, por iniciarme en el maravilloso mundo de la Cirugía Maxilofacial.

Es mi deseo agradecer, de manera especial, a los profesores y estudiantes de la Facultad de Estomatología de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, los primeros por enseñarme y los otros, por permitirme enseñarles.

Al Centro de Investigaciones y Productos Biológicos (CENIPBI), dotado de un colectivo unido, sabio y capaz de convertir un proyecto en un hecho, por hacer ciencia y ser abrigo de los que quieren aprender.

Mi eterno agradecimiento al Grupo Provincial de Cirugía Maxilofacial de Camagüey, a los profesores de experiencia y a los residentes de ímpetu. A todos gracias por el apoyo y las enseñanzas.

A mis pacientes.

Gracias a todos.

DEDICATORIA

A mis abuelos, Santos Amado y Delfina, por guiarme desde el cielo.

*A Reinaldo Ramírez, mi padre, quien me acompaña siempre en cada momento de mi vida,
por no soltar mi mano.*

*A mi hija Nathaly, lo más grande de mi mundo, el mejor motivo que la vida pudo darme
para soñar y triunfar.*

SÍNTESIS

La osteoartritis de la articulación temporomandibular es una enfermedad cuya morbilidad va en ascenso, en la que se impone la búsqueda de alternativas terapéuticas para evitar tratamientos invasivos; esta investigación tuvo como objetivo evaluar el efecto y la seguridad del plasma rico en plaquetas ozonizado en el tratamiento de esta afección. Se realizó una revisión de la literatura para investigar el estado del conocimiento en relación al uso independiente del plasma rico en plaquetas y del ozono en la articulación temporomandibular y los fundamentos fisiopatológicos que justifican su uso. Se analizó la estabilidad de la combinación de ambos productos, su factibilidad, se recomendó por un grupo de expertos como una nueva modalidad para el tratamiento de la osteoartritis temporomandibular y se validó en 10 pacientes el efecto beneficioso y la seguridad. Se realizó un estudio cuasi experimental en 100 pacientes, divididos en cuatro grupos que recibieron tratamientos diferentes. El plasma rico en plaquetas ozonizado demostró resultados beneficiosos significativos en el alivio del dolor, la mejora de la función mandibular y la disminución de ruidos articulares. Resultó novedoso al introducirse esta modalidad terapéutica de mínima invasión, por primera vez en el contexto asistencial, con efecto favorable, seguro, factible y accesible.

TABLA DE CONTENIDO	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	1
Antecedentes	2
Justificación del estudio	5
Problema de investigación	6
Objetivo general.....	7
Objetivos específicos	8
Hipótesis de la investigación	8
Novedad científica	8
Estructura de la tesis	10
Límites del alcance de la investigación	11
DESARROLLO	12
1. CAPÍTULO I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA DEL USO DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS Y EL OZONO EN LA OSTEOARTRITIS DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR.....	14
1.1. Objetivos del capítulo	14
1.2 Diseño metodológico	15
1.3 Epidemiología de la OA de la ATM en el contexto internacional y nacional.....	16
1.4 Aspectos morfofuncionales de la ATM.	17

1.5.	Etiología y factores de riesgo de la OA de la ATM.....	21
1.6.	Patogenia de la OA de la ATM.....	23
1.7.	Signos clínicos de la OA de la ATM.	28
1.8.	Herramientas de diagnóstico en la OA de la ATM.....	29
1.9.	Posibilidades terapéuticas en la OA de la ATM.	31
1.10.	Efectos probados del PRP en la OA de la ATM.	33
1.11.	Efectos probados del ozono en la OA de la ATM.....	36
1.12.	Efectos probados del PRP ozonizado en enfermedades inflamatorias y degenerativas.	39
1.13.	Conclusiones del capítulo.....	43
2.	CAPÍTULO II. VALIDACIÓN DE LA INFILTRACIÓN INTRAARTICULAR CON PLASMA RICO EN PLAQUETAS OZONIZADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON OA DE LA ATM	45
2.1.	Objetivos del capítulo	45
2.2.	Diseño metodológico	45
2.3.	Análisis y discusión de los resultados.....	60
2.4.	Conclusiones del capítulo	83
3.	CAPÍTULO III. EFECTO Y SEGURIDAD DEL PRP-O3 EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON OA DE LA ATM	86
3.1.	Objetivos del capítulo	86
3.2.	Diseño metodológico	86

3.3. Análisis y discusión de los resultados.....	91
3.4. Conclusiones del capítulo.	108
CONCLUSIONES	110
RECOMENDACIONES.....	111
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

La osteoartritis (OA) representa un proceso destructivo que altera las estructuras articulares.^{1, 2} En la literatura se encuentran varios epónimos que indican una condición degenerativa de la articulación, entre los cuales se encuentran: osteoartritis, osteoartrosis, artrosis, artrosis deformante, enfermedad articular degenerativa, artropatía de la articulación temporomandibular (ATM), artritis, artritis degenerativa, artritis deformante y artritis hipertrófica.²⁻⁵

El autor de la presente investigación asume el término OA como una enfermedad degenerativa de la articulación, que cursa con modificaciones en el cartílago articular y en el hueso subyacente, cortejado por un proceso inflamatorio secundario; de progresión lenta con períodos de exacerbación y de remisión.¹

La OA es la más común de las enfermedades reumáticas crónicas. Se manifiesta por dolor, deformidad e incapacidad funcional de las articulaciones con gran movilidad o que soportan peso.^{5, 6} La misma se caracteriza por la destrucción progresiva de las superficies internas de la articulación, lo que puede provocar dolor debilitante y ruidos en la articulación.⁷ Es la afección articular más frecuente observada en la población adulta de cualquier región del mundo, aunque sus cifras de prevalencia varían según la localización geográfica, los distintos grupos étnicos, el sexo, la edad de las poblaciones estudiadas y la articulación afectada.^{8, 9}

La OA y la osteoartrosis se enmarcan en las enfermedades degenerativas articulares, clasificadas por el consorcio internacional de Diagnostic Criteria for Temporomandibular

Disorders (DC/TMD, por su sigla en inglés) y la American Association of Orofacial Pain (AAOP, por su sigla en inglés) dentro de la taxonomía expandida para los trastornos temporomandibulares eje I, del capítulo de las enfermedades articulares.¹⁰ Para realizar el diagnóstico el consenso señala que, tiene que haber una historia consistente de ruidos articulares, al menos de 30 días de evolución, de tipo crepitación durante la función, o en el movimiento articular durante el examen.¹¹

A diferencia de la OA de la rodilla, que se atribuye sobre todo a la obesidad, el envejecimiento y el trauma, las causas de la OA de la ATM continúan sin estar claras.¹² Se han propuesto múltiples factores de riesgo responsables de conducir a una OA de ATM, entre ellos, exceso de carga articular, trauma, factores genéticos, parafunciones (masticación unilateral, bruxismo, hábito de morder objetos, entre otros), oclusión dentaria inestable y desarreglos internos de la ATM como desplazamiento discal anterior.^{3, 14} No obstante, no todos los pacientes con estas características desarrollarán OA de ATM, sino que dependerá de la capacidad adaptativa de cada paciente asociada a otros factores como la edad, enfermedades sistémicas y alteraciones hormonales.¹³

Los signos y síntomas principales son el dolor,^{9, 15} crepitación durante el movimiento mandibular lateral y vertical de la mandíbula, deterioro de la función articular normal, inestabilidad articular y osteólisis del cóndilo.^{14, 16, 17} Un diagnóstico positivo específico, requiere de estudios imagenológicos para detectar la presencia de quiste(s) subcondral(es), erosión(es), esclerosis generalizada u osteofito(s),^{1,10} aunque Pantoja et al.¹⁸ señalan que la prevalencia de OA de ATM imagenológica es mayor que la clínica.

Se han enumerado tres objetivos principales para el tratamiento de la OA de la ATM: la reducción del dolor articular, el restablecimiento de los movimientos mandibulares normales; así como mejorar la calidad de vida de los pacientes.^{19, 20} Las más empleadas son las opciones conservadoras, como la terapia física, farmacológica y oclusal, al ser la primera línea de elección terapéutica con la que resuelve un número considerable de pacientes.^{14, 21}

Los procedimientos quirúrgicos menos invasivos utilizados en el tratamiento de la OA de la ATM abarcan las infiltraciones intraarticulares de ácido hialurónico (AH), factores de crecimiento, la artrocentesis sola y, por último, la combinación de artrocentesis e infiltraciones intraarticulares. Los procedimientos quirúrgicos invasivos comprenden la artroscopia y las cirugías articulares abiertas como la artroplastia, la discectomía, la condilectomía alta, entre otros que se reservan para aquellos que no han obtenido resultados favorables con los métodos menos invasivos.^{20, 22}

El tratamiento con infiltraciones es un grupo de métodos terapéuticos en desarrollo dinámico en el manejo de los trastornos temporomandibulares (TTM).^{16, 23, 24} Esto se debe a su mínima invasividad, a su eficacia rápida demostrada para aliviar el dolor articular y la movilidad limitada de la mandíbula.^{25, 26, 27}

Entre las sustancias infiltrables que estimulan los factores de crecimiento, el plasma rico en plaquetas (PRP) es un producto sanguíneo autólogo y de aceptado uso en los tratamientos de la articulación. Disímiles autores han realizado investigaciones en diversas partes del mundo que han demostrado su eficacia en los TTM.^{19, 21, 23, 28,} Asimismo, el empleo del ozono propicia un microambiente celular que favorece el

tratamiento de cualquier enfermedad, en particular en aquellas degenerativas con inflamación crónica localizada o sistémica. El entendimiento de la ingeniería tisular ha potenciado el conocimiento de la biología molecular y ha permitido aseverar que la célula es la base del manejo del terreno biológico para terapias regenerativas eficientes farmacológicas o coadyuvantes de terapias farmacológicas.²⁹

Justificación del estudio

La OA se concibe como una de las diez enfermedades más discapacitantes en los países desarrollados.³⁰ En la ATM es la enfermedad más frecuente dentro de las alteraciones degenerativas.^{11, 31} En el año 2023, se atendieron 543 pacientes con TTM en el servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech (HUMAD), según los datos del Departamento de Registros Médicos. De ellos, más de las tres cuartas partes se interpretaron mediante el examen físico como alteraciones degenerativas, lo que demuestra una alta incidencia de la enfermedad en el contexto.

El autor coincide con Vidal Fuentes⁷ y argumenta que desde su experiencia asistencial, además de las dolencias somáticas, la OA de la ATM también puede provocar exclusión social, ansiedad, estrés crónico y depresión. Las personas que la padecen pierden días hábiles de trabajo por concepto de incapacidad laboral, con impacto social y económico negativos.

Se consideró tendencia durante mucho tiempo la necesidad de agotar las opciones de tratamiento conservador. Sin embargo, el autor opina que en la actualidad los

procedimientos mínimamente invasivos deben ser implementados tan pronto como los pacientes no muestren una respuesta acertada al manejo conservador inicial.

De ahí que el tratamiento con infiltraciones es una modalidad terapéutica en desarrollo dinámico en el manejo de la OA de la ATM, la razón es su acceso mínimo, rápida efectividad y seguridad demostrada para aliviar el dolor articular y la movilidad limitada de la mandíbula. El desarrollo progresivo de las técnicas de infiltración se manifiesta por el creciente número de estudios clínicos publicados,²³⁻²⁷ la gama cada vez más amplia de sustancias administradas como el AH, PRP, esteroides, ozono y la verificación exhaustiva de la validez de adherirse a las prácticas establecidas.²¹

En consonancia con lo anterior, es criterio del autor la necesidad de desarrollar en el contexto, el estudio de nuevas variantes de tratamiento para la OA de ATM, opciones que favorezcan la recuperación del paciente y preconicen, además, resultados favorables en correspondencia con las necesidades del paciente y el impacto que genera la enfermedad en su calidad de vida.

En la revisión de la bibliografía enmarcada para esta investigación, no se encontraron estudios previos publicados que muestren evidencias del uso combinado del PRP y el ozono (PRP-O₃) para el tratamiento de la OA temporomandibular, lo que incentivó la motivación para este trabajo.

Problema de investigación

La OA de la ATM es una enfermedad frecuente con incidencia incrementada. Las alternativas terapéuticas en la actualidad incluyen el tratamiento conservador, las técnicas quirúrgicas de mínima invasividad y las más invasivas. Las infiltraciones intraarticulares

se han desarrollado en las últimas décadas, se consideran los procedimientos más sencillos dentro de los menos invasivos. Ha sido reportada su efectividad en el tratamiento de enfermedades degenerativas articulares, asimismo, el PRP y el ozono son sustancias con resultados favorables en el tratamiento de la OA de la ATM; sin embargo, los efectos de su combinación (PRP- O₃) en esta articulación no han sido demostrados.

Problema científico:

¿Qué efecto y seguridad tendrá en los enfermos con osteoartritis de la articulación temporomandibular la infiltración intraarticular de plasma rico en plaquetas ozonizado?

Problema práctico: El aumento en la incidencia de los pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular, donde no todos responden de manera satisfactoria al tratamiento conservador y la necesidad de buscar otras modalidades terapéuticas, en aras de evitar métodos invasivos.

Objeto de investigación: Tratamiento de los pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular.

Campo de investigación: Infiltraciones intraarticulares del plasma rico en plaquetas ozonizado en pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular.

Objetivo general

Evaluar el efecto y la seguridad del plasma rico en plaquetas ozonizado en el tratamiento de pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular.

Objetivos específicos

- 1- Fundamentar las bases teóricas del uso del plasma rico en plaquetas y el ozono, que permiten su aplicación en la osteoartritis de la articulación temporomandibular.
- 2- Validar la modalidad terapéutica de plasma rico en plaquetas ozonizado en los pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular.
- 3- Determinar la respuesta terapéutica y la seguridad del plasma rico en plaquetas ozonizado en los pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular.

Hipótesis de la investigación

Si se aplica la infiltración del plasma rico en plaquetas ozonizado en pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular, puede favorecer de manera segura, la disminución del dolor, los ruidos articulares y mejorará los movimientos mandibulares, en comparación con los pacientes que no reciben este tipo de tratamiento.

Novedad científica

Se introduce, por primera vez en el contexto asistencial, la infiltración intraarticular del plasma rico en plaquetas ozonizado como una modalidad terapéutica de mínima invasión, y de menor complejidad técnica, para los pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular.

Aportes

Aporte científico: Se sistematizan las bases fisiopatológicas que justifican el uso del plasma rico en plaquetas ozonizado para el tratamiento de los pacientes con osteoartritis

de la articulación temporomandibular, que incluyen la validación analítica de la combinación propuesta.

Aporte teórico metodológico: Discurre desde el diagnóstico del problema de salud hasta la intervención a través de un cuasi experimento, con la posibilidad de ser generalizado en otros centros similares (de forma parcial o total), siempre que se respete el entorno sociocultural.

Aporte práctico: Se aplicó una modalidad terapéutica mínimamente invasiva, sencilla, con efectos beneficiosos, segura, susceptible de ser combinada con otras alternativas disponibles en los niveles de atención médica, que posibilita el tratamiento integral para los pacientes con OA de la ATM.

Aporte social: La determinación del carácter multifactorial del problema puede servir como base de datos para fortalecer los estándares de recuperación de la enfermedad. El efecto terapéutico favorable que se obtiene, facilita la reinserción social del individuo, a su medio cultural, laboral y de relaciones interpersonales.

Aporte psicológico: Los signos y síntomas que caracterizan esta afección forman parte del malestar intrapsicológico, que es visible desde la observación clínica del investigador que optimiza el método clínico, sin resultar imprescindible solicitar exámenes psicológicos. Dentro de estas manifestaciones están la depresión, las dificultades interpersonales y la comunicación poco efectiva. Es criterio del autor y desde la práctica asistencial durante la investigación, que se ofrece un cambio sustancial en comparación con las primeras consultas, lo que se adecua al contenido y fin de este estudio.

Aporte económico: la modalidad propuesta resulta factible en comparación con otras opciones terapéuticas de mínima y mayor invasividad, lo que significa un menor costo para su realización.

Estructura de la tesis

El informe de la investigación quedó estructurado en introducción, desarrollo, recomendaciones y conclusiones. El desarrollo se conformó en tres capítulos:

Capítulo 1, dedicado a la fundamentación teórica a través de una revisión bibliográfica que aborda los principales referentes que sustentan la investigación.

Capítulo II, alude a la validación de la modalidad terapéutica propuesta en cuatro etapas: analítica, mediante el estudio de la estabilidad in vitro de la combinación del PRP y el ozono; teórica, con la valoración por un grupo de expertos de la modalidad terapéutica; práctica, a través de un pre-experimento en un grupo de pacientes y finaliza con el análisis de la factibilidad según el estudio de costo.

Capítulo III, se determina la respuesta terapéutica de la combinación PRP- O₃ respecto a otras opciones de tratamiento, a través de un cuasi experimento en cuatro grupos de pacientes.

En cada uno de los capítulos se explicita el diseño metodológico y las técnicas de análisis estadísticas empleadas. Se incluyen, además las referencias bibliográficas y los anexos.

Límites del alcance de la investigación

No se pudo disponer de la resonancia magnética como estudio imagenológico y medio auxiliar de diagnóstico para precisar los cambios morfológicos del cartílago articular en su fase pre y postterapéutica.

DESARROLLO

CAPÍTULO I

1. CAPÍTULO I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA DEL USO DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS Y EL OZONO EN LA OSTEOARTRITIS DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR.

El capítulo aborda aspectos relacionados con la fundamentación de las bases teóricas del uso del plasma rico en plaquetas y el ozono en la osteoartritis de la articulación temporomandibular.

1.1. Objetivos del capítulo

Objetivo general:

Fundamentar las bases teóricas del uso del plasma rico en plaquetas y el ozono que permiten su aplicación en pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular.

Objetivos específicos:

- 1- Describir los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la osteoartritis de la articulación temporomandibular.
- 2- Determinar el beneficio de la aplicación del plasma rico en plaquetas y el ozono, de manera independiente, en el tratamiento de la osteoartritis de la articulación temporomandibular.
- 3- Precisar el beneficio del plasma rico en plaquetas ozonizado en enfermedades óseas y de otros tipos que permiten su uso en la osteoartritis de la articulación temporomandibular.

1.2 Diseño metodológico

Se realizó una investigación exploratoria basada en una revisión bibliográfica para fundamentar la sustentación teórica del uso del plasma rico en plaquetas y el ozono en la osteoartritis de la articulación temporomandibular en el período comprendido de julio a diciembre de 2022.

Definición del universo de estudio:

El universo de estudio se conformó por 466 artículos encontrados según las diferentes bases de datos. Se eliminaron los artículos duplicados, aquellos con ausencia de información en el resumen y el texto y, aquellos que no aportaron información de interés al estudio, de esta manera la muestra se conformó por 232 artículos que fueron los que se tuvieron en cuenta para la revisión bibliográfica.

Metodología de búsqueda

Para la fundamentación del tema se realizó una estrategia de búsqueda donde se tuvieron en cuenta las siguientes palabras clave: articulación temporomandibular, sistema estomatognático, trastornos temporomandibulares, dolor articular y crepitación. Estas palabras se llevaron de un lenguaje natural a un lenguaje de búsqueda informativa, se trabajó con el Descriptor en Ciencias de la Salud (DeCS) en el cual se encontraron los términos siguientes en inglés (stomatognathic system and disease, temporomandibular disorders and degenerative disease, osteoarthritis and temporomandibular joint, arthrocentesis and/or arthroscopy). Para viabilizar y precisar la búsqueda fueron usados los operadores booleanos OR o AND según correspondía. Los mismos fueron empleados en su traducción a los idiomas español e inglés. Fueron incluidas las preguntas genéricas que dieron lugar a los referidos términos y no se asumió el truncamiento. Se utilizaron las

bases de datos PubMed, SciELO, Scopus, Medline y HINARI; a través de los mismos se encontraron un total de 466 fuentes documentales, de los cuales se utilizaron 232 que se referenciaron. El tipo de documento más utilizado fue el artículo de revista digital con 225 (107 artículos originales, 92 revisión, 12 metaanálisis, 11 ensayos clínicos, tres reportes de casos). Se incluyeron además dos libros digitales, una tesis doctoral y cuatro obras de referencias (manuales de costo). Más del 90 % de la selección perteneció al último lustro. Fueron descartados 235 documentos, que después del análisis crítico a la información, no cumplían con el tema en cuestión.

1.3 Epidemiología de la OA de la ATM en el contexto internacional y nacional.

Los TTM son un grupo de afecciones que se manifiestan, entre otras, con dolor en la ATM y abducción mandibular limitada, ³²⁻³⁴ son reconocidos como las causas más comunes de dolor facial después del dolor dental. ³⁵⁻³⁷

Los TTM afectan a entre el 7 % y el 31 % de la población y es muy posible que este porcentaje no haga más que aumentar en los próximos años. ^{23, 36} Cerca del 75 % de la población ha presentado alguna vez signos, mientras el 33 % síntomas y el 5 % requiere alguna modalidad de tratamiento. ³⁹

Dentro de los trastornos de la ATM se incluyen las alteraciones degenerativas y la más frecuente es la OA, ^{11, 40} su prevalencia se encuentra entre un ocho al 16 %, afecta en mayor proporción a mujeres en la quinta década de vida. ^{2, 9, 28, 41} Esta enfermedad tiene predilección por las mujeres con una proporción de mujeres a hombres de más de 2:1, que es similar a la OA de otras articulaciones. La prevalencia aumenta con la edad. ⁴²

Los TTM constituyen un problema de salud importante en Cuba, donde los estudios de prevalencia no son exactos, pues varían en dependencia de las muestras elegidas y del método de valoración seleccionado.³⁶

Un estudio realizado por Hernández et al.³⁶ en la provincia Camagüey con el objetivo de caracterizar los TTM en el sistema estomatognático de los pacientes adultos mayores, encontró que la enfermedad más frecuente de la ATM fue la osteoartrosis y se presentó en el 39,8 % de la muestra de estudio.

El autor considera, que la prevalencia de la enfermedad continúa en ascenso. Al analizar la estadística del servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMAD, se apreció un incremento de los pacientes que acuden con TTM a cuerpo de guardia y consulta externa, remitidos del primer nivel de atención de salud o por decisión individual. Otro mecanismo de inclusión de los casos con TTM es por derivación de especialidades como Neurología, Otorrinolaringología, Neurocirugía, Medicina Interna, Reumatología, Geriatria, Psiquiatria y Endocrinología.

1.4 Aspectos morfofuncionales de la ATM.

El sistema estomatognático es la unidad morfofuncional del cuerpo que nos permite masticar, hablar, deglutir y cumple un rol importante en la digestión y respiración. Está compuesto de huesos, ligamentos, dientes, músculos y la ATM.¹ Esta articulación es sinovial gínglimo artrodial conformada por el cóndilo mandibular, fosa mandibular y tubérculo articular.² Es una de las más complejas de la anatomía humana ya que relaciona el cóndilo mandibular con la fosa mandibular en el hueso temporal, separados por el disco articular.¹

Durante las funciones del sistema estomatognático pueden ocurrir alteraciones o desarreglos estructurales; sin embargo, la tolerancia fisiológica permite que estos eventos sucedan sin que exista un efecto adverso sobre las estructuras que componen el sistema. Cuando las alteraciones sobrepasan la tolerancia fisiológica ocurrirá un cambio que puede comprometer a la ATM, músculos y dientes.^{3, 4} Las superficies articulares están revestidas por fibrocartílago que permite soportar altos niveles de estrés y sobrecarga articular y, por otro lado, es capaz de repararse y remodelarse como respuesta a estímulos nocivos.³

Como se ha explicado con anterioridad, la ATM es una articulación sinovial que permite el movimiento mandibular en relación con la base craneal y distribuye las tensiones normales de la función (masticar y hablar) y la parafunción (apretamiento y bruxismo).^{43,}

⁴⁴ Su musculatura permite dos tipos de movimientos: rotación y traslación. Los principales músculos son los masticatorios (temporal, masetero, pterigoideo medial y pterigoideo lateral). Los ligamentos no tienen participación activa en los movimientos, sin embargo, los restringen como dispositivos de limitación pasiva.⁴⁵ Esta articulación tiene tres ligamentos funcionales de sostén: los colaterales, el capsular y el temporomandibular. Existen, además, dos ligamentos accesorios: el esfenomandibular y el estilomandibular.¹

La ATM presenta dos superficies articulares: mandibular (formada por el cóndilo mandibular) y temporal (compuesta por el tubérculo y la fosa articular). La cápsula articular es un manguito fibroso constituido por fibras colágenas que contornea las estructuras articulares. Debido a la existencia del menisco y a la inserción de la cápsula en su periferia, la cavidad articular queda dividida en dos compartimentos superior e

inferior, que reciben el nombre de articulación temporodiscal y mandibulodiscal, de manera respectiva. En los estudios artrográficos la subcavidad superior admite de 1,3 ml a 2 ml de líquido de contraste y la inferior hasta 1 ml. ⁴⁵

La rotación se define como el giro alrededor de un eje y en la ATM puede producirse en los tres planos de referencia: horizontal, frontal (vertical) y sagital. Esta se realiza dentro de la cavidad inferior de la articulación, es un movimiento entre la superficie superior del cóndilo y la superficie inferior del menisco. ^{1, 46}

El movimiento mandibular alrededor del eje horizontal es de apertura y cierre. Se le denomina movimiento de bisagra y es muy probable que sea el único ejemplo de actividad mandibular en que se produce un movimiento de rotación. En los otros, la rotación alrededor del eje se acompaña de una traslación del mismo. El movimiento mandibular aislado alrededor de los ejes frontal y sagital no se lleva a cabo de forma natural. ¹

La traslación ocurre cuando cada punto del objeto en movimiento tiene la misma velocidad y dirección de forma simultánea. En el sistema masticatorio se da cuando la mandíbula se desplaza de atrás hacia adelante, como ocurre en la protrusión. Los dientes, los cóndilos y las ramas se desplazan en una misma dirección y en un mismo grado. ¹

Al considerar que los TTM generan un impacto en la esfera psíquica y fisiológica del enfermo, se consideró oportuno unificar los criterios diagnósticos mediante una herramienta que permita medir los aspectos biopsicosociales, creándose el Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD, por sus siglas en inglés), ¹⁰ realizado por miembros de la red del Consorcio Internacional RDC/TMD de la Asociación Internacional para la Investigación Dental (IADR), el Grupo de Interés

Especial de Dolor Orofacial (SIG, por sus siglas en inglés) de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) y miembros de otras sociedades profesionales.⁴⁷ Estos fueron clasificados en cuatro grupos: trastornos de la articulación temporomandibular, trastornos de los músculos masticatorios, dolor de cabeza y trastornos que afectan a las estructuras asociadas.

El autor coincide con Schiffman et al.,¹⁰ al aseverar que esta clasificación debe dirigirse a la causa primaria del dolor orofacial para lograr un enfoque terapéutico mejor organizado y eliminar los factores etiológicos. Es frecuente que trastornos en los músculos de la masticación propicien alteraciones articulares. De igual forma, un trauma directo en la ATM, con daños de sus estructuras internas, causa restricción de la función mandibular con afectación de la musculatura asociada y dolor que con frecuencia se irradia a regiones del cráneo y/o estructuras vecinas; sin embargo, debe clasificarse como TTM para orientar el tratamiento y eliminar los factores causales.

Histología de la articulación temporomandibular:

A diferencia de otras articulaciones sinoviales con cartílago hialino, las superficies articulares de la ATM (apófisis condilar y superficie articular del hueso temporal) están cubiertas por fibrocartílago. Además, el disco articular está compuesto por fibrocartílago.

^{48, 49} Los cartílagos son hipocelulares y avasculares y contienen un solo tipo de células bien diferenciadas, los condrocitos, que mantienen la matriz extracelular (MEC).^{50, 51} En el cartílago condilar mandibular, la MEC comprende sobre todo proteoglicanos, que incluyen biglicano, decorina, agregano, fibromodulina y colágeno.^{52, 53, 54} El fibrocartílago se divide en tres capas: la capa fibrosa (es decir, la superficie articular frente al disco), la de proliferación y la hipertrófica (adyacente al hueso subcondral).⁵⁵ Se

ha descrito una cuarta entre las capas de proliferación e hipertrófica llamada zona condroblástica.^{48, 56}

Entre los colágenos presentes en la MEC del cartílago condilar mandibular, el colágeno tipo I y III están presentes en la capa superficial (fibrosa). El colágeno tipo II se expresa en las capas profundas, y el colágeno tipo X está presente en la zona hipertrófica.⁵⁷ La MEC inmediata que rodea a los condrocitos es la matriz pericelular, que en el cartílago condilar mandibular está compuesta en especial por colágenos tipo IV, VI y laminina.⁵⁸

Algunos autores^{56, 59} han reportado un engrosamiento de la capa fibrosa del cartílago condilar mandibular en OA, lo cual es un signo de reparación inadecuada y el tejido fibroso es similar al tejido de granulación en composición y apariencia. Por el contrario, la MEC del cartílago hialino está constituida en su mayor parte por colágeno tipo II y proteoglicanos, y se divide en zonas superficiales, medias y profundas.^{60, 61}

1.5. Etiología y factores de riesgo de la OA de la ATM.

La etiopatogenia de la OA de la ATM es un tema controversial, suele ser multifactorial.⁶² Entre los factores de riesgo se encuentran la edad, el sexo, la genética,^{63, 64} las enfermedades infecciosas e inflamatorias de los tejidos óseos y circundantes que modifican su estructura con depósito de hueso nuevo, incluso en la región del cóndilo mandibular, en etapas tempranas del desarrollo o en otras posteriores.^{65, 66} De igual forma, las anomalías congénitas y del desarrollo,^{63, 64} como son los procesos displásicos que cursan con alteraciones morfológicas de la ATM y pueden llegar a la resección de estructuras del sistema estomatognático y comprometer la función articular.^{67, 68} Los factores de riesgo se pueden clasificar en factores locales (traumatismos, parafunciones y sobrecarga articular) y generales (edad, sexo y herencia).^{69, 70}

El estrés mecánico ejercido sobre la articulación (traumatismo, parafunción, oclusión dentaria inestable, sobrecarga funcional y aumento de la fricción articular) a lo largo de la vida, que supera la capacidad adaptativa normal, parece ser de gran importancia en el desarrollo de la OA de la ATM. ^{48, 55} Sin embargo, al igual que la OA de otras articulaciones, las respuestas inmunitarias innatas también son factores importantes en la OA de la ATM ⁷¹⁻⁷³ y conducen a una activación inespecífica del sistema inmune innato, que es similar al proceso crónico de cicatrización de heridas. ⁷⁴

Otro factor a tener en cuenta es la presencia de desplazamiento discal sin reducción, que aumenta el riesgo de desarrollar OA de la ATM. ⁷⁵ El desplazamiento del disco causa estiramiento e inflamación del tejido retrodiscal, lo que a menudo resulta en un trastorno interno y es un factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, con remodelación anormal del cóndilo y la fosa mandibular. ^{48, 76, 77}

A criterio del autor, la genética como factor etiológico no debe subvalorarse, pues en la construcción de la anamnesis se recoge el antecedente de disfunciones articulares transgeneracionales intrafamiliar, que constituyen factores biológicos frente a condiciones ambientales, que desencadenan la osteoartritis de esta articulación. En su experiencia se ha mantenido como una variable constante en un importante número de pacientes.

Respecto al trauma como factor de riesgo, en el servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMAD en el año 2023 fueron atendidos nueve pacientes con fracturas condíleas, el diagnóstico y la conducta terapéutica inmediata garantizaron la cicatrización adecuada de la estructura articular. En estos casos no se observaron alteraciones funcionales en el año siguiente de su evolución. Estos resultados evidenciaron que realizar un tratamiento

eficaz en los traumas de la ATM, disminuye las morbilidades postraumáticas en esta articulación.

1.6. Patogenia de la OA de la ATM.

La patogénesis de OA de la ATM aún no se esclarece en su totalidad, aunque se han investigado varios factores y vías de señalización.⁴⁸ El papel de estos factores se describe de la siguiente manera:

Biblicano y fibromodulina:

Biblicano y fibromodulina son pequeños proteoglicanos ricos en leucina presentes en la MEC que modulan la actividad de señalización, incluida la señalización de proteínas morfogenéticas óseas (BMP), de la familia de factores de crecimiento transformantes (TGF).^{78, 79} Estos proteoglicanos se unen a TGF β 1 y su ausencia le daría lugar a la acumulación de TGF β 1, lo que aumentaría la condrogénesis y el recambio de la MEC. Por lo tanto, la disminución de la expresión de biglicano y fibromodulina puede ser biomarcadores de OA de la ATM en etapa temprana, como sugieren Shirakura et al.⁷⁸

Factores inducibles por hipoxia y factor de crecimiento endotelial vascular:

Los factores inducibles por hipoxia (HIF, por sus siglas en inglés) mantienen la función normal de los condrocitos,^{80, 81} pero activan vías destructivas si están ausentes o reguladas al alza.⁸²⁻⁸⁴ Las citosinas también pueden desregular el HIF; HIF2 α y conducir a la destrucción del cartílago. HIF1 α aumenta la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La angiogénesis durante la artrosis crea un entorno hipóxico que activa el HIF-1, que regula aún más la expresión de VEGF.^{48, 85} La angiogénesis parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de OA de la ATM. El VEGF, un factor proangiogénico, puede estar implicado en la patogénesis de la enfermedad al unirse

a su receptor (VEGFR-2), lo que resulta en la activación de la quinasa 1/2 regulada por señales extracelulares (ERK1/2), que estimula las células endoteliales.^{48,86}

El VEGF contribuye a la activación de la vía Notch, que desempeña un papel en la formación vascular, así como en la proliferación, diferenciación, supervivencia y apoptosis de las células.^{48, 85} Los investigadores de la vía de Notch sugirieron que este mecanismo es importante en la OA de la ATM.⁸⁷⁻⁸⁹

Estrógenos:

La señalización de estrógenos juega un papel importante en los trastornos de la articulación temporomandibular.⁹⁰ La señalización de estrógeno es compleja y los diferentes niveles de estrógeno durante la vida de una mujer pueden desempeñar un papel único en las enfermedades orales.^{43, 91} Las concentraciones adecuadas de estrógeno son importantes para la homeostasis de la ATM.^{92, 93}

Otros factores:

Se ha informado sobre el papel de la vía de señalización de la β -catenina.^{94, 95} La actividad inapropiada de esta vía puede afectar la integridad del cartílago condilar.^{96, 97} Asimismo, la actividad autofágica en la OA de la ATM ha resultado motivo de estudio porque esta actividad es esencial para la supervivencia y función de los condrocitos debido a la baja tasa de recambio celular de estos.⁹⁸ La señalización del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) activa el objetivo mecanicista de la rapamicina (mTOR), lo que resulta en la supresión de la autofagia a través de la vía de la fosfoinositida 3-quinasa/proteína quinasa B (PI3K/Akt).^{82, 99, 100}

La leptina también parece desempeñar un papel en esta enfermedad al encontrarse concentraciones más altas de la misma en el líquido sinovial de pacientes con OA que las

observadas en controles sanos.^{48, 101} La literatura mostró que la IL-6 está expresada en el líquido sinovial de los pacientes con desplazamiento discal. De Alcántara et al.⁷² investigaron la expresión de IL-6 en el disco articular de pacientes con desplazamiento discal o OA.

Afectación del cartílago en la OA de la ATM:

La principal estructura anatómica afectada en la OA es el cartílago articular, donde el proceso inflamatorio, los cambios metabólicos y el estrés oxidativo son los principales responsables de la destrucción del mismo. Además, producen deformidad, limitación funcional y discapacidad que influyen en la percepción de calidad de vida de los pacientes.¹⁰²

La degradación del colágeno y los proteoglicanos en el cartílago conducen a la fibrilación, la erosión y el agrietamiento en la capa superficial del cartílago. Este proceso se extiende a una capa más profunda del cartílago y se agranda para generar erosiones con el tiempo.⁴³ La superficie articular de la ATM exhibe una adaptabilidad excepcional. El cartílago hialino de las articulaciones que soportan el peso del cuerpo es más robusto a la carga compresiva, mientras que el fibrocartílago de la ATM es más resistente a la fuerza de cizallamiento.^{43, 102, 103}

El autor señala, que el deterioro temprano del cartílago puede estar originado por causas metabólicas o mecánicas, que influyen en la secuencia de cambios biomecánicos en los tejidos duros y blandos de la articulación, que a su vez desencadena la respuesta inmunológica.

El proceso se acompaña de la activación del sistema del complemento y la producción de moléculas degradadoras del cartílago, incluidas las metaloproteinasas de la matriz

(MMP) y la prostaglandina E (PGE), que deterioran aún más el cartílago articular.¹⁰⁴ Esto conduce a la eventual degeneración y abrasión del cartílago articular y a la remodelación del hueso subcondral, a través de la aparición de una respuesta inflamatoria local.^{105- 108}

Degeneración de la MEC:

La MEC está formada sobre todo por fibras de colágeno y grandes proteoglicanos. No solo sirve como una estructura protectora para el cartílago contra las presiones elásticas y de cizallamiento, sino que también gobierna el comportamiento de los condrocitos a través de las interacciones matriz-célula.¹⁰⁹

La MMP y la producción de desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina (ADAMTS) inician la ruptura de la MEC en la OA de la ATM. A través de la vía de la proteína morfogenética ósea (BMP), la degradación del colágeno tipo II (Col2A1) promueve la hipertrofia de los condrocitos, se acelera así el curso de la OA de la ATM.¹¹⁰ Además, se ha demostrado que la mineralización del cartílago contribuye al desarrollo de la OA de la ATM.¹⁰¹

La activación de las señales de los receptores adrenérgicos 2A a través de las vías de las proteínas quinasas 1 y 2 (ERK1/2) y la proteína quinasa A (PKA) reguladas extracelularmente aumenta la síntesis de enzimas asociadas a la degradación de la matriz, como MMP-3 y MMP-13. La osteopontina, un agente inflamatorio, estimula la producción de MMP a través de la vía de señalización NF-kB. El eje HTRA1-DDR2-MMP-13 es esencial para la ruptura del ECM.^{110, 111}

Angiogénesis en la OA de la ATM:

La angiogénesis es el proceso fisiológico que permite la formación de vasos sanguíneos. Se ha demostrado que la angiogénesis mejora el desarrollo de la artrosis. Wang et al.¹¹² descubrieron que los ratones con alteraciones similares a la OA de la ATM aumentaron el número de vasos sanguíneos recién creados en la unión osteocondral. En la artrosis de la ATM, estos nuevos vasos sanguíneos pueden transportar mediadores inflamatorios y prolongar la inflamación.¹¹² Cuando nuevas arterias sanguíneas ingresan al cartílago, estimulan el agrandamiento de los condrocitos y la deposición de minerales en la matriz.^{43, 113}

A través de la osteogénesis endocondral, los osteofitos pueden integrarse con los vasos recién creados en la superficie de la articulación para mejorar la creación de tejidos complejos.¹¹⁴ El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es importante para la angiogénesis y un modulador clave de la ATM. Varios factores de transcripción, incluido el factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1), promueven la expresión de VEGF.^{115, 116} La proteína 1 relacionada con Dickkopf (DKK-1) se descubrió en altas concentraciones en el líquido sinovial de pacientes con OA de la ATM.^{43, 115}

Cambios óseos subcondrales en la OA de la ATM

El principal mecanismo patogénico destacado a nivel del hueso subcondral en la OA de la ATM es el remodelado óseo anormal. Esto se debe a mecanismos complejos que incluyen carga mecánica, inflamación y degradación del cartílago articular.^{117, 118} La aparición de cambios degenerativos se caracteriza por una pérdida de masa ósea que actúa como desencadenante del desarrollo de la OA y que participa en la degradación del cartílago articular.¹¹⁹ Luego, siguen mecanismos lentos de reparación ósea que causan un aumento

en la densidad ósea a nivel subcondral, lo que conduce a un aumento del engrosamiento y rigidez de la interfaz osteocondral condilar.⁴⁶

1.7.Signos clínicos de la OA de la ATM.

Los principales signos clínicos de la OA de la ATM son ruido articular (crepitación), pérdida de la función con apertura bucal limitada y dolor.⁵² El dolor puede ser continuo y se agrava durante la masticación.⁴⁸ Aunque estos signos clínicos son subjetivos de OA el diagnóstico es radiológico. Es importante tener en cuenta que no siempre existe una relación directa entre los hallazgos radiológicos y los síntomas de la ATM, y muchos pacientes con OA son asintomáticos.^{52, 120} Dumbuya et al.⁷⁷ señalan que la reabsorción ósea ocurre con frecuencia en las etapas tempranas, mientras que los osteofitos y los quistes subcondrales aparecen en etapas más avanzadas.

En dependencia del conocimiento de los factores etiopatogénicos la OA se clasifica en primaria y secundaria; en esta última se identifica una o varias causas, mientras que en la primaria se desconocen.^{5, 121} Existen otras clasificaciones para la OA, la desarrollada por Kellgren-Lawrence y la clasificación de Wilkes, esta última es específica para ATM.^{122, 123} En el 2021 Hegab et al.,¹²⁴ basado en que Wilkes no tuvo en cuenta el estado del músculo pterigoideo lateral, el derrame articular ni la integridad de las capas retrodiscales del cóndilo, propuso un nuevo sistema de clasificación apoyado en la imagen mediante RM.

En la presente investigación, no se consideró clasificar la OA de la ATM por no contar con RM para la evaluación del disco articular, aspecto fundamental en la clasificación de Wilkes. Por otra parte, el autor no empleó otros sistemas de cribaje que consideran la

etiología, debido a que el estudio que se presenta no actúa sobre los factores de riesgo, su objetivo es el tratamiento de la enfermedad sin soslayar la importancia de los mismos.

1.8.Herramientas de diagnóstico en la OA de la ATM.

El autor refiere que la evaluación precisa de la ATM mediante radiografía convencional es difícil debido a la superposición de estructuras anatómicas. Coincide con otros autores^{11, 125-127} en que el diagnóstico por imagen de la OA de la ATM se evalúa de forma más fiable mediante tomografía computarizada (TC); sin embargo, la tomografía computarizada Cone Beam (CBCT, por sus siglas en inglés)⁷⁷ parece ser la herramienta de imagen de elección para el diagnóstico por su rentabilidad y precisión a una dosis de radiación reducida. Además, el software CBCT disponible proporciona imágenes detalladas para mejorar la identificación de algunas alteraciones en la ATM.⁷⁷

Liang et al.,¹²⁵ sugirieron que el CBCT en combinación con un protocolo de investigación de software podría detectar cambios trabeculares, lo que podría ser beneficioso porque el hueso trabecular podría ser un indicador más sensible de cambios fisiopatológicos tempranos en la OA. A criterio del autor, para la interpretación radiológica son necesarios el dominio de las bases anatómicas y biomecánicas de la ATM en cada etapa del desarrollo para evaluar la progresión de las enfermedades degenerativas y establecer su correlación con la clínica.

Se han propuesto otras herramientas para la evaluación de OA de la ATM, como la tomografía por emisión de positrones, los trazadores radiactivos que detectan hipoxia y la TC de emisión de fotón única.¹²⁶ La tomografía por emisión de positrones es útil en el diagnóstico de los TTM, pero también para evaluar la respuesta al tratamiento.^{48, 127}

Características óseas de la OA: ¹

- Erosión: Se observa pérdida de solución de continuidad de la superficie ósea, con contorno irregular, convirtiéndose en concavidades cuando progresa.
- Esclerosis generalizada: Cuando el hueso trabecular no presenta una orientación clara ni una delimitación entre el hueso cortical y el hueso trabecular, extendiéndose a lo largo de la cabeza del cóndilo o en la fosa mandibular.
- Osteofito: Excrecencia ósea con aspecto de borde esclerótico angular.
- Quiste subcondral: Área hipodensa en el hueso subcortical del cóndilo.

Ahmad et al.,¹²⁸ en el año 2009 exponen algunos criterios diagnósticos mediante estudios imagenológicos para ATM con el empleo de radiografía panorámica, imágenes de resonancia magnética (RM) y TC, esta última considerada como gold standard para la evaluación de superficies óseas articulares. Este sistema de clasificación incluyó tres grupos: A ausencia de enfermedad, B características indeterminadas o inespecíficas y en el grupo C que incluye la presencia de EDATM. Larheim et al.¹²⁹ en una revisión sobre diagnóstico de ATM, concluyen que tanto la TC como la CBCT son exámenes confiables en el diagnóstico de cambios degenerativos articulares.

Además, el diagnóstico de la OA de ATM puede depender de los biomarcadores.⁴⁸ Entre ellos, algunos factores proinflamatorios y catabólicos, como las citocinas proinflamatorias, que incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina 1 beta (IL-1 β),⁵¹ proteasas degradadoras de la matriz como las metaloproteinasas de la matriz (MMP, en particular MMP-3, MMP-9 y MMP-13), la desintegrina y la metaloproteinasa con motivos de trombospondina (ADAMTS, en particular ADAMTS-4 y ADAMTS-5).^{130, 131}

1.9.Posibilidades terapéuticas en la OA de la ATM.

En la actualidad, según el criterio de Fernández et al.,¹³² no se encuentra definida la cura para la OA. Las opciones de tratamiento para esta entidad se pueden dividir en tratamientos no invasivos, mínimamente invasivos y quirúrgicos. Sin embargo, se pueden considerar procedimientos de rescate en la enfermedad en etapa tardía.¹³³⁻¹³⁵ Los tratamientos no invasivos, que deben considerarse en primer lugar, incluyen farmacoterapia (analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, relajantes musculares, sedantes y benzodiacepinas), fisioterapia y férulas oclusales.^{134, 136-138}

El objetivo del tratamiento a corto plazo es disminuir el dolor y recuperar la calidad de vida y la función de los pacientes, y a largo plazo detener la progresión de la enfermedad. Con estos propósitos se definen los siguientes mecanismos terapéuticos en la OA: a) ralentizar el ciclo de degradación-inflamación, b) inhibir los mediadores de la inflamación, c) disminuir las quimioquinas catabólicas, y d) estimular las quimioquinas anabólicas.^{131, 132}

En este sentido, las Guías Prácticas de Estomatología,¹³³ describen los métodos conservadores, solo mencionan las técnicas quirúrgicas como una opción dentro de los tratamientos radicales y hacen referencia de manera general al uso de la cirugía artroscópica. El autor considera que en las modalidades quirúrgicas existen varias opciones de tratamiento que pueden evitar la artroscopia. Dentro de las técnicas mínimamente invasivas las infiltraciones intraarticulares y la AC, son las de elección por su fácil aplicación y no requerir anestesia general. Aunque existan criterios que la AC se realiza bajo sedación, la experiencia del autor aboga por su realización con anestesia

local, sin menospreciar las ventajas éticas y quirúrgicas de un método anestésico combinado.

Es criterio del autor, emplear métodos conservadores antes de ascender en los niveles de complejidad de las opciones terapéuticas. En su experiencia el empleo de laserterapia con parámetros analgésicos y antiinflamatorios en la ATM, independiente o combinado con fármacos, es una alternativa viable para algunos pacientes con evolución desfavorable al tratamiento conservador convencional; tal como sugiere en su estudio Matos et al.³⁵

Los tratamientos con Medicina Natural y Tradicional (MNT) logran revertir en muchas ocasiones los episodios de dolor y favorecer la función mandibular.³⁵ Dentro de los mismos, la acupuntura, auriculopuntura, moxibustión y la electropuntura, son las técnicas más empleadas en el servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMAD para este fin.

Por otra parte, el tratamiento mínimamente invasivo de la ATM consiste en insertar una aguja o agujas de infiltración por vía intraarticular, en dependencia de la técnica.^{139, 140}

Las técnicas de infiltración se utilizan para la limitación dolorosa de la movilidad mandibular y su hipermovilidad, aunque se utilizan diferentes sustancias y lugares de deposición en función de las indicaciones.^{23, 139, 140} El tratamiento de la OA de la ATM con infiltraciones intraarticulares de AH puede ser eficaz; sin embargo, las ventajas de su uso y el de los esteroides es controversial, porque pueden inducir procesos degenerativos cuando se excede en las dosis.^{141, 142}

De manera similar, la artrocentesis permite el lavado articular que elimina los mediadores inflamatorios e interrumpe las adherencias dentro de la articulación. Esta técnica gana en complejidad y por ello su elección es discutida; a pesar que mejora el dolor y la

función. En tanto, la artroscopia incluye biopsia, discopexia, sinovectomía y coagulación de los tejidos.¹⁴³

Dentro de las técnicas invasivas se encuentran la artroplastia, la condilectomía y entre los procedimientos de rescate el reemplazo total por prótesis articulares. El autor coincide en indicar las técnicas invasivas solo para el dolor severo y persistente o el deterioro funcional cuando los tratamientos no invasivos y mínimamente invasivos no logran proporcionar alivio.^{142, 143}

En la OA terminal de la ATM, se requiere una reconstrucción total de la articulación. Para ello se pueden utilizar el tejido óseo autógeno, la osteogénesis por distracción o el uso de prótesis total, stock o personalizada.^{142, 144, 145} La prótesis total de ATM se recomienda en la etapa terminal de esta enfermedad.¹⁴⁶

1.10. Efectos probados del PRP en la OA de la ATM.

El PRP es un hemoderivado con alto recuento de plaquetas, que puede ser producido a través de varias centrifugaciones sucesivas. La definición del PRP indica al menos 2,5-1000 x 10³ plaquetas/μL suspendidas en plasma (de 2 a 7 veces el valor basal); menor concentración no tendrá efecto y mayor no incrementará la respuesta biológica, o bien, podría tener efectos inhibitorios en la regeneración de heridas y disminuir la angiogénesis.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Contiene una variedad de factores de crecimiento y es rico en altas concentraciones de plaquetas.^{148, 150} Debido a su estructura única de red de fibrina y su riqueza en plaquetas y varios factores de crecimiento, tiene un papel importante en la promoción de la regeneración de tejidos.¹⁵⁰

El PRP se extrae en altas concentraciones de la sangre del paciente por centrifugación, y su concentración es tres a cuatro veces mayor que la de las plaquetas en el plasma

humano, ¹⁵⁰ tiene factores de crecimiento condrogénicos ricos y puede reparar el cartílago. La ventaja de su aplicación es que es fácil de obtener y preparar, y casi no hay riesgos potenciales para la seguridad. ¹⁵¹⁻¹⁵³

El número de plaquetas en 1 μ L de sangre en individuos sanos oscila entre 150.000 y 300.000. Las plaquetas son responsables de la hemostasia y la cicatrización de heridas. Hay tres tipos de orgánulos dentro de las plaquetas: gránulos α , gránulos densos y lisosomas. Los gránulos alfa son los más comunes (con un aproximado de 80 gránulos por célula). ¹⁵⁴ Contienen varios tipos diferentes de proteínas, incluidos factores de crecimiento (es decir, factor de crecimiento transformante β , factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento epidérmico), quimiocinas, coagulantes, anticoagulantes, proteínas fibrinolíticas, proteínas de adhesión, proteínas integrales de membrana, mediadores inmunológicos, factores e inhibidores angiogénicos y proteínas microbicidas. ^{19, 155}

El PRP tiene factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento transformante beta 2 (TGF- β 2) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). ¹⁵⁶ Pueden modular las actividades biológicas en el hueso y el tejido conectivo, incluida la proliferación, la adhesión, la migración y la diferenciación celular. ^{150, 157}

Los FC y citoquinas están almacenadas principalmente dentro de los gránulos α de las plaquetas, y son las responsables de inducir diversas respuestas biológicas en la hemostasis y la regeneración.

El PRP desempeña un papel vital en la reparación del cartílago, y la literatura relevante sobre este papel es abundante. ¹⁶² No se conoce a exactitud el mecanismo regulatorio

específico del PRP. Scott et al.¹⁵⁹, y David et al.¹⁶⁰, proponen que el mecanismo plaquetario regula el proceso de reparación tisular.

En varias hipótesis sobre las plaquetas, se comprende mejor el mecanismo de acción antimicrobiana. Las plaquetas juegan un papel clave en el sistema inmunológico, debido a que segregan moléculas que tienen un efecto defensivo en el cuerpo.¹⁶¹ Estos factores apoyan los procesos biológicos necesarios para la curación y regeneración normales.¹⁵⁰

Según demostró el estudio de Yuce et al.,¹⁶¹ existen buenos resultados con la artrocentesis con múltiples infiltraciones de PRP. Los estudios en animales basados en la evaluación histológica del cartílago y el hueso de la ATM mostraron que el PRP intraarticular conduce a una restauración del fibrocartílago y a una mejor microarquitectura del hueso subcondral.¹⁶²⁻¹⁶⁴

La infiltración de plasma rico en plaquetas puede mejorar significativamente el dolor, la apertura de la boca, el sonido anormal de las articulaciones y la función mandibular en pacientes con OA de la ATM y tiene un buen efecto reparador sobre los defectos óseos condilares.¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ Otros estudios demostraron resultados similares con el empleo del PRP en la ATM.¹⁶⁹⁻¹⁷¹

Arafat et al.¹⁶² y Coskun et al.,¹⁶³ analizaron los efectos de las infiltraciones de PRP y AH en un modelo de animales con OA de la ATM, y observaron en la evaluación histológica que el grupo tratado con PRP mostró una restauración del fibrocartílago que cubre toda la superficie del cóndilo. Otras investigaciones realizadas en diferentes regiones plantean conclusiones a favor del PRP en infiltración intraarticular o combinada a otra modalidad terapéutica.¹⁷²⁻¹⁷⁶

En relación con lo anterior y al considerar los estudios precedentes, es criterio del autor que los procedimientos mínimamente invasivos que incluye la infiltración intraarticular con PRP debe realizarse en fases iniciales la OA de la ATM por sus efectos terapéuticos comprobados.

1.11. Efectos probados del ozono en la OA de la ATM.

El ozono médico es una mezcla (un 95 % de O₂ y un 5 % de O₃) utilizada en varias concentraciones y administrada por diferentes vías. Es un gas inestable, transparente y de olor picante. El ozono se produce a partir del oxígeno cuando entra en contacto con una descarga eléctrica que genera diferentes concentraciones según la enfermedad a tratar.¹⁷⁹

El empleo del ozono se debe a que en la actualidad el microambiente celular es el objetivo del tratamiento de cualquier enfermedad, más en aquellas degenerativas con inflamación crónica localizada o sistémica. El entendimiento de la ingeniería tisular y las vías de señalización del cuerpo humano han hecho que el conocimiento de la biología molecular en la célula sea la base del manejo del terreno biológico más eficiente para coadyuvar a las demás terapias farmacológicas.²⁹ Las acciones biológicas que ejerce el ozono incluyen:

Estrés oxidativo:

Un tejido dañado es consecuencia de una membrana celular alterada, los nanodominios en ella son alterados y la respuesta a los estímulos de iones, hormonas y receptores se encuentra alterada y a su vez la expresión genética.¹⁸⁰ El estrés oxidativo debe existir en el cuerpo como controlador de la respuesta de la relación del NFkB y en Nfr2.²⁹

Los radicales libres deben ser compensados de forma natural cada nanosegundo en el organismo, un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la

capacidad del sistema de compensación biológico celular para decodificar estas señales, a través de intermediarios, será la causa de mantener un estrés oxidativo excesivo incapaz de mantener un sistema reductor adecuado y por ende ser ineficaz para reparar el daño resultante.¹⁸¹ El ozono actúa en las vías de la mitosis específicamente en la interfase G0 y G1, estas especies reactivas de oxígeno actúan en la muerte celular, autoinmunidad, respuesta a las infecciones virales y en enfermedades neurodegenerativas y trastornos sanguíneos.¹⁸⁰

Modulación inmunológica:

El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es un agente oxidante y especie reactiva del oxígeno que realiza funciones fisiológicas especiales en el desarrollo normal de las células. El H_2O_2 generado en el plasma por el ozono penetra en el citoplasma de los linfocitos y activa al factor nuclear kappa B (FN-kB), heterodímero compuesto por dos subunidades (p50 y p65) que está inactivo y unido al inhibidor IKB, al activar la enzima tirosinquinasa que fosforila al IKB y las dos subunidades pasan del citoplasma al núcleo. Esto favorece los procesos de transcripción y transducción a nivel del ADN.¹⁸¹

Estudios in vitro han demostrado que se produce liberación progresiva de citocinas como los interferones (IFN- α , β y γ), factor de necrosis tumoral (FNT), interleucinas (IL) 1 β , 2, 4, 6, 8 y 10, factor estimulador de colonia granulocito- macrófago y factor de crecimiento transformante β .¹⁸² La ozonoterapia puede activar al factor nuclear activado de células T (FNAT) el cual también induce la transcripción de citocinas como IL2, FNT α , IL6, IFN γ y elementos de respuesta inmune en el ADN. El H_2O_2 y los lipoperóxidos realzan la activación de los neutrófilos y la actividad fagocítica. De este modo aumenta la

producción de H_2O_2 , muy útil al ser letal para las bacterias y provocar la lisis de su pared celular.^{181, 182}

Intervención en la liberación de autacoides:

Investigaciones in vitro han mostrado que la ozonoterapia logra inhibir la agregación plaquetaria inducida por adenosindifosfato y colágeno en plasma rico en plaquetas y la inducida por trombina y colágeno en suspensión de plaquetas lavadas en una forma dosis dependiente. Esta disminución pudiera depender del carácter inhibidor que tiene la ozonoterapia sobre la producción de tromboxanos o por la estimulación de prostaciclina, entre otros factores. Además, las ERO y POL también son capaces de inhibir a la ciclooxigenasa II. El ozono regula la entrada de calcio al interior de la célula, mantiene su homeostasis y previene el daño potencial a la estructura celular.^{29, 180}

Regulador metabólico:

El ozono acelera la glicolisis incrementando el uso de la glucosa a nivel celular. En presencia de la asimilación de la glucosa disminuye en los adipocitos, proporcional a la actividad de la fosfatidilinositol 3 quinasa y de la translocación del transportador de glucosa tipo 4. El ozono interviene en el metabolismo proteico debido a su notable afinidad hacia los grupos sulfidrilos, como ocurre cuando reacciona con el glutatión.¹⁸¹

El ozono también interactúa con aminoácidos esenciales como la metionina, el triptófano y otros que contienen azufre como la cisteína. Además, tiene efectos directos sobre los ácidos grasos insaturados, a los que oxida, y conlleva a la formación de peróxidos, seguido de la división hidrolítica de las cadenas de los lípidos que pierden su carácter hidrofóbico y son transformadas en componentes hidrofílicos.¹⁸⁴

Dogan et al.¹⁸⁵ y Celakil et al.,¹⁸⁶ evaluaron la efectividad de la ozonoterapia con otras modalidades terapéuticas en los tratamientos de los TTM, se mostraron beneficios en los pacientes de los grupos de estudio en los que se empleó el ozono al lograr el alivio del dolor y una máxima apertura bucal con mejores valores que los demás grupos. Otros estudios han reportado resultados similares.¹⁸⁷⁻¹⁹¹

El autor considera, que los resultados generales de las investigaciones citadas con anterioridad, muestran que la ozonoterapia es una forma eficaz y segura de tratar los síntomas causados por los TTM, respecto a la terapia farmacológica.

1.12. Efectos probados del PRP ozonizado en enfermedades inflamatorias y degenerativas.

El PRP efectúa los mismos eventos que suceden durante el proceso de cicatrización, pero induciendo concentraciones supra fisiológicas de plaquetas. Al ser autólogo la seguridad del procedimiento es alto y al ozonizarse activa los factores de crecimiento TGF- β , VEGF y PDGF, y recluta con ello la proliferación de células madre y endoteliales.¹⁹² Cabe mencionar que el plasma también está formado por el módulo de curación integrado además por macrófagos, fibroblastos, polimorfos, linfocitos y células del endotelio para conformar la armazón de la reparación tisular.²⁹

El ozono entonces promueve la agregación plaquetaria y la liberación de factores de crecimiento con propiedades miogénicas y quimiotácticas como describen los trabajos de Schwartz et al.¹⁹³ Las plaquetas son fragmentos de megacariocitos por lo que carecen de núcleo, pero codifican copias de RNA mensajero de casi un tercio de las proteínas conocidas en el genoma humano.¹⁸³

La combinación de ambos le proporcionará una mejor y óptima liberación de los factores de crecimiento. En su aplicación se realizan tres sesiones de tratamiento separadas por dos semanas entre sí. En rodilla se infiltra entre 6 ml y 8 ml y en codo de 3 ml a 6 ml.¹⁹³ Sin embargo, no existe referencia del empleo del PRP-O₃ en la ATM por lo que el autor en relación con la capacidad del compartimento articular superior, asume entre 1 y 2 ml, cifra que pudiera aumentar durante los procesos degenerativos de la articulación como consecuencia de la destrucción del límite entre los compartimentos.⁴⁵

Lo interesante de la sinergia del ozono y el PRP subyace en que este último no solo condiciona la posibilidad de síntesis proteica cuando hay cambios en su microambiente, sino que le confiere una actividad regulatoria y adaptativa y al igual que el ozono y por ende ambos pueden actuar de manera genómica y no genómica.^{29, 193} Ambos activan vías de señalización celular y síntesis de factores de crecimiento e inmunomodulan las señales antiinflamatorias (il-10) y proinflamatorias (il-1, il-2, il-6 y TNF alfa) y endorfinas beta por lo que actúan en la modulación de la inflamación y respuesta al daño tisular, además la producción y regeneración de matriz extracelular. Los factores de crecimiento antes señalados son tróficos de naturaleza proteica, que junto con las hormonas y neurotransmisores desempeñan una importante función de la comunicación intercelular.

193

La función principal de los factores de crecimiento consiste en regular el ciclo celular en la mitosis y trasciende del ciclo de interfase G0 al G1, para controlar con ello la quiescencia. Su función no solo es la estimulación de la proliferación celular en el inicio de la mitosis, sino también mantener la supervivencia celular, la estimulación de la migración celular, la diferenciación celular y la apoptosis.^{29, 181}

La función de los factores de crecimiento se regula mediante la transcripción y traducción del gen específico, por lo que su actividad es altamente especializada. De esta forma modulan la emisión de la señal por el receptor, controlan la respuesta celular por moléculas con acción incluso opuesta a la respuesta inicial. Mantienen control extracelular por la disponibilidad del FC que es secretado a la matriz extracelular.

El ozono interviene en estas vías e incluso estimula moléculas como fibronectina, vitronectina y guarda acciones químicas con ácidos grasos saturados, proteínas, lipoproteínas, transferrinas y aminoácidos, iones y moléculas energéticas (ATP, ADP, NADPH). De ahí que el PRP-O₃, actúe en los procesos de inflamación, proliferación y remodelación del tejido dañado.^{192, 193}

El mecanismo de acción del ozono sobre el plasma es debido a su gran actividad en la reacción química de los ozónidos sobre la membrana bicapa de las plaquetas con los que forma peróxidos lipídicos y con ello la activación de la señalización de la liberación de los gránulos densos, pero también gránulos alfa y lisosomales. También reaccionará sobre los demás componentes del plasma como proteínas y aminoácidos; así como en las membranas de leucocitos, macrófagos y granulocitos.¹⁹³

Valacchi y Bocci¹⁸² demostraron que una cantidad significativamente mayor de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta1 (TGF-beta1) e interleucina-8 (IL-8) se liberan de manera dependiente de la dosis después de la ozonización de muestras de plasma rico en plaquetas heparinizadas. Estos hallazgos explicaron la mejora de la cicatrización de las úlceras tórpidas en pacientes con isquemia crónica de las extremidades tratados en su estudio.

Rabeiro Martínez et al.¹⁹² presentaron el caso de un paciente con antecedentes de VIH y manifestaciones clínicas de lipoatrofia facial tratado con PRP-O₃, que en su quinta sesión presentó inflamación en la zona de infiltración por lo que se decidió no continuar con el tratamiento. Sin embargo, los resultados fueron favorables y los autores afirman que el PRP y el ozono son seguros y efectivos, pero puede presentarse la ocurrencia de eventos adversos de intensidad moderada como la inflamación aguda.

En un artículo publicado por Venegas Flores et al.²⁹ se reportan dos casos donde se emplean las terapias bio-regenerativas basadas en el PRP-O₃ como coadyuvantes en el manejo y tratamiento de la pareja estéril, donde se obtuvieron embarazos al mejorar el grosor endometrial, inmunomodular el proceso inflamatorio pélvico y mejorar el metabolismo de energía y resistencia vascular en los diferentes pacientes en los que se empleó esta terapia. El PRP-O₃ ha sido empleado en pacientes con hernia discal lumbar y síndrome degenerativo lumbar con resultados favorables.¹⁹³

Para la artrosis la combinación de la ozonoterapia tradicional con la de PRP potencia las propiedades regenerativas de este último, garantiza su esterilidad y añade los efectos conocidos del ozono como antiinflamatorio y en el control del dolor.¹⁹³

Es criterio del autor, que la aplicación del PRP-O₃ puede resultar beneficiosa para el tratamiento de los TTM, en específico en la enfermedad osteoartrítica que es el interés de la investigación. Su acción analgésica, antiinflamatoria y regenerativa no solo resultaría importante en el tratamiento sintomático, sino además en la reparación de las estructuras articulares. Si se logra que exista cierto grado de regeneración en la OA de la ATM, se modificaría el curso crónico de la enfermedad en beneficio del paciente con la disminución de los daños y consecuencias que este proceso patológico representa. Ello

debe ser motivo de futuras investigaciones, a partir de los resultados del presente estudio referentes a la mejoría clínica de los pacientes.

1.13. Conclusiones del capítulo

- La OA de la ATM es una afección frecuente con una incidencia incrementada de causa multifactorial, que representa un problema de salud con repercusión social y psicológica. Su clínica está determinada por el dolor, la limitación funcional y los ruidos articulares, y el diagnóstico se corrobora en los exámenes radiológicos. Las opciones terapéuticas van desde el tratamiento conservador al quirúrgico radical.
- El proceso inflamatorio, las alteraciones metabólicas y el estrés oxidativo inician los cambios degenerativos en la OA de la ATM.
- La aplicación de PRP y ozono, de manera independiente, en la ATM han mostrado efectos probados en el tratamiento del dolor, la apertura bucal e incluso en la regeneración ósea y cartilaginosa. Sin embargo, el mecanismo de acción del ozono sobre el PRP promueve la activación, en mayor medida, de los factores de crecimiento, así como la proliferación de células madre para la regeneración tisular.
- El PRP- O₃, ha sido aplicado con resultados favorables en diversos procesos y enfermedades degenerativas e inflamatorias. No se encontraron artículos en la literatura enmarcada que evidenciara su uso previo en la ATM.
- La administración intraarticular del PRP- O₃ es una técnica de mínima invasión que puede representar una alternativa terapéutica para el tratamiento de la OA de la ATM.

CAPÍTULO II

2. CAPÍTULO II. VALIDACIÓN DE LA INFILTRACIÓN INTRAARTICULAR CON PLASMA RICO EN PLAQUETAS OZONIZADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON OA DE LA ATM

2.1. Objetivos del capítulo

Objetivo general

Validar la modalidad terapéutica de plasma rico en plaquetas ozonizado en pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular.

Objetivos específicos

- 1- Determinar la estabilidad in vitro de la combinación farmacológica plasma rico en plaquetas y ozono.
- 2- Valorar por expertos la modalidad terapéutica propuesta.
- 3- Describir los resultados de la aplicación del tratamiento por etapas en grupo de pacientes.
- 4- Demostrar la factibilidad de la modalidad terapéutica de plasma rico en plaquetas ozonizado en pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular.

2.2.Diseño metodológico

Esta fase de la investigación se llevó a cabo en cuatro etapas fundamentales, en aras de cumplimentar los objetivos propuestos. En ellas se describen aspectos relacionados con el tipo de estudio, universo y muestra, operacionalización de variables, aspectos éticos; así como los procedimientos y técnicas utilizadas.¹⁹⁴

Etapa I	Estabilidad de la combinación farmacológica <u>in vitro</u> del PRP y O₃. Objetivo 1
Etapa II	Valoración por expertos de la modalidad terapéutica. Objetivo 2
Etapa III	Aplicación de la modalidad terapéutica propuesta. Objetivo 3
Etapa IV	Determinación de la factibilidad económica. Objetivo 4

Etapa I: Estabilidad de la combinación farmacológica in vitro del PRP y O₃.

El estudio de estabilidad se realizó en el Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI) de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, se evaluaron los parámetros de estabilidad en tiempo real en el que se midieron pH, características organolépticas, esterilidad, concentración de plaquetas y volumen.

La investigación se acogió al documento que rige las buenas prácticas para laboratorio de control de medicamentos y validación de métodos analíticos. Este provee las pautas generales sobre cómo diseñar y acometer la validación de un método analítico, por los requisitos para los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos terminados, nuevos, conocidos y con el complemento de los requerimientos que se describen en la regulación No. 25-2000,¹⁹⁵ de los estudios de estabilidad para el registro de productos biológicos y biotecnológicos, donde se analiza durante un período específico en el cual se demuestre la estabilidad aceptable de la muestra. ^{204, 205}

Esta regulación establece los requisitos mínimos, definidos en las guías internacionales, como la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) (por sus siglas en inglés), que deben ser adoptados por los laboratorios para el desarrollo de las validaciones de sus métodos analíticos. Es aplicable a los laboratorios de control de medicamentos para métodos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos (incluyen laboratorios de control de proceso), pero en términos generales es extensible a los laboratorios clínicos.^{204, 205}

Operacionalización de variables

- Estabilidad: variable nominal dicotómica, referida a si los productos en la combinación propuesta mantienen sus propiedades farmacocinéticas.
- pH: variable cuantitativa continua, permite medir el equilibrio ácido –base y el grado de acidez o alcalinidad de la combinación propuesta, para que mantenga las propiedades deseadas.
- Características organolépticas: variable cualitativa, nominal dicotómica, determinada por las propiedades físicas de la combinación. Incluye la evaluación del color mediante la evaluación sensorial de la apariencia.
- Esterilidad: variable cualitativa nominal dicotómica, valora las unidades formadoras de colonias mediante siembra en medio líquido para cultivo microbiano en tioglicolato de sodio. Se relacionada con la contaminación o crecimiento microbiano en la combinación preparada en condiciones reales y del laboratorio.

- Concentración de plaquetas: variable cuantitativa continua. Se describe en las concentraciones de tres veces el valor basal. Eficacia del proceso de obtención en la que se determinan las concentraciones de las plaquetas en las muestras correspondientes a los distintos tiempos del experimento.
- Medición del volumen: variable cuantitativa continua. Precisa la cantidad de volumen del producto (ml), nivel de evaporización del PRP.
- Medición en condiciones de movimiento: Cuantitativa continua.
- Simulación de transporte (predice el período de validez bajo condiciones de transportación). Medida de tendencia central.

Experimento para el estudio de estabilidad del PRP y O₃.

Etapas de desarrollo

- Fase desarrollo producto

En el laboratorio central del HUMAD se obtuvo el PRP, para lo cual se siguieron las pautas del procedimiento en técnica abierta ambulatoria, descritas por Quesada Leyva.¹⁹⁶

1. Preparación de los tubos de centrifuga graduados con tapa y contenido de 1 ml de citrato de sodio a la 1,29 mol/l, dilución (1:10 para utilizarlo a la 0,129 mol/l).
2. Toma de muestra de sangre venosa periférica al paciente, para lo cual se coloca la ligadura con torniquete elástico por tiempo inferior a un minuto.
3. Inmediato a la extracción, se depositan 9 ml de sangre por las paredes del tubo y se procede a la doble centrifugación por técnica abierta, autóloga y ambulatoria.

4. Primera centrifugación gravitacional de 100 G durante 10 minutos.
5. El plasma resultante de la primera centrifugación se extrae con pipeta sin generar turbulencias y se somete a una segunda centrifugación a 100 G por 15 minutos.
6. Obtención del plasma rico en plaquetas luego de descartar 0,5 ml del plasma de la fase superior.

En la consulta de MNT del HUMAD una vez obtenido el PRP:

7. Una vez obtenido el PRP autólogo en técnica abierta, ambulatoria, se procede a activarlo con ozono a concentración de 10 µg/ml, para ello se empleó una llave de tres vías a razón de 1 a 1 PRP-ozono durante un minuto.¹⁴⁹

- **Fase de experimento**

En el CENIPBI:

Preparación de los lotes para el estudio de estabilidad

Con el suero procesado se conformaron dos lotes, según (Regulación 25-00 del Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED))¹⁹⁵

Diseño del experimento de estabilidad

Las pruebas para demostrar estabilidad del producto se realizaron teniendo en cuenta el estudio de estabilidad en condiciones reales y de laboratorio “a largo plazo vida de estante”, con una duración de 12 horas y una frecuencia de ensayo en las horas 0h, 4 h, 8 h, 12 h, (Regulación 25-00 CECMED, 2000)¹⁹⁵. El estudio quedó diseñado para dos lotes y tres determinaciones por lote, para un número total de 88 muestras del estudio (N= 88).

Se incluyó el estudio de trasportación diseñado para la determinación de los cambios físicos de la sustancia mediante diferentes movimientos en agitación, reposo, posición normal e invertida, que predicen el período de validez bajo condiciones de traslado. Se verificaron las condiciones detalladas para transporte que no afectaran la fecha de caducidad del producto. El estudio se realizó a una temperatura de 4 °C y comprobado de no contaminación en el tiempo de la investigación. Las temperaturas probadas fueron, (37 °C), (4 °C) refrigeración y temperatura ambiente (TA) (Regulación 25-00 CECMED, 2000).¹⁹⁵

Etapla II: Valoración por expertos de la modalidad terapéutica.

Se realizó una investigación-desarrollo (I+D) para la valoración del PRP-O₃ en infiltración intraarticular por un grupo de expertos, como modalidad terapéutica en la práctica médica habitual del servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMAD de Camagüey, previo al inicio del pre experimento.

El grupo de expertos se conformó a partir de una selección en la que se consideraron médicos de las especialidades de Cirugía Maxilofacial, MNT, Hematología y Laboratorio Clínico; en correspondencia con sus categorías docente, científica e investigativa; con más de 10 años de experiencia asistencial y científica. Se solicitó su consentimiento informado y se determinó el coeficiente de competencia (K) para la selección de su calidad como experto. Este último evaluado a partir del nivel de conocimiento (Kc) sobre el problema objeto de estudio, se tuvo en cuenta además de las fuentes de información (Ka) que respaldaron sus criterios.

El coeficiente de competencia del experto (K) se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$K = \frac{1}{2} (K_c + K_a)$$

Se calculó sobre la base de la valoración emitida por el experto, en una escala de 0 a 10 y multiplicado por 0,1. Los resultados permitieron clasificar a los expertos en tres grupos:

- Valor K superior a 0,8: alta influencia.
- Valor K comprendido entre 0,7 y 0,8: influencia media.
- Valor K inferior a 0,7: baja influencia.

El grupo se conformó con 30 expertos que recibieron una puntuación superior a 0,8.

(Anexo 1)

Operacionalización de variables

Variables para evaluar la fiabilidad de la modalidad terapéutica propuesta.

- Pertinencia: variable cualitativa nominal politómica, incluye solo aquello que debe contener.
- Calidad de las bases teóricas: variable cualitativa nominal politómica, existe correspondencia con lo que se aborda en la literatura científica.
- Nivel de complejidad de la modalidad terapéutica: variable cualitativa nominal politómica, aborda el grado de viabilidad práctica de forma factible.
- Equidad: variable cualitativa nominal politómica, aplicable a pacientes con diferentes características dentro de la afección que se trata.
- Generalización: variable cualitativa nominal politómica, permite su aplicación en el segundo y tercer nivel de atención médica.

Procedimiento:

Para realizar la validación de la modalidad terapéutica se distinguieron dos componentes:

- Validez interna: la cual se examinó a través de la pertinencia, calidad de las bases teóricas, nivel de complejidad de la modalidad terapéutica.
- Validez externa: esta se evaluó según el cumplimiento de equidad y generalización.

Estos aspectos fueron sometidos a consulta de expertos mediante escala Likert, que incluyó las categorías: totalmente de acuerdo (C5), de acuerdo (C4), ni de acuerdo, ni en desacuerdo (C3), en desacuerdo (C2), totalmente en desacuerdo (C1) en relación con el cumplimiento de estos criterios en la modalidad terapéutica.

Valor 1: totalmente en desacuerdo.

Valor 2: en desacuerdo

Valor 3: ni de acuerdo, ni en desacuerdo

Valor 4: de acuerdo

Valor 5: totalmente de acuerdo

De procesamiento y análisis estadístico

Se construyó una base de datos mediante el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 25.0 para Windows. Se emplearon números absolutos y porcentajes para resumir los datos de las diferentes variables. La concordancia entre expertos se valoró mediante el coeficiente de concordancia W de Kendall. Los resultados se presentaron en textos y tablas estadísticas.

Etapas III. Aplicación de la modalidad terapéutica propuesta.

Una vez validada la modalidad terapéutica por el criterio de expertos, se procedió a su aplicación en un grupo de pacientes con OA de la ATM.

Se realizó un estudio pre experimental con el objetivo de determinar indicios de efecto y seguridad de la modalidad terapéutica de PRP-O₃ en infiltración intraarticular en los pacientes con OA de la ATM del HUMAD de Camagüey en el período de enero a diciembre de 2023.

El universo estuvo conformado por 18 pacientes, que cumplieron con los criterios de inclusión. La muestra no probabilística se conformó con 10 pacientes que mostraron su consentimiento informado para participar en el estudio. (Anexo 2)

Criterios de inclusión:

- Pacientes comprendidos entre 40 y 60 años de edad con síntomas clínicos de dolor en la articulación temporomandibular, apertura bucal limitada, ruidos al abrir la boca mantenidos por más de 30 días y con tratamiento conservador por más de 21 días.
- Pacientes considerados alta del primer nivel de atención de Estomatología, rehabilitados con prótesis totales y parciales o fórmula dentaria íntegra y ausencia de parafunciones.
- Pacientes con signos radiológicos degenerativos en la ATM evidenciados en TC.
- Pacientes con exámenes de laboratorio (hemoglobina, conteo de plaquetas, tiempo de coagulación y de sangramiento) dentro de los parámetros normales.

Criterios de exclusión:

-Pacientes con trastornos psiquiátricos, antecedentes de traumatismo en la zona de la articulación temporomandibular y de cirugía ortognática u otra cirugía oral y maxilofacial.

-Pacientes con antecedentes de procesos oncológicos, radioterapia, historia de enfermedades hematológicas y sistémicas, embarazadas y pacientes con diversas enfermedades infecciosas.

Métodos:

•Método teórico:

Histórico-lógico: Se utilizó para el análisis de los distintos estudios sobre tratamiento de los TTM y la OA de la ATM mediante las infiltraciones intraarticulares.

Análisis-síntesis: Sirvió para interpretar, procesar y sistematizar la información bibliográfica obtenida de los estudios previos sobre tratamientos en la ATM.

Inducción-deducción: Posibilitó arribar a conclusiones sobre el efecto del tratamiento propuesto en comparación con otras modalidades terapéuticas.

•Método empírico:

Análisis documental: Se utilizó para la contextualización y la caracterización del objeto de investigación.

Matemáticos-estadísticos: Para procesamiento y análisis estadístico e inferencial de los datos se empleó el procesador estadístico SPSS 21 para Windows. Se realizaron tablas de distribución de frecuencias, el análisis porcentual y el de proporciones de datos simples según los objetivos propuestos. Los resultados se reflejaron mediante textos, tablas y gráficos para una mejor visibilidad. Se utilizó Microsoft Excel.

- Método práctico:

Procedimiento de obtención del PRP:

El autor se adscribió a la técnica de doble centrifugación desarrollada por el grupo de investigación de la Cátedra Multidisciplinaria de Medicina Regenerativa ¹⁹⁶ que aceptó la definición de Carrasco et al. ¹⁹⁷ que asegura que las concentraciones de 1×10^6 plaquetas/L tienen un efecto óptimo para asegurar una cantidad de factores de crecimiento plaquetario suficientes que regeneren los diferentes tejidos y que cantidades superiores a $1,8 \times 10^6$ /l tienen efecto inhibitorio en la regeneración y por lo tanto, es un criterio de exclusión de la terapéutica regenerativa. El desarrollo de la técnica antes, de manera ambulatoria se fundamentó en los resultados Quesada Leyva. ¹⁹⁶

Una vez obtenido el PRP-O₃ por el procedimiento descrito con anterioridad, en la etapa de desarrollo del experimento para valorar la estabilidad, se procedió a su administración en los pacientes seleccionados para lo cual:

Se situó al paciente en posición reclinada, con la máxima apertura bucal posible y se tomó como puntos de referencia la línea entre el trago y el canto lateral, de 1 cm por delante del trago y un aproximado de 0,5 cm vertical hacia abajo, se utilizaron como puntos de marca de inserción de la aguja. A continuación, se infiltró de 1- 2 ml de PRP-O₃ en la cavidad articular (en dependencia de la capacidad del compartimento articular superior). No se aplicó anestesia de superficie por considerar que puede interactuar con el PRP-O₃. Se realizó tres sesiones con frecuencia de cada 15 días.

Operacionalización de variables

Dolor: variable cuantitativa continua, se consideraron las puntuaciones del 1 al 10 según Escala Visual Análoga (EVA). (Anexo3)

- 0-2 leve
- 3-7 moderado
- 8-10 severo

Máxima apertura bucal no dolorosa: variable cuantitativa continua, se consideró en milímetros.

- Se individualiza a cada paciente según el límite de apertura bucal que este pueda realizar sin experimentar dolor.

Ruidos articulares: variable cualitativa nominal dicotómica, se consideró:

- presentes
- ausentes

Estas variables fueron empleadas como indicadores de resultados para valorar la respuesta beneficiosa al tratamiento:

Indicador	Medición	Respuesta beneficiosa
Dolor	EVA	Alivio Desaparición
Función mandibular	Apertura bucal medida en mm	Aumento de la apertura bucal sin dolor
	Rango de movilidad de la ATM determinado por el examen	Mejora el rango de movilidad sin dolor.

Ruidos articulares	Palpación auscultación de la articulación durante la apertura bucal	Disminución Desaparición
--------------------	---	-----------------------------

De obtención de la información

En la historia clínica ambulatoria (Anexo 4), como registro primario de la investigación, se reflejaron los datos clínicos obtenidos a partir del interrogatorio, examen físico e informe radiológico con aspectos esenciales para el diagnóstico.

Etapas IV. Determinación de la factibilidad económica.

Operacionalización de variables

Gastos directos: variable cuantitativa continua \$ CUP, se consideró la suma de los costos de la categoría recursos materiales y gastos en salarios. Número y porcentaje.

Gastos indirectos: variable cuantitativa continua \$ CUP, se consideró la suma de los costos de materiales y recursos que se utilizan de forma indirecta en la producción. Número y porcentaje.

Factibilidad de la modalidad terapéutica de PRP-O₃ en pacientes con OA de la ATM.

Factibilidad se refiere a la disponibilidad de los recursos necesarios para llevar a cabo los objetivos o metas señaladas, se toma en cuenta los recursos con los que se cuenta para su realización; así como dispone de los conocimientos y habilidades en el manejo de métodos, procedimientos y funciones requeridas para el desarrollo e implantación del proyecto, también incluyen análisis de costos y beneficios asociados con cada alternativa de la investigación.¹⁹⁸ En esta etapa se comparan los costos asociados a la infiltración intraarticular del PRP- O₃ con otros tratamientos conservadores e invasivos.

Por consiguiente, los gastos directos en la investigación intervienen de forma directa en la actividad y están constituidos por los gastos del personal y suministros, en el caso de gastos del personal se encuentran involucrados técnicos, tecnólogos y profesionales, mediante el cual el costo corresponde al valor de la fracción o cantidad empleada en la prestación que incluyen cargo, contratación, el tiempo dedicado a la actividad y la remuneración.¹⁹⁹

Los gastos de suministros comprenden:

1. Lápiz bicolor
2. Pipeta serológica
3. Citrato de sodio 1.29 mol/l
4. Ligadura de LÁTEX
5. Torundas de algodón
6. Alcohol isopropílico.
7. Guantes de procedimiento
8. Tubos d/centrifuga 25 ml
9. Recursos humanos
10. Ozono
11. Llave de tres pasos
12. Jeringuilla aguja múltiple vacutainer 21G

Los gastos indirectos contribuyen de forma indirecta al logro de la producción entre los cuales se encuentran los equipos, el agua, la electricidad y otros recursos. Se debe tener en cuenta la depreciación, por su significado en la distribución sistemática del importe depreciable de un activo a lo largo de su vida útil.^{200, 201}

Dentro de los gastos indirectos en la investigación se presenta la depreciación de la centrifuga Kubota con entrada en el año 2018 precio \$7686,67 CUP con código 18017. Este equipo presenta una depreciación anual del 15 % con un valor de \$115, 30 CUP, por consiguiente, la estimación de su uso diario es de \$ 0, 31; constituye un activo de manera total depreciado, pero aún se encuentra en uso, por lo que se reconoce el estado de uso por razones de materialidad y costo-beneficio, por consiguiente, debe argumentarse este hecho según la norma cubana de contabilidad № 7 activos fijos tangibles armonizada en la norma internacional NIC 16 en el párrafo 79(b).^{200, 201}

Para la estimación del costo se realizó el procesamiento de la muestra en un día de trabajo por hora del salario del profesional multiplicado por el tiempo consumido en minutos.

La investigación utilizó los precios referentes a los recursos materiales a través de la lista de precios del organismo del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), mediante la empresa de suministros médicos de Camagüey para la medición del costo en la obtención del PRP-O₃ (Anexo 5).

De procesamiento y análisis estadístico. Se construyó una base de datos mediante el paquete estadístico SPSS versión 25.0 para Windows, se emplearon números absolutos y por ciento. Los resultados se presentaron en textos y tablas estadísticas.

Aspectos éticos.

Todos los pacientes estuvieron de acuerdo con la participación en la investigación. La investigación fue aprobada por el Consejo Científico del HUMAD y la Facultad de Estomatología de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey y el Comité de Ética de la Investigación. Se tuvo en cuenta la adherencia a convenios internacionales sobre principios éticos para las investigaciones en seres humanos. Se respetaron los principios

promulgados en la Declaración de Helsinki, (particularmente en la última revisión), que aborda los principios y las pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos, del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), 2002. Última revisión 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil.²⁰²

2.3. Análisis y discusión de los resultados

Etapas I. Estabilidad de la combinación farmacológica in vitro del PRP y O₃.¹⁹⁶

Los estudios de estabilidad permiten al responsable del producto comprender y documentar los posibles cambios (físicos, organolépticos, químicos o microbiológicos) que puedan presentarse al estar expuestos a diversos factores ambientales, como la temperatura, la humedad, la vibración y la luz, entre otros.²⁰³

Este tipo de estudios permiten definir los ajustes requeridos en la fórmula, las especificaciones de calidad, seleccionar el material de envase adecuado, determinar el tiempo de vida útil, las condiciones de uso, almacenamiento y transporte más apropiadas para garantizar la seguridad, funcionalidad y apariencia del producto.²⁰⁴

Lo anterior es importante, dado que es obligación del responsable del producto garantizar su seguridad, su calidad y su eficacia a lo largo de toda la vida útil, con el objetivo de proteger la salud y comercializar productos que cumplan con las expectativas del consumidor.²⁰⁵

Plazo de validez: Período de tiempo durante el cual un medicamento o sustancia, si se almacena correctamente, cumple con las especificaciones establecidas.²⁰⁵

Período de utilización: Período de tiempo durante el cual se puede usar un producto reconstituido o una forma de dosis terminada en un envase multidosis después de abierto.

205

Cambio significativo: Se refiere en general a los cambios que una vez producidos, hacen que la sustancia o producto no cumpla con sus especificaciones.²⁰⁵

Producto: Plasma rico en plaquetas ozonizado.²⁰⁵

El PRP se define como una fracción de plasma obtenido de sangre autóloga que tiene una concentración de plaquetas superior a la del plasma en condiciones basales (plasma autólogo con concentración $>150.000-350.000 \times 10^9/L$).²⁰⁵

El PRP es un preparado autólogo obtenido en forma de sobrenadante tras la centrifugación de la sangre periférica del propio paciente, que generalmente contiene una concentración superior de plaquetas y factores de crecimiento.²⁰⁵

El uso de preparados PRP en la actualidad en diferentes escenarios clínicos: oftalmología, cardiología, anestesia, odontología o medicina estética utilizado para el rejuvenecimiento facial, hasta la traumatología y medicina deportiva donde su uso se centra especialmente para la recuperación de lesiones articulares y tendinosas. Las buenas prácticas de obtención del PRP en el laboratorio son la garantía de los parámetros a cumplir, conjuntamente con las medidas de bioseguridad que aseguran la calidad del producto en cuanto a eficacia real.²⁰⁵

Descripción de los resultados de la combinación.

Variables evaluadas	Resultados
Estabilidad	• No existieron fluctuaciones en las concentraciones durante el

	tiempo, el producto mantiene su comportamiento dentro del rango permisible a 4 °C y TA en las primeras cuatro horas, por lo que podemos asumir que el producto mantiene su estabilidad durante los estudios realizados. • Se presenta un período de estabilidad de 8 horas para la temperatura de 4°C, 37 °C y TA. El estudio de estabilidad realizado en 8 horas, no reveló que el almacenamiento en condiciones de refrigeración afectara la estabilidad del plasma ozonizado. • Después de 8 horas no debe utilizarse el producto, sin los medios de conservación. • El producto mantuvo sus propiedades farmacocinéticas.
pH 6,4 – 7,4	• El pH fluctuó entre 6,8 a 7,4 encontrándose en el rango permisible.
Volumen	Sin variación en todas las determinaciones
Características organolépticas	Sin variación en todas las determinaciones
Concentración de plaquetas	• Se determinó a través del conteo de plaquetas mediante la cámara de Neubauer. No hubo fluctuaciones en con las temperaturas, se corrobora que TA y 4 °C permanecen abundante.
Esterilidad	• El estudio de esterilidad después de las 4 horas a (4 °C), (37

	°C) y TA, demostró que no hubo crecimiento en las muestras estudiadas, por lo que el producto mantuvo su esterilidad en las temperaturas estudiadas. No existió contaminación de las muestras.
--	---

El PRP- O₃ en cuanto a las particularidades fisicoquímicas y de esterilidad se mantuvo estable hasta las 12 horas. Sin embargo, las características biológicas referentes a la concentración de plaquetas solo se encontraron estables en las primeras cuatro horas.

Análisis estadístico de los resultados

Lotes	Muestras	PH Temperatura 37°C				Amp	Min	Máx	M	SD
		0hrs	4hrs	8hrs	12hrs					
1	M1	6,9	7	7,2	7,4	0,5	6,9	7,4	7,12	0,22
	M2	7	7	7,2	7,4	0,4	7	7,4	7,15	0,19
	M3	7	7,2	7,3	7,4	0,7	7	7,4	7,22	0,17
2	M1	6,8	7	7	7,4	0,6	6,8	7,4	7,05	0,25
	M2	6,9	7	7,2	7,3	0,4	6,9	7,3	7,15	0,18
	M3	7	7,2	7	7,3	0,3	7	7,3	7,12	0,15
	Amp	0,2	0,2	0,3	0,1					
	Min	6,8	7	7	7,3					
	Máx	7	7,2	7,3	7,4					
	M	6,93	7,06	7,15	7,36					
	SD	0,08	0,10	0,12	0,05					
Rango normal					(6,4 – 7,4)					

		PH Temperatura 4°C								
Lotes	Muestras	0hrs	4hrs	8hrs	12hrs	Amp	Min	Máx	M	SD
1	M1	6,9	<u>7</u>	<u>7</u>	7,4	,5	6,9	7,4	7,07	,22
	M2	<u>7</u>	<u>7</u>	<u>7</u>	7,4	1,40	6	7,4	6,85	,59
	M3	<u>7</u>	7,2	7,2	7,3	,3	<u>7</u>	7,3	7,17	,12
2	M1	6,8	6,9	7,2	7,4	,6	6,8	7,4	7,07	,27
	M2	6,9	<u>7</u>	7,3	7,3	,4	6,9	7,3	7,12	,20
	M3	<u>7</u>	<u>7</u>	7,3	<u>7</u>	,3	<u>7</u>	7,3	7,07	,15
	Amp	,20	,30	,30	,40					
	Min	6,8	6,9	<u>7</u>	<u>7</u>					
	Máx	7,0	7,2	7,30	7,4					
	M	6,93	7,01	7,16	7,3					
	SD	,081	,098	,13	,15					
Rango normal						(6,4 – 7,4)				

Lotes	Muestras	PH Temperatura TA C				Amp	Min	Máx	M	SD
		0hrs	4hrs	8hrs	12hrs					
1	M1	6,8	7,4	7,4	7,4	<u>,60</u>	6,80	7,40	7,25	<u>,30</u>
	M2	<u>7</u>	7,4	7,4	7,4	<u>,40</u>	7,00	7,40	7,3	<u>,20</u>
	M3	6,9	7,4	7,4	7,4	<u>,50</u>	6,90	7,40	7,27	<u>,25</u>
2	M1	6,8	7,4	7,4	7,4	<u>,60</u>	6,80	7,40	7,25	<u>,30</u>
	M2	6,9	7,3	7,3	7,4	<u>,50</u>	6,90	7,40	7,22	<u>,22</u>
	M3	<u>7</u>	7,3	7,2	7,4	<u>,40</u>	7,00	7,40	7,22	<u>,17</u>
Amp		<u>,20</u>	<u>,10</u>	<u>,20</u>	<u>,00</u>					
Min		6,8	7,3	7,2	7,4					
Máx		<u>7</u>	7,4	7,4	7,4					
M		6,9	7,3	7,3	7,4					
SD		<u>,089</u>	<u>,05</u>	<u>,083</u>	<u>,00</u>					
Rango normal						(6,4 – 7,4)				

Leyenda: M: muestras. Amp: amplitud. Min: mínimo. Max: máxima. M: media, SD: desviación standard

Figura 1. Evaluación del pH

En la evaluación se pudo observar que todos los valores del pH en las muestras utilizadas variaron pero nunca rebasaron los rangos de normalidad establecidos para esta variable. El estudio multivariado entre los lotes y dentro de los lotes arrojó valores de p del estadígrafo F de Fisher en 0,326, 0,633 y 0,651 para el pH en las temperaturas 37 °C, 4 °C y ambiente respectivamente. Estos valores mayores de 0.05 permitieron afirmar que el pH en los lotes, no tuvo una variación estadísticamente significativa. Los valores de p en 0,880, 0,750 y 0,998 para el pH en las temperaturas 37°C, 4°C y ambiente respectivamente para el estadígrafo F de Fisher. Estos resultados mayores de 0.05 permitieron plantear que el valor del pH en las muestras no tuvo una variación estadísticamente significativa. (Figura 1)

PH Temperatura 37° C										
Lotes	Muestras	0hrs	4hrs	8hrs	12hrs	Amp	Min	Máx	M	SD
1	M1	890	869	520	411	479	411	890	672,5	243,2
	M2	835	810	485	312	523	312	835	610,5	254,9
	M3	820	798	420	352	468	352	820	597,5	245,9
2	M1	868	741	395	354	514	354	868	589,5	254,1
	M2	859	750	409	363	496	363	859	595,2	246,4
	M3	834	765	398	375	459	375	834	593	240,2
Amp		70	128	125	99					
Min		820	741	395	312					
Máx		890	869	520	411					
M		851	788,8	437,8	361,1					
SD		26	47,5	52	32,3					

PH Temperatura 4° C										
Lotes	Muestras	0hrs	4hrs	8hrs	12hrs	Amp	Min	Máx	M	SD
1	M1	891	882	521	498	393	498	891	698	217,8
	M2	833	825	555	423	410	423	833	659	203,5
	M3	819	802	698	503	316	503	819	705,5	145,2
2	M1	866	851	596	399	467	399	866	678	223,4
	M2	856	849	602	378	478	378	856	671,2	228,4
	M3	832	812	593	401	431	401	832	659,5	203,5
Amp		72	80	177	125					
Min		819	802	521	378					
Máx		891	882	698	503					
M		849,5	836,8	594,1	433,6					
SD		26,6	29,5	59,5	53,7					

PH Temperatura TA C										
Lotes	Muestras	0hrs	4hrs	8hrs	12hrs	Amp	Min	Máx	M	SD
1	M1	889	884	601	520	369	520	889	723,5	191,1
	M2	823	819	521	512	311	512	823	668,7	175,8
	M3	817	808	541	425	392	425	817	647,7	196
2	M1	870	862	630	365	505	365	870	681,7	238,7
	M2	860	857	601	523	337	523	860	710,2	174,1
	M3	824	836	550	448	388	448	836	664,5	195,6
Amp		72	76	109	158					
Min		817	808	521	365					
Máx		889	884	630	523					
M		847,1	844,3	574	465,5					
SD		29,8	28,5	42,5	64					

Figura 2. Evaluación de la concentración de plaquetas

En el análisis de las concentraciones de plaquetas en las muestras, las horas de evolución y las temperaturas se pudo observar que la concentración de las plaquetas tiende a disminuir a medida que se incrementan las horas pero nunca llega a valores insuficientes para su uso. Fue a temperatura ambiente donde menos diferencia de concentración ocurrió a medida que aumentaron las horas. Las medias de variabilidad (amplitudes y desviaciones standard) se comportaron de igual forma en cada muestra según la temperatura y fue la temperatura ambiente la de mejor resultado. Sin embargo, el estudio multivariado entre los lotes y dentro de los lotes arrojó valores de p del estadígrafo F de Fisher en 0,713, 0,816 y 0,941 para las concentraciones de plaquetas en las

temperaturas 37 °C, 4 °C y ambiente respectivamente. Estos valores mayores de 0,05 permitieron afirmar que la concentración de plaquetas en los lotes no tuvo una variación estadísticamente significativa (se comportó igual en los dos lotes).

Los valores de p en 0,997, 0,999 y 0,993 para las concentraciones de plaquetas en la temperatura 37 °C, 4 °C y ambiente respectivamente para el estadígrafo F de Fisher. Los resultados mayores de 0.05 permitieron concluir que las concentraciones de plaquetas en las muestras no mostraron una variación estadísticamente significativa (se comportó igual en las seis muestras) (Figura 2).

Lotes	Muestras	Esterilidad Temperatura 37°C					Proporción
		0hrs	4hrs	8hrs	12hrs		
1	M1	NC	NC	C	NC	0,75	
	M2	NC	NC	NC	NC	<u>1</u>	
	M3	NC	NC	NC	NC	<u>1</u>	
2	M1	NC	NC	NC	C	0,75	
	M2	NC	NC	NC	NC	<u>1</u>	
	M3	NC	NC	C	NC	0,75	
Proporción		<u>1</u>	<u>1</u>	0,66	0,75	0,91	

Lotes	Muestras	Esterilidad Temperatura 4°C					Proporción
		0hrs	4hrs	8hrs	12hrs		
1	M1	NC	NC	NC	NC	1	
	M2	NC	NC	NC	NC	<u>1</u>	
	M3	NC	NC	NC	NC	<u>1</u>	
2	M1	NC	NC	NC	NC	<u>1</u>	
	M2	NC	NC	NC	NC	<u>1</u>	
	M3	NC	NC	NC	NC	<u>1</u>	
Proporción		<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	

Lotes	Muestras	Esterilidad Temperatura TA					Proporción
		0hrs	4hrs	8hrs	12hrs		
1	M1	NC	NC	NC	NC	1	
	M2	NC	NC	NC	C	0,75	
	M3	NC	NC	NC	NC	<u>1</u>	
2	M1	NC	NC	NC	NC	<u>1</u>	
	M2	NC	NC	NC	NC	<u>1</u>	
	M3	NC	NC	NC	NC	<u>1</u>	
Proporción		<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	0,83	0,95	

Figura 3. Evaluación de la esterilidad

En el caso de la esterilidad existieron modificaciones del crecimiento con respecto a la temperatura. A los 37 °C y a temperatura ambiente hubo crecimiento pero inferior al 5 % a temperatura ambiente y al 9 % a temperatura de 37 °C. En el caso de la temperatura de 4 °C no hubo crecimiento en ninguna muestra. Sin embargo, valores del estadígrafo Q de Cochran con $p=0,174$ mayor de 0,05 aseguran que estos crecimientos no son

estadísticamente significativos, por lo que se afirma que esta variable se comporta sin variación entre los lotes, dentro de los lotes, entre las muestras y dentro de las muestras (Figura 3).

En cuanto al estudio de las características de las muestras con respecto a características organolépticas y medición del volumen se pudo observar en todas las muestras en cada hora y todas las temperaturas, que no hubo variación en el 100 % de las muestras. La prueba estadística no se realiza por considerar un uso irreflexivo dado el resultado del análisis. Se demuestra la estabilidad en relación a estos parámetros (Anexos 6 y 7).

Quedó demostrado en la investigación de transportación del PRP-O₃, que el mismo se mantuvo sin variación a temperaturas refrigeradas (4 °C), donde la, esterilidad, pH, volumen y concentración se mantiene estables en el rango establecido.

La combinación propuesta en la modalidad terapéutica se mantuvo estable en las condiciones reales donde fue formulada y en el laboratorio, conservó las propiedades farmacológicas que avalan su empleo, por lo que quedó justificada su aplicación en el grupo de pacientes seleccionados.

Etapla II. Valoración por expertos de la modalidad terapéutica.

Tabla 1. Distribución de frecuencias según criterios de expertos.

Criterios	Totalmente	De acuerdo
	de acuerdo	
Pertinencia	26	4
Calidad de las bases teóricas	24	6
Nivel de complejidad de la modalidad	26	4

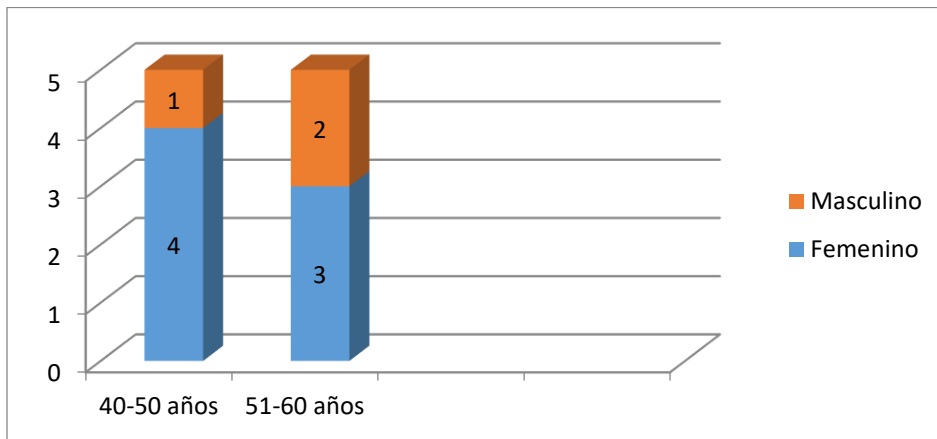
terapéutica		
Equidad	28	2
Generalización	26	4

El comité de consenso quedó integrado por 30 miembros que mostraron acuerdo definitivo. El criterio de concordancia de Kendall resultó en un valor del estadístico W alto 0,896 lo que demostró uniformidad de criterios entre los expertos con significación de Monte Carlo para el test de Friedman 0,000.

El investigador presentó la modalidad terapéutica mediante cuestionarios al grupo de expertos vía online. Se propició el intercambio, se hicieron las aclaraciones pertinentes. Las sugerencias fueron: administración semanal de las dosis y la infiltración de 0,5 ml. Luego de la segunda ronda, fue un criterio unánime hacer las infiltraciones intraarticulares del PRP y el PRP- O₃ cada 15 días hasta tres sesiones y del ozono semanal con igual número de sesiones. Al finalizar el intercambio el 100 % de los especialistas del grupo estuvieron de acuerdo y muy de acuerdo con la modalidad terapéutica y se recomendó su aplicación en un estudio preexperimental.

Etapas III. Aplicación de la modalidad terapéutica propuesta PRP O₃.

Gráfico 1. Caracterización de los pacientes diagnosticados con OA de la ATM.



Fuente: Tabla 2. Caracterización de los pacientes diagnosticados con OA de la ATM (Anexo 8)

El gráfico 1 muestra que ambos grupos de edades presentaron la misma cantidad de pacientes. De los cuales predominó el sexo femenino lo que representa el 70 % de los mismos.

La OA de la ATM es más frecuente en el sexo femenino en correspondencia con estudios realizados en diversas regiones el mundo.^{48,76, 171} Según Cardoneanu et al.⁴³ esta enfermedad inicia antes de los 35 años, por lo que puede afectar incluso a los adolescentes. Se considera que puede iniciar en la fase prepuberal.⁸²

Tabla 3. Análisis del dolor y de la máxima apertura bucal no dolorosa.

No. Paciente	Edad	Sexo	Dolor (puntuación EVA)				Apertura bucal no dolorosa (mm)			
			PO	E1	E2	E3	PO	E1	E2	E3
1	42	F	9	3	3	2	31	34	35	42
2	48	F	8	2	2	1	29	38	38	41
3	54	F	7	4	3	0	31	32	37	40

4	50	F	9	2	4	3	23	34	37	42
5	48	F	8	4	4	4	24	35	37	39
6	43	M	8	5	1	0	29	33	35	39
7	57	M	6	3	3	2	27	37	38	38
8	59	M	7	4	2	3	29	34	37	37
9	55	F	9	5	3	1	21	31	37	37
10	57	F	10	1	4	1	10	32	37	39

Fuente: Historia clínica ambulatoria

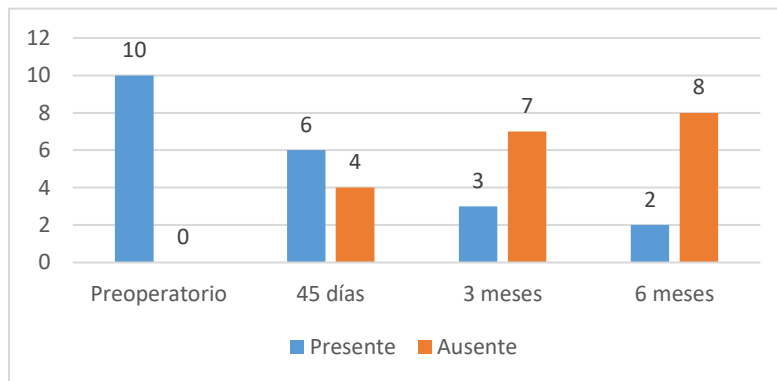
Leyenda: PO Preoperatorio, E Evaluación E1 (45 días), E2 (3 meses), E3 (6 meses).

La tabla 3 muestra el resumen de los pacientes del estudio y compara cuantitativamente la puntuación EVA de dolor y el valor en milímetros de la máxima apertura bucal no dolorosa en distintos momentos de la investigación.

Respecto al dolor, la puntuación EVA en los 10 pacientes seleccionados fue superior al valor seis en la etapa preoperatoria. En la evaluación realizada a los 45 días de aplicada la primera dosis se obtuvieron resultados favorables en todos, con cifras inferiores al valor cinco. Al concluir el semestre todos los casos se encontraron en rangos por debajo de tres según EVA, a excepción de un enfermo que refirió un valor cuatro. Solo un paciente durante el estudio presentó agudización de la fase dolorosa, observándose en el segundo trimestre y manteniendo la puntuación EVA en tres, lo que responde, según el criterio del autor a la presencia de estructuras calcificadas en el músculo pterigoideo medial denominados flebolitos, entidad infrecuente en la región maxilofacial.²⁰⁶

En la totalidad de los enfermos se encontró limitación de la apertura bucal en la fase preoperatoria, y en la evaluación del sexto mes, se obtuvieron valores considerados dentro del rango de normalidad. Según Martínez et al.²⁰⁷ en un estudio de 16 pacientes con OA de la ATM la presencia de grados limitados en la movilidad mandibular se pudo comprobar en todos, bien en el grado de apertura o de las excursiones excéntricas y mantuvo esta característica como uno de los indicadores de la enfermedad.

Gráfico 2. Análisis de los ruidos articulares



Fuente: Tabla 4. Análisis de los ruidos articulares (Anexo 9)

El gráfico 2 muestra que en los 10 pacientes del estudio se detectaron ruidos articulares en la fase preoperatoria. En la evaluación final de la investigación se constató que el 80 % de los enfermos se encontraron libres de ruidos articulares.

La presencia de crepitación en las articulaciones es uno de los criterios diagnósticos de la OA y un signo predictivo, ya sea en el momento de la exploración o en algún otro momento en el transcurso de la enfermedad.²⁰⁷ En un estudio realizado por Rohlin et al.²⁰⁸ indican que 10 de 12 articulaciones con crepitación habían sufrido cambios degenerativos, mientras que los dos restantes presentaban grandes remodelaciones.

Otros autores como Wu et al.¹⁵⁰ plantean que se desarrolló un tratamiento conservador novedoso y eficaz al comprobar en su estudio que a los pacientes a los cuales trató con PRP y férulas se recuperaron más rápido que los otros dos grupos donde se realizó una terapéutica diferente. También reconocen que algunos pacientes no aliviaron sus síntomas lo que se atribuye a posibles deficiencias del tratamiento. Recomiendan que en el futuro se deban explorar nuevos tratamientos conservadores, como una combinación con fisioterapia.

Una revisión sistemática realizada por Bousnaki et al.¹⁶⁹ tuvo como objetivo investigar si las infiltraciones intraarticulares de PRP son beneficiosas para el tratamiento de los trastornos temporomandibulares degenerativos, como la OA de la ATM y el desplazamiento del disco con lesiones osteoartíticas, en comparación con otras modalidades terapéuticas, como las infiltraciones de AH o solución salina.

Cuatro de los estudios encontraron que las infiltraciones de PRP fueron superiores en términos de mejoras en el rango de movimiento mandibular y la intensidad del dolor hasta 12 meses después del tratamiento, mientras que los dos estudios restantes encontraron resultados similares para los diferentes tratamientos. Los autores concluyen que existe una ligera evidencia de los beneficios potenciales de las infiltraciones intraarticulares de PRP en pacientes con OA de la ATM. Sin embargo, recomiendan que es necesario establecer un protocolo estandarizado para la preparación y aplicación de PRP.¹⁶⁹

Gutiérrez et al.¹⁷⁰ realizaron una revisión sistemática donde a los pacientes del grupo de estudio se les infiltró PRP intraarticular simultáneamente o después de una artrocentesis o

artroscopia, mientras que los pacientes del grupo control se sometieron a una artrocentesis o artroscopia sin infiltración intraarticular o recibieron una infiltración de AH o solución de lactato de Ringer. Las infiltraciones intraarticulares de PRP mostraron diferencias significativas en cuanto a la reducción del dolor en tres estudios y la mejora de la función mandibular en dos. El tratamiento con infiltraciones intraarticulares de PRP o PRGF mostró resultados clínicos más satisfactorios. Concluyen que la evidencia de su efectividad es crucial para establecerlos como tratamientos no invasivos y como una opción asequible para tratar algunos tipos de TTM.

Asadpour et al.¹⁴³ implementaron un estudio clínico piloto prospectivo, aleatorizado y simple ciego. Participaron en la investigación adultos sanos diagnosticados con OA de la ATM que fueron tratados inicialmente con tratamientos no quirúrgicos, pero que no respondieron de manera favorable. Los sujetos fueron asignados de manera aleatoria a los grupos AH, PRP o AH+PRP combinados después de la artrocentesis. La infiltración combinada de AH y PRP después de la artrocentesis es más eficaz que la AH o la PRP independientes en el tratamiento de la ATM-OA.

ComertKilic et al.¹⁷² aseveraron que el empleo de PRP en la ATM favoreció que la eficiencia masticatoria fue mucho mayor. Sin embargo, señalan que no hubo diferencias significativas entre los grupos examinados en cuanto a quejas de dolor, ruidos articulares, apertura bucal indolora, apertura bucal máxima, movimiento mandibular lateral y progresivo.

Daif et al.¹⁸⁹ en 2012 estudiaron 60 pacientes (49 mujeres y 11 hombres) con TTM que dividieron en dos grupos iguales al azar. El primer grupo fue tratado con infiltración

directa de gas ozono en el espacio articular. Cada junta recibió 2 ml de una mezcla de ozono y oxígeno (la concentración de gas ozono fue de 10 µg/ml). Las infiltraciones se repitieron dos veces por semana durante tres semanas. El segundo grupo recibió antiinflamatorios no esteroideos y relajantes musculares. Los signos y síntomas clínicos antes y después del tratamiento se evaluaron en función del índice de disfunción clínica. Los resultados mostraron que el 87 % de los pacientes que recibieron infiltración de gas ozono en el espacio articular superior (26 pacientes) se recuperaron por completo.

Un informe de Hammuda et al.¹⁹⁰ resumió seis estudios que llevaron a cabo el desarrollo de la ozonoterapia clínica, experimental y semiexperimental. Estos investigadores aseveraron que la ozonoterapia es un tratamiento más eficaz para la reducción del dolor en comparación con la medicación.

Torres-Rosas et al.¹⁹¹ realizaron una revisión sistemática para abordar la eficacia de la ozonoterapia para el tratamiento del dolor y la apertura limitada de la boca en pacientes con TTM. El diseño de los estudios incluidos fue ensayos clínicos y estudios observacionales. Esta revisión incluyó ocho estudios con 404 participantes que presentaban función limitada y dolor relacionado con el TTM. El análisis de los estudios incluidos sugiere que la ozonoterapia puede disminuir el dolor y mejorar la apertura bucal máxima en pacientes con TTM.

Lubecka et al.²³ trataron de resumir las investigaciones primarias más actualizadas sobre el tratamiento con infiltraciones en la articulación la ATM. En su trabajo, estos autores, incluyeron ensayos controlados aleatorios sobre el tratamiento de los TTM. Definieron una muestra de 603 pacientes en los que se aplicaron artrocentesis (AC), la administración de fibrina rica en plaquetas inyectable (I-PRF), PRP, AH,

antiinflamatorios no esteroideos y dextrosa hipertónica con anestésico local. El estudio concluyó que el PRP y el AH pueden resultar ser direcciones importantes para futuras investigaciones sobre el tratamiento con infiltraciones de las ATM.

Los estudios de investigación in vitro indican que el PRP como derivado sanguíneo autólogo con una alta concentración de plaquetas, en sus diferentes modos de preparación, puede reforzar la proliferación de condrocitos y MSC con la deposición concomitante de colágeno tipo II, lo que podría conducir a la reparación del cartílago.^{209,}

²¹⁰ El PRP intraarticular ha demostrado ser eficaz en la artrosis que afecta a varias articulaciones, con estudios que demuestran que el tratamiento puede mejorar de manera significativa los síntomas durante varios períodos de seguimiento.^{211, 212}

Patel et al.²¹³ y Tatsis et al.²¹⁴ reportan que el PRP mostró efectos positivos sobre la disposición de condrocitos, la actividad metabólica, la deposición de glicosaminoglicanos y la expresión de colágeno tipo II, así como propiedades antiapoptóticas al ser colocados en el sitio de un defecto de cartílago. Refieren, además, que el PRP también se utilizó como portador de células madre mesenquimales lo que motiva a considerar estos resultados como prometedores.

La bioactividad del PRP es un aspecto incluido dentro de los mecanismos moleculares, a través de los cuales esta sustancia autóloga puede contribuir a la regeneración de tejidos. Es acreditado que los factores de crecimiento como TGF β , IGF, VEGF, PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y BFGF (factor básico de crecimiento de fibroblastos) son abundantes en el PRP y propician la proliferación de células condrogénicas y la secreción de componentes de la matriz cartilaginosa.^{215, 216}

Como células residentes del cartílago, los condrocitos son los mediadores esenciales para mantener la homeostasis de la matriz del cartílago.¹⁰⁶ La actividad y la supervivencia de los condrocitos comprometidas alterarían la homeostasis del cartílago y acelerarían la progresión de la OA.¹⁰⁶ La calidad del hueso condilar está muy relacionada con el desarrollo de la artrosis de la ATM. Los condrocitos regulan el equilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular (MEC).^{107, 108}

Según Del Amo et al.²¹⁷ los avances en las formulaciones del PRP en la OA responden a varias hipótesis, entre las que se encuentran las posibles propiedades antiinflamatorias y anticatabólicas de las quimiocinas, y los efectos anabólicos de los factores de crecimiento. El PRP inhibe la serina/treonina quinasa 1 (AKT1), la fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PI3K) y la señalización de NF-kB (PIK/AKT) y dificulta la liberación de citocinas proinflamatorias como TNF α e IL6.^{218, 219}

Algunas investigaciones recientes en pacientes con artrosis de la ATM concluyen que al aplicar el PRP puede existir reparación del hueso condilar.^{165, 166} Estos resultados son respaldados por los hallazgos radiológicos mediante los estudios de RM y TC, a diferencia de la presente investigación donde la evaluación fue clínica al no existir disponibilidad de estos medios de diagnóstico. Según reportó AbuBakr et al.¹⁶⁴ en modelos animales con OA de la ATM, el tratamiento con PRP se asoció con la mejora del aspecto histológico de la estructura articular.

Xie et al.²²⁰ refieren que las infiltraciones locales de PRP han demostrado efectos beneficiosos en el alivio del dolor y han mejorado la apertura máxima de la boca en pacientes, así como en modelos animales con rasgos osteoartríticos en la ATM. Por su parte Torres- Rosas et al.¹⁹¹ comunican en su revisión sistemática que la terapia con

ozono puede reducir el dolor porque aumenta la síntesis de superóxido dismutasa, malondialdehído, catalasa y la liberación local de catecolaminas. De igual forma se reducen los niveles de interleucina-6 y factor de necrosis tumoral- α en el líquido sinovial de la ATM, ²²¹ que a su vez se traduce en un aumento del umbral y una reducción de la capacidad de respuesta de las fibras nerviosas sensoriales periféricas. ²²²

Según Shiraishi et al. ²²¹ para inducir cambios en la estructura del hueso subcondral es necesario que la carga mecánica sea distribuida en la superficie articular. Las modificaciones principales son el aumento del volumen óseo, la disminución de la mineralización, el engrosamiento de las placas y la disminución de la relación trabecular. Esto se debe sobre todo a los osteofitos que participan en la remodelación de la MEC a través del aumento de la secreción de enzimas degradativas, así como del aumento de su actividad metabólica que conduce a la remodelación canalicular. ⁴³

El autor de la presente investigación en relación con lo anterior, refiere que la correcta distribución de las cargas es muy importante para mantener la integridad y funcionalidad de la articulación. Además, coincide con Cardoneanu et al. ⁴³ en que la microarquitectura ósea se correlaciona con la dirección y magnitud de la carga aplicada, lo que se puede apreciar en los cambios radiológicos que experimenta la articulación osteoartítica cuando recibe tratamientos oclusales. Por este motivo, el autor considera que el análisis de la oclusión dentaria del paciente es un elemento importante a considerar en el tratamiento de la OA de la ATM, destaca la importancia de la rehabilitación inmediata y recomienda asumir la exodoncia como última opción de tratamiento cuando se descartan modalidades conservadoras y endodóntica quirúrgicas. ²²³

Un estudio de Rajput et al.²²² en 24 pacientes con TTM compara el uso de la AC con la infiltración intraarticular de PRP. La investigación resultó que en ambos grupos se aplicó una modalidad de tratamiento efectiva. Sin embargo, los autores concluyeron que la AC tuvo una mayor tasa de éxito para la eliminación del dolor, y el PRP fue más eficaz en la corrección del ruido articular y la desviación de la mandíbula. Según estos autores las terapias conservadoras y mínimamente invasivas han mostrado una tasa de éxito del 70 al 85 % para su manejo.

Un ensayo clínico aleatorizado realizado por Abbadi et al.²²⁴ en una muestra de 33 pacientes comparó el PRP y la AC independientes y combinadas en distintos grupos. Se evaluaron a apertura bucal máxima, el dolor y los sonidos articulares en un período de seis meses. Los resultados reportaron que todos los pacientes mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la función mandibular y el alivio del dolor, sin embargo los ruidos articulares no mostraron una mejoría notoria con ninguno de los protocolos de tratamiento.

Al ozonizar el PRP se forman ozónidos y otros derivados, que difunden en el interior de la plaqueta, se activan la fosfolipasa C y la A2 (dependiente de calcio), lo que facilita la formación de sustancias pro-agregantes (PGE2, tromboxano). Con ello se consigue no solo liberar los factores de crecimiento de manera más rápida, sino que la formación de peróxidos despliega muchas rutas metabólicas curativas que estaban silentes.¹⁹³ Los resultados del preexperimento demuestran que se trata de una modalidad terapéutica beneficiosa en los pacientes con OA de la ATM,²²⁵ lo que permitió continuar el curso hacia la evaluación de la factibilidad terapéutica para generalizar su uso.

Etapas IV. Factibilidad de la modalidad terapéutica de PRP-O₃.

El análisis de la factibilidad en la investigación se refiere a la disponibilidad de los recursos y las posibilidades para llevar a cabo los objetivos a partir de la evaluación de sus aspectos técnicos y económicos.

En este sentido, se muestra el establecimiento del gasto unitario de los procesos directos en la modalidad terapéutica de PRP-O₃ en pacientes con OA de la ATM con un gasto total de \$469,75 CUP, incluyen la categoría recursos humanos y recursos materiales en la (tabla 5).

Tabla 5. Gasto unitario de los procesos directos.

Gastos directos	Unidad	Cantida d	Precio	Importe
Lápiz bicolor	u	1	\$0,68	\$0,68
Pipeta serológica	ml	1	\$0,30	\$0,30
Citrato de sodio 1.29MOL/L	ml	1	\$0,54	\$0,54
Ligadura de LÁTEX * 1 \$ 1.00243	1	1	\$1,00	\$1,00
Torundas de algodón	2	4	\$0,05	\$0,20
Alcohol isopropílico.	Lt	2mL	\$0,09	\$0,18
Guantes de procedimiento	par	2	\$68,80	\$137,60
Tubos d/centrifuga 25 ML	u	2	\$136,00	\$272,00

Recursos humanos (licenciado en bioanálisis clínico) \$ 5310 (mes) \$ 221,25 (día)	Horas	1	\$27,65	\$27,65
Recursos humanos (cirujano maxilofacial) 6310 (mes) 262,91 (día)	Horas	1/2	\$16,45	\$16,45
Ozono	mL	1mL	\$0,01	\$0,01
Llave de tres pasos	u	1	\$8,10	\$8,10
Jeringuilla aguja múltiple vacutainer 21G	u	2	\$2,52	\$5,04
Gasto total	Por paciente		\$469,75	

Los gastos unitarios en la modalidad terapéutica de PRP-O3 en pacientes con OA de la ATM se comportó con un gasto total de \$ 54,14 CUP, se tuvo en cuenta la depreciación de un equipo y los recursos materiales utilizados para la ejecución (Tabla 5.1).

Tabla 5.1. Gastos unitarios de los procesos indirectos.

	Unidad	Cantidad	Precio	Importe
--	--------	----------	--------	---------

kw /hora por centrifugación	KW/H	220 kw	\$3	\$6,60
Pipetas Pasteur de vidrio	U	2	\$0,24	\$0,48
Bomba de pipeta de laboratorio 1 \$ 3,1351822	U	1	\$3,14	\$3,14
Tubos de ensayo 12x75mm 2 \$ 21,956.52	U	2	\$21,96	\$43,92
Gasto total				\$54,14

El costo para la modalidad terapéutica de PRP-O3 en pacientes con OA de la ATM se consideró en un precio total de \$ 523,89 CUP (tabla 5.2).

Tabla 5.2. Costo total para la modalidad terapéutica de PRP-O3 en pacientes con OA de la ATM.

Gastos	Importe
Directos	\$469,75
Indirectos	\$54,14
Costo total	\$523,89

En consecuencia, no se encontraron estudios en la literatura que reporten sobre el costo en la modalidad terapéutica de PRP-O₃ en pacientes con OA de la ATM, el precio medio en el estudio fue de \$ 523,89 CUP según tasa de cambio en Cuba es de \$ 123,60, conversión US \$ 4,23 que es similar al costo estimado en un estudio previo que informó un precio por el uso de la terapia PRP.¹⁹⁶

Tabla 6. Costo en USD de las diferentes modalidades terapéuticas para la ATM.

Conservadoras		Mínimamente invasivas		Invasivas	
Farmacológico	0,24	Infiltración intraarticular PRP-O ₃	4,23	Artroplastia*	27,73
Férula	0,78	Artrocentesis	505	Amputación infracondílea*	7,30
Laserterapia	13,51	Artroscopia	2020	Prótesis ATM	15 000

Leyenda: * procedimientos en otras articulaciones.

Fuente: Base de Costos Estandarizados del Ministerio de Salud Pública²²⁶

Los resultados de los gastos permiten aseverar, que es factible la modalidad terapéutica de PRP-O₃ en pacientes con OA de la ATM, comparado con los métodos conservadores, incluido el tratamiento farmacológico con analgésicos, relajantes musculares y benzodiacepinas que oscila entre los 30 CUP, la colocación de la férula se traduce en 96,87 CUP (costo de la consulta y dispositivo). Sin embargo, debe incorporarse otras modalidades como laserterapia que se estima en un costo de 1671,50 CUP adicionales.²²⁶

La Base de Costos Estandarizados del Ministerio de Salud Pública ²²⁶ no referencia procedimientos quirúrgicos invasivos en la ATM, sin embargo, al tomar como reseña las cifras de la artroplastia de la rodilla (6 428,17 CUP), se evidencia que el costo asciende con respecto a la modalidad terapéutica propuesta. Por otro lado, es preciso señalar que los pacientes que requieran estos procedimientos quirúrgicos deben ser hospitalizados (158,02 CUP / día) e intervenidos bajo anestesia general (144,22 CUP/ horas), lo que sumaría valor al costo de tratamiento.

Raeissadat et al. ²²⁷ hacen un estudio de costos de las diferentes infiltraciones intraarticulares en el tratamiento de la OA de rodilla. Según estos autores el mayor costo lo presenta el AH (\$581,67/paciente), seguido del PRF (\$328,10/paciente), PRP (\$318,58/paciente) y ozono (\$ 103,20/paciente). En la presente investigación el costo del PRP-O₃ es inferior a estos valores, además avala su rentabilidad el hecho que la modalidad sugerida no tiene evidencia práctica en la literatura enmarcada.

El autor coincide con Quesada Leyva ¹⁹⁶ en que el control de costos es una función básica para la determinación del servicio científico técnico, en este caso para la infiltración intraarticular de PRP-O₃ como modalidad terapéutica en el tratamiento de la OA de la ATM. La factibilidad reduce el costo de producción, que es una premisa de cada eslabón industrial indispensable para elevar el nivel de eficiencia. ¹⁹⁶

2.4. Conclusiones del capítulo

- Se demostró la estabilidad in vitro del PRP O₃, con un pH, características organolépticas y concentración de plaquetas adecuados, que unido a la esterilidad

- permitieron su aplicación y se recomendaron su administración en las primeras cuatro horas de la combinación.
- La validación por expertos de la modalidad terapéutica propuesta fue aceptada y valorada como muy adecuada, lo que permitió su aplicación en un grupo de pacientes.
 - Con la administración de PRO-O₃ se obtuvieron resultados favorables en el alivio del dolor, mejoró la función mandibular y disminuyeron los ruidos articulares en todos los pacientes del estudio; lo cual sugiere la regeneración de los elementos articulares.
 - La administración de PRP-O₃ en infiltración intraarticular demostró ser beneficiosa en todos los pacientes seleccionados con OA de la ATM.
 - No existieron eventos adversos, ni complicaciones asociadas a la administración intraarticular de PRP-O₃ en la ATM.
 - Al evaluar los costos se evidencia que la infiltración intraarticular de PRP-O₃ es una modalidad terapéutica factible.

CAPÍTULO III

3. CAPÍTULO III. EFECTO Y SEGURIDAD DEL PRP-O3 EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON OA DE LA ATM

Los resultados obtenidos en el capítulo II propiciaron la continuidad de la investigación que prosigue con la comparación del efecto de la modalidad terapéutica validada con el de otros tratamientos existentes para la OA de la ATM en diferentes grupos de pacientes.

3.1.Objetivos del capítulo

Objetivo general

Determinar la respuesta terapéutica y la seguridad del plasma rico en plaquetas ozonizado en los pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular.

Objetivos específicos

- 1- Caracterizar los pacientes con OA de la ATM, según variables demográficas y diagnósticas.
- 2- Comparar los resultados de la aplicación de las infiltraciones intraarticulares de PRP-O₃ con otras variantes terapéuticas existentes en diferentes grupos.

3.2.Diseño metodológico

Se realizó un estudio cuasi experimental de casos y controles para evaluar efecto y seguridad del PRP- O₃ en el servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMAD, en el período comprendido desde enero a diciembre de 2024.

Definición del universo de estudio y muestra:

Universo de estudio: estuvo constituido por 154 pacientes diagnosticados con OA de la ATM. La muestra no probabilística a criterio, la integraron 100 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y los cuatro grupos se formaron por 25 pacientes (cada uno)

que escogieron el grupo, después de conocer las alternativas de tratamiento que serían empleadas; lo que permitió respetar aspectos metodológicos, prácticos y éticos en la ejecución de la investigación.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con síntomas clínicos de dolor en la articulación temporomandibular, apertura bucal limitada, ruidos al abrir la boca mantenidos por más de 30 días y con tratamiento conservador por más de 21 días.
- Pacientes considerados alta del primer nivel de atención de Estomatología, rehabilitados con prótesis totales y parciales o fórmula dentaria íntegra y ausencia de parafunciones.
- Pacientes con signos radiológicos degenerativos en la ATM evidenciados en radiografías simples de la ATM y en la TC.
- Pacientes con exámenes de laboratorio (hemoglobina, conteo de plaquetas, tiempo de coagulación y de sangramiento) dentro de los parámetros normales.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con trastornos psiquiátricos, antecedentes de traumatismo en la zona de la ATM y de cirugía ortognática u otra cirugía oral y maxilofacial, tumores malignos orales y maxilofaciales o sistémicos, antecedentes de enfermedades hematológicas u otras enfermedades sistémicas, embarazada y pacientes con diversas enfermedades infecciosas.

Las modalidades terapéuticas variaron para cada grupo de estudio:

Grupo A: tratamiento conservador

Grupo B: infiltración intraarticular de PRP

Grupo C: infiltración intraarticular de O₃

Grupo D: infiltración intraarticular de PRP-O₃

Métodos:

- Método teórico:

Histórico-lógico: Se utilizó para el análisis de los distintos estudios sobre tratamiento de los TTM y la OA de la ATM mediante el uso de las infiltraciones intraarticulares.

Análisis-síntesis: Sirvió para interpretar, procesar y sistematizar la información bibliográfica obtenida de los estudios previos sobre tratamientos en la ATM.

Inducción-deducción: Posibilitó arribar a conclusiones sobre la efectividad del tratamiento propuesto en comparación con otras modalidades terapéuticas.

Hipotético-deductivo: Permitió corroborar la validez de la hipótesis, en función del problema declarado.

- Método empírico:

Análisis documental: Se utilizó para la contextualización y la caracterización del objeto y el campo de investigación.

Matemáticos-estadísticos: Para procesamiento y análisis estadístico e inferencial de los datos se empleó el procesador estadístico SPSS 21 para Windows. Se realizaron tablas de distribución de frecuencias, el análisis porcentual y el de proporciones de datos simples según los objetivos propuestos. Los resultados se reflejaron mediante textos, tablas y gráficos para una mejor visibilidad. Se utilizó Microsoft Excel.

Para dar salida al objetivo específico número uno se utilizó la estadística descriptiva que permitió describir los pacientes estudiados según variables sociodemográficas edad y sexo.

Para dar salida al objetivo específico número dos se utilizaron técnicas de estadística inferencial. Para las variables cuantitativas continuas apertura bucal y evaluación del

dolor se utilizó la técnica de Anova. Esta técnica permitió demostrar la existencia de diferencias significativas en las medias de los valores de estas variables entre los grupos y en cada medición. Para demostrar donde se encontraban las diferencias significativas se utilizó la técnica estadística a posteriori (Post Hoc) de Bonferroni.

En el caso de la variable nominal dicotómica presencia de ruido articular se utilizó la técnica estadística Q de Cochran, la que permitió afirmar que existían diferencias significativas en los cambios de esta variable en los grupos estudiados. Con la técnica a posteriori de McNemar se realizaron comparaciones por pares entre los grupos estudiados y se determinó donde se encontraban las diferencias significativas. Se trabajó con una confiabilidad del 95 % y una significación de p menor que 0,05.

- Método práctico:

Se utilizó el mismo procedimiento de obtención del plasma rico en plaquetas ¹⁹⁶declarado en el capítulo II.

Operacionalización de las variables.

Variables demográficas

Edad: Variable cuantitativa continua se consideró en años cumplidos y se definieron los siguientes grupos etarios:

- 30 a 40 años
- 41 a 50 años
- 51 a 60 años
- 61 a 70 años

Sexo: Variable cualitativa nominal dicotómica se definió, según sexo biológico al nacer en:

- femenino
- masculino

Variables clínicas: las mismas que se evaluaron en el capítulo II

Variables para la evaluación del efecto: se consideraron las declaradas como indicadores en el capítulo II: el alivio o desaparición del dolor, la mejoría de la apertura bucal no dolorosa y la disminución o desaparición de los ruidos articulares, durante el período de seguimiento.

Variables para la evaluación de la seguridad

Eventos adversos: Variable cualitativa nominal dicotómica, relacionada con la aparición o no de eventos relacionados con la combinación farmacológica propuesta, se consideró:

- presente
- ausente

Reacciones adversas: Variable cualitativa nominal dicotómica, relacionada con la aparición o no de eventos relacionados con la combinación farmacológica propuesta, en los cuales se demuestra una relación de causalidad, se consideró:

- presente
- ausente

Complicaciones médicas: Variable cualitativa nominal politómica, relacionada con la aparición o no de complicaciones determinadas por las reacciones adversas

- presente
- ausente

De obtención de la información.

En la historia clínica ambulatoria (registro primario de la investigación) (Anexo 4), se reflejaron los datos clínicos obtenidos a partir del interrogatorio, examen físico e informe radiológico con aspectos esenciales para el diagnóstico. Los mismos fueron procesados por métodos estadísticos.

3.3. Análisis y discusión de los resultados.

Tabla 7. Caracterización de los pacientes con OA de la ATM según grupo de edad y sexo.

Grupo de edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	No	%	No	%	No	%
30 a 40	6	6	0	0	6	6
41 a 50	28	28	0	0	28	28
51 a 60	46	46	3	3	49	49
61 a 70	13	13	4	4	17	17
Total	93	93	7	7	100	100

Fuente: Historia clínica ambulatoria

La tabla 7 evidencia que el grupo de edad que predominó en la muestra seleccionada fue el de 51 a 60 años, lo que representó el 49 % de los pacientes del estudio.

Al respecto Dumbuya et al.⁷⁷ refieren en su estudio una edad media de 73 años y mayor prevalencia en el sexo femenino, agregan además que en las mujeres fueron mayores los cambios óseos. Otras investigaciones arrojaron resultados similares.^{10, 11} Según Mélou et al.⁴⁸ es difícil establecer una prevalencia exacta porque muchos pacientes asintomáticos presentan signos radiológicos, que puede estimarse en la cuarta parte de las personas de

25 a 49 años y en el 70 % en el grupo de 73 a 75 años. Señalan además, que la enfermedad predomina en las mujeres.

El sexo femenino fue el más afectado, representó el 93 % de los pacientes de la investigación. Según Von et al.²²⁸ la tasa de prevalencia de TTM, al comparar hombres y mujeres es cercano a 2:1 en el caso de las mujeres en la población general, mientras que, en la población clínica, esta puede ser de 8:1. Las bases neurobiológicas para esta prevalencia más alta se desconocen y es probable que se involucren tantos mecanismos periféricos como centrales.²¹⁵

Dentro de los factores que pudiesen generar esta diferencia notoria en ambos sexos hay cierta evidencia que apoya el rol de los estrógenos en los TTM. Estos desempeñan un papel significativo debido a que el desarrollo y regresión de los TTM aparecen en correspondencia con la producción de estrógeno por parte del ovario.⁹²

Vilanova et al.²²⁹ obtuvieron resultados similares donde el dolor aumentó en la fase lútea y menstrual. Refieren que los niveles más altos de dolor en mujeres con TTM ocurren en momentos donde los niveles de estrógeno se encuentran bajos o fluctuantes. En mujeres con TTM que presentan un ciclo menstrual regular, el dolor articular aumentó en relación con la caída de estrógeno que se produce en la fase lútea tardía y alcanzó su punto máximo durante la menstruación, cuando el estrógeno alcanza su nivel más bajo.

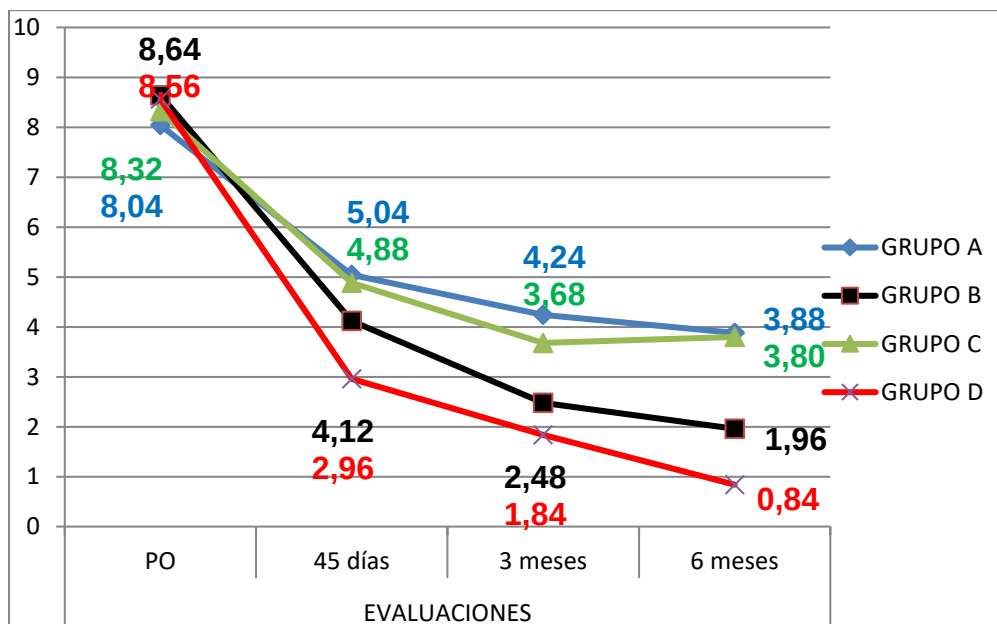
Martin et al.²³⁰ en una revisión encontraron en un total de 19 estudios, que siete de ellos presentaron aumento en la reacción al dolor durante la fase lútea tardía o la fase folicular temprana; en tanto cinco reportaron un aumento en la respuesta dolorosa durante la etapa folicular tardía y la fase lútea temprana y seis no hallaron ninguna diferencia. También hay estudios que asociaron la presencia de TTM a concentraciones mayores de estradiol,

asimismo han reportado asociación entre las alteraciones de las concentraciones séricas de estradiol y estrógeno en pacientes con TTM que en pacientes sanos.^{229, 231}

Durante el embarazo, mujeres con TTM de carácter musculoesqueletales, experimentan una mejora del dolor durante el embarazo hasta un año post-parto. La mejoría en el dolor puede estar asociada con los cambios hormonales que ocurren durante el embarazo. El dolor orofacial musculoesquelético reportado disminuyó durante el segundo o tercer trimestre del embarazo.⁹³

En este estudio, la mayoría de los pacientes que buscaron tratamiento para los TTM fueron mujeres. Este elemento fundamenta que la estadística se incline aún más hacia el sexo femenino en cuanto a la prevalencia de la enfermedad. Según Sharma et al.¹⁶⁷ esta es la razón por la que se reportan más pacientes del sexo femenino con estos trastornos, ya que se sospecha que los mismos afectan a ambos sexos casi por igual.

Gráfico 3. Análisis de la puntuación del dolor.



Fuente: Tabla 8. Análisis de la puntuación EVA del dolor (Anexo 10).

Notas explicativas:

Anova

PREOPERATORIA ($p=0.149$)

45 días ($p=0.000$)

3 meses ($p=0.000$)

6 meses ($p=0.000$)

En el gráfico 3 se observan las puntuaciones EVA del dolor en las distintas etapas de la investigación. Se observa que en los cuatro grupos de pacientes en la fase preoperatoria la escala EVA se mantuvo con puntuación superior a 8, lo que clasifica como un dolor severo. En todos los pacientes se observó una disminución del dolor en los primeros 45 días de iniciado el tratamiento. Se apreció que después de la primera evaluación del dolor los pacientes del grupo D fueron los que mejores resultados presentaron con valores 8,56 (PO), 2,96 (45 días), 1,84 (3 meses) y 0,84 (6 meses) de la primera evaluación hasta la de los seis meses, seguidos del grupo B. No existieron diferencias significativas entre los grupos A y C.

Se pudo encontrar que desde la primera evaluación se observan valores del estadígrafo de Anova por debajo de 0,05 (0,000 en todas las evaluaciones). Esto permitió afirmar que existen diferencias significativas entre las medias de los valores de las evaluaciones del dolor en los grupos de tratamiento.

La prueba Bonferroni a posteriori (Anexo 10.1) permitió afirmar que las diferencias significativas se encuentran en las evaluaciones realizadas a los 45 días, tres y seis meses, con mayor significación entre el grupo D respecto a los grupos A y C, a expensas de una menor puntuación EVA del grupo A. A los seis meses los pacientes que recibieron el

PRP-O₃ obtuvieron resultados significativos favorables comparados con aquellos que recibieron solo el PRP ($p = 0,006$) y mayor significación con los tratados con ozono y métodos conservadores ($p = 0,000$) para ambos.

Yuce et al.¹⁶¹ se propusieron evaluar la efectividad de la infiltración intraarticular de fibrina rica en plaquetas (I-PRF) frente al AH después de la artrocentesis en pacientes con dolor y disfunción de la ATM. Las variables estudiadas fueron el dolor en la ATM y la apertura bucal máxima, que se evaluaron hasta 12 meses después de la operación. Esta investigación concluyó que todos los procedimientos de tratamiento convencionales pueden proporcionar una reducción del dolor y una mejora de la función mandibular. Sin embargo, las infiltraciones intraarticulares de I-PRF en combinación con la artrocentesis mostraron un rendimiento superior en cuanto a la mejora gradual del alivio del dolor y el rango de apertura de la boca, al obtenerse valores significativamente mejores en el grupo donde se aplicó que en los restantes.

Un estudio de Ramírez Suarez et al.,²³² comparó la infiltración de I-PRF y PRP posterior a la artrocentesis en pacientes con OA de la ATM. Las variables analizadas fueron dolor y apertura bucal en períodos de 45 días y 3 meses. Los pacientes tratados con I-PRF mostraron diferencias significativas en el alivio del dolor respecto a los que recibieron el PRP ($p=001$). La apertura bucal mejoró en todos los pacientes, no existieron diferencias significativas entre los grupos de estudio, sin embargo, los pacientes del grupo de I-PRF mostraron mejores resultados.

En el trabajo de Hegab et al.,¹⁶⁸ se compararon varios grupos de pacientes para determinar si la infiltración de PRP+AH después de la artrocentesis reduce el dolor y mejora la apertura incisal máxima. Los resultados declararon que esta combinación

después de la artrocentesis tuvo una eficacia clínica significativa a largo plazo con respecto al alivio del dolor, que consideró la principal preocupación tanto del paciente como del clínico.

Esta conclusión se basó en un seguimiento de 12 meses, considerado una observación a largo plazo en los ensayos de tratamiento con ATM infiltrables y destacan dos picos principales en la reducción del dolor de los pacientes del estudio, en el primer trimestre y después de los seis meses, aunque el análisis estadístico de la puntuación EVA mostró una disminución estadísticamente significativa en todos, en el de PRP los resultados fueron apreciables. Estos autores determinaron que la infiltración de PRP está indicada en caso de proceso óseo degenerativo moderado y severo.

Wu et al.¹⁵⁰ plantean que desarrollaron un tratamiento conservador novedoso y eficaz al comprobar en su estudio que a los pacientes a los cuales trataron con PRP y férulas se recuperaron más rápido que los otros dos grupos donde realizaron un tratamiento diferente. Una revisión sistemática realizada por Bousnaki et al.¹⁶⁹ sobre los resultados de las infiltraciones intraarticulares de PRP para el tratamiento de los trastornos temporomandibulares degenerativos, como la OA de la ATM y el desplazamiento del disco con lesiones osteoartríticas, evaluaron seis estudios, de ellos cuatro encontraron que las infiltraciones de PRP fueron superiores en el control de la intensidad del dolor, con variación significativa de la misma desde los seis meses hasta 12 meses después del tratamiento.

Según Gutiérrez et al.,¹⁷⁰ realizaron una revisión sistemática de investigaciones donde a los pacientes del grupo de estudio se les infiltró PRP intraarticular simultáneamente o después de una artrocentesis o artroscopia, mientras que los pacientes del grupo control

se sometieron a una artrocentesis o artroscopia sin infiltración intraarticular o recibieron una infiltración de AH o solución de lactato de Ringer. Las infiltraciones intraarticulares de PRP mostraron diferencias significativas en cuanto a la reducción del dolor en tres estudios, los períodos con mayor disminución en la puntuación EVA se observaron a partir de los seis meses de realizada la intervención.

En una investigación Hammuda et al., ¹⁹⁰ estudiaron el empleo del ozono en la artrocentesis en 15 pacientes. El trabajo concluyó que en ambos grupos se observó una disminución del dolor, sin embargo, en el grupo de estudio se observó una disminución significativa respecto al grupo control, donde se empleó solución salina luego de la artrocentesis. Los resultados se evidenciaron después del mes del tratamiento y se mantuvieron hasta después del año que fue el tiempo que duró este control.

En un trabajo Daif et al., ¹⁸⁹ estudiaron a 60 pacientes con alteración interna bilateral de ATM, a un grupo le administraron ozono y al segundo grupo lo trataron con antiinflamatorios no esteroideos y relajantes musculares. La ozonoterapia se administró mediante una infiltración directa de gas ozono en el espacio articular superior de 2 ml de mezcla de ozono-oxígeno (concentración de gas ozono 10 µg/ml). Los resultados mostraron que el 87 % de los pacientes que recibieron infiltraciones de gas ozono en el espacio articular superior se recuperaron completamente o mejoraron. En el segundo grupo, el 33 % de los pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos y relajantes musculares mostraron solo una mejoría en sus índices de disfunción clínica. Con base en los hallazgos de este estudio, los autores consideraron que la infiltración intraarticular de gas ozono es una nueva modalidad de tratamiento prometedora para el trastorno interno

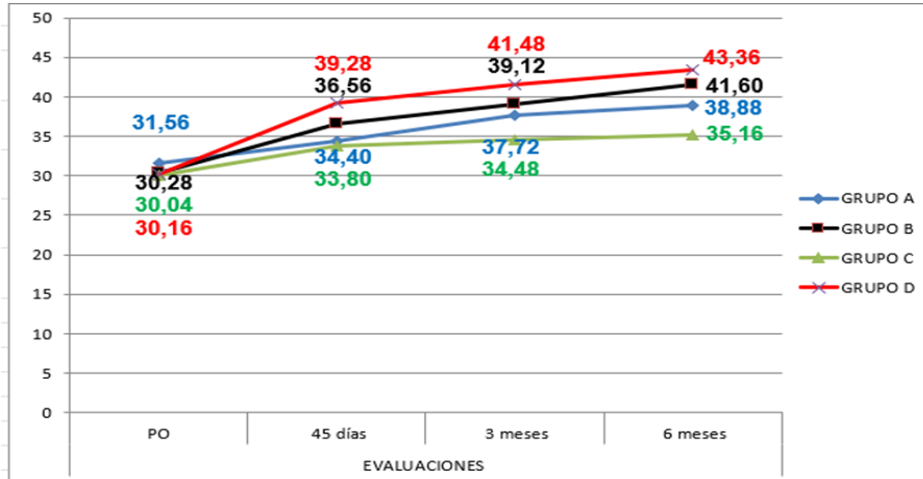
de la ATM. Sin embargo, ellos reconocen que se requieren más estudios clínicos y experimentales para proporcionar evidencia directa de su mecanismo de acción.

La activación del plasma por el ozono es debido a su gran actividad en la reacción química de los ozónidos sobre la membrana bicapa de las plaquetas, se propicia la formación de peróxidos lipídicos y con ello la activación de la señalización de la liberación de los gránulos densos, pero también gránulos alfa y lisosomales.¹⁹² También reacciona sobre los demás componentes del plasma como proteínas y aminoácidos; así como las membranas de leucocitos, macrófagos y granulocitos. El PRP-O₃, actúa directamente en los procesos de inflamación, proliferación y remodelación del tejido dañado.^{192, 193}

Varios estudios experimentales con animales han demostrado que al aplicar el PRP disminuyen los valores de metaloproteínasa de matriz y citoquinas proinflamatorias. Esta reducción de mediadores químicos de la inflamación favoreció la reducción de la inflamación y el dolor a nivel articular.^{163, 164}

El autor de este trabajo considera, basado en la literatura y en los resultados obtenidos, que la aplicación del PRP – O₃ disminuye considerablemente el tiempo en la reducción del dolor en los pacientes respecto a la aplicación de otros medicamentos y sustancias, incluido el PRP independiente. Esta combinación favorece y evidencia que los pacientes remiten de manera importante la sintomatología dolorosa en un período de pocos días. No se dispone de referencias internacionales ni locales enmarcadas, que permitan comparar los resultados favorables obtenidos en el grupo D que incluyó PRP – O₃, lo cual es un elemento que resalta la novedad del estudio que se presenta.

Gráfico 4. Análisis de la máxima apertura bucal no dolorosa.



Fuente: Tabla 9. Análisis de la máxima apertura bucal no dolorosa (Anexo 11)

Notas explicativas:

Anova

PREOPERATORIA ($p=0,141$)

45 días ($p=0,000$)

3 meses ($p=0,000$)

6 meses ($p=0,000$)

En el gráfico 4 se observa el análisis de la máxima apertura bucal no dolorosa en milímetros (mm). Se apreció que después de la primera medición los pacientes del grupo D fueron los que mejores resultados presentaron con valores de 30,16 mm, 39,28 mm, 41,48 mm y 43,36 mm de la primera medición hasta la realizada a los seis meses respectivamente. Seguidos del grupo B. Los valores de menor rango se observaron en los incluidos en el grupo C.

Se obtuvieron valores de p del estadígrafo de Anova en 0,141 en el preoperatorio y $p = 0,000$ en el resto de las evaluaciones.

La prueba Bonferroni a posteriori (Anexo 11.1) permitió afirmar que las diferencias significativas se encuentran en las mediciones realizadas a partir de los 45 días, y resaltan

los resultados del grupo D. En la evaluación del sexto mes, se observaron resultados favorables significativos de los pacientes que fueron tratados con PRP-O₃ respecto a los que recibieron la infiltración intraarticular de O₃ y el tratamiento conservador ($p = 0,000$) en ambos casos; sin embargo, no existió diferencia significativa al ponderar con los pacientes a los que se administró PRP independiente. Aun así, los resultados los resultados del grupo D fueron superiores.

En el trabajo de Hegab et al.¹⁶⁸ las diferencias entre las mediciones pretratamiento y postratamiento mostraron una mejoría de la apertura bucal a lo largo del período de estudio, con aumento significativo a los 12 meses. Wu et al.¹⁵⁰ plantean que los pacientes a los cuales trataron con PRP y férulas lograron recuperar más rápido la apertura bucal que los otros dos grupos donde realizaron un tratamiento diferente.

Bousnaki et al.¹⁶⁹ reportaron cuatro estudios en que los pacientes que recibieron las infiltraciones intraarticulares de PRP lograron mejores rangos de movimiento mandibular que los grupos de pacientes con otros tratamientos. Los dos estudios de la revisión sistemática encontraron resultados similares para los diferentes tratamientos.

Según Gutiérrez et al.¹⁷⁰ en una revisión sistemática, donde se estudió la infiltración de PRP intraarticular después de una artrocentesis o una artroscopia en comparación con los que recibieron AH, concluyeron que los pacientes tratados con el PRP lograron mejora de la función mandibular significativa, a partir de los dos meses de realizado el estudio.

Liu et al.¹⁶⁵ examinaron a 40 pacientes con OA de la ATM, en ellos compararon la intensidad del dolor, la apertura máxima de la boca, los ruidos de la ATM. Las modalidades terapéuticas practicadas fueron infiltraciones intraarticulares de PRP individuales en un grupo y en el otro lo combinaron además con fisioterapia integral

individualizada. En el estudio se apreció que la intensidad del dolor, la apertura máxima de la boca y los ruidos de la ATM experimentaron una mejoría significativa en todos los pacientes. El alivio del dolor y la apertura bucal resultaron mejores en el grupo de tratamiento combinado que en el de infiltración de PRP a los tres y seis meses. Sin embargo, los sonidos articulares se ausentaron en mayor medida en los pacientes que solo se trataron con infiltración de PRP. Los hallazgos imagenológicos en los dos trabajos fueron similares. Los autores concluyen, que la combinación de las modalidades puede controlar el dolor de manera eficaz a mediano y largo plazo de los pacientes.

Li et al.¹⁶⁶ compararon la infiltración intraarticular de PRP con la de quitosano en el tratamiento de 27 pacientes con OA de la ATM. Los autores declararon que se observaron mejores resultados en el grupo tratado con PRP en cuanto a la apertura interincisal máxima y la intensidad del dolor que en el grupo que recibió tratamiento con quitosano. En cuanto a los ruidos de la ATM, se observó alivio en todos los pacientes, sin diferencias significativas. Sin embargo, sugieren precaución por la posible incidencia de complicaciones asociadas con la infiltración de PRP.

Un trabajo de Liapaki et al.¹⁷¹ basado en una comparación en el tratamiento con AH, corticoides y hemoderivados en los pacientes con OA de la ATM, reportaron que los pacientes donde se aplicaron modalidades vinculadas al PRP presentaron una mejoría significativa, respecto a los demás integrantes del estudio en cuanto a la reducción del dolor y a la apertura bucal. En esta investigación se incluyeron modalidades terapéuticas como la artrocentesis y la infiltración intraarticular.

Con similar diseño y resultados Asadpour et al.¹⁴³ realizaron un estudio clínico piloto prospectivo en pacientes con OA de la ATM que no respondieron con evolución

satisfactoria a los procedimientos conservadores. Los sujetos fueron asignados de manera aleatoria a los grupos AH, PRP o AH+PRP combinados después de la artrocentesis. La variable de resultado primaria fue el cambio en el dolor evaluado al primer y sexto mes después de la cirugía, según la puntuación EVA. Como variables de resultado secundarias se incluyeron los cambios en la apertura bucal máxima, los movimientos mandibulares laterales y protrusivos, y los ruidos patológicos de la ATM en igual período.

En los tres grupos de tratamiento, en los parámetros medios de la EVA se observó reducción significativa después del tratamiento y estos valores postoperatorios fueron más bajos en el grupo PRP+AH. El aumento medio de la apertura bucal máxima después de seis meses fue de $8,0 \pm 2,8$, $8,0 \pm 3,0$ y $10,1 \pm 3,3$ para AH, PRP y la combinación de ellos, respectivamente. Los movimientos mandibulares laterales y protrusivos mejoraron después del tratamiento en los tres grupos. Los ruidos de la ATM se redujeron en todos los pacientes, pero el grupo PRP+AH mostró una mayor reducción. Los autores reportaron que la infiltración combinada de AH y PRP después de la artrocentesis es más eficaz que el AH o la PRP individuales en el tratamiento de la OA de la ATM.¹⁴³

En 2016 un ensayo clínico de Reyes et al.¹⁸⁸ aplicó 10 sesiones de ozono a 57 pacientes con TTM. En el 100 % de los pacientes se evaluó la función mandibular y se concluyó que existió en el primer mes un restablecimiento de la apertura mandibular, aunque la desviación de la mandíbula se mantuvo por un tiempo mayor.

En una línea semejante, Torres-Rosas et al.¹⁹¹ abordan la eficacia de la ozonoterapia para el tratamiento del dolor y la apertura limitada de la boca en pacientes con TTM en diferentes ensayos clínicos y estudios observacionales. Esta revisión incluyó ocho estudios con 404 participantes que presentaban función limitada. El análisis de los

estudios incluidos sugiere que la ozonoterapia puede disminuir el dolor y mejorar la apertura bucal máxima en pacientes con TTM.

Dogan et al.¹⁸⁵ estudiaron a 63 pacientes con TTM en un ensayo clínico. De ellos, 33 pacientes fueron tratados con ozono y 30 con cápsulas de tioglicósido de tabletas de ketoprofeno durante siete días. Los pacientes evaluaron su dolor mediante la EVA. La apertura media de la boca en el grupo en tratamiento con ozono en el período preexperimental fue de $46,51 \pm 8,2$ mm, y después de una semana de ozonoterapia, este valor aumentó a $48,78 \pm 7,5$ mm, lo que fue estadísticamente significativo. Para aquellos que recibieron el medicamento, el promedio fue de 46,30 mm antes del tratamiento y de 46,9 mm al final de una semana. En general, los resultados del tratamiento fueron prometedores.

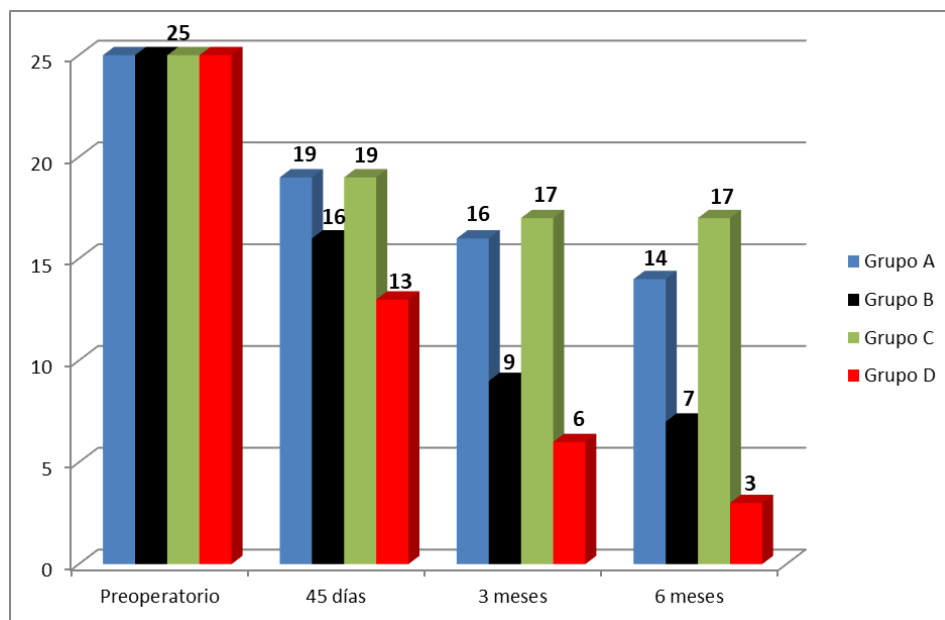
En un ensayo clínico, Celakil et al.¹⁸⁶ en 2019, se examinaron a 40 pacientes que se clasificaron al azar en dos grupos de 20 pacientes (el grupo de ozonoterapia) y 20 pacientes (el grupo de férula oclusal). El primer grupo fue tratado con ozono tres veces por semana durante un total de seis sesiones. A los pacientes con férula oclusal se les indicó que usaran férulas de obstrucción todas las noches durante un período de cuatro semanas. Los resultados mostraron que el tratamiento con estos dispositivos es un método de tratamiento certero para el alivio del dolor en pacientes con TTM.

Ozalp et al.¹⁸⁷ trataron a 40 pacientes con TTM con ozonoterapia con alta frecuencia de ozono. Los pacientes fueron tratados de forma bilateral tres veces por semana, con un generador de ozono de alta frecuencia con una intensidad del 80 % durante 10 min. Se evaluaron las puntuaciones de dolor y los valores máximos de apertura intermedia antes y después de la intervención. El aumento de la apertura intermedia promedio se logró

después de la ozonoterapia, aunque la diferencia no fue significativa. Sin embargo, la disminución media de la puntuación del dolor en los pacientes tratados con ozonoterapia fue estadísticamente significativa.

Un trabajo de Hammuda et al. ¹⁹⁰ reportó que se mejoró la apertura bucal máxima para todos los pacientes que fueron tratados con ozonoterapia intraarticular. Otros estudios refieren resultados similares. ^{179 - 193}

Gráfico 5. Análisis de los ruidos articulares



Fuente: Tabla 10. Análisis de los ruidos articulares (Anexo 12)

En el gráfico 5, se observó cómo los pacientes del grupo D fueron los de mayor disminución de los ruidos de articulares total y entre evaluaciones con 25, 13, seis y tres desde el preoperatorio hasta la evaluación de los seis meses, seguido de los pacientes del grupo B.

La prueba Q de Cochran con valor de $p=0,000$ permitió afirmar que existe significación estadística en los cambios de los ruidos articulares en los grupos estudiados.

En la evaluación de los seis meses solo tres pacientes tratados con plasma rico en plaquetas ozonizado presentaron ruidos articulares (12 %), sin embargo el 68 % de los pacientes tratados con infiltración intraarticular de ozono mantuvieron este signo. La comparación por pares a posteriori (Prueba de McNemar, Anexo 12.1) informó que los principales cambios se encuentran a los seis meses entre el grupo D comparado con el grupo A y C ($p=0,001$) para ambos grupos.

En el gráfico 5 se observa que los ruidos articulares estuvieron presentes en todos los pacientes de la investigación en la fase preoperatoria. En los pacientes del grupo de estudio que recibieron el PRP-O₃ se logró una reducción significativa de esta variable para obtener resultados con diferencias marcadas a los seis meses a favor de la aplicación del grupo A, con solo dos pacientes que mantuvieron los ruidos articulares, aunque en menor magnitud, respecto al grupo B y C con cuatro pacientes y siete pacientes respectivamente. El control que se realizó a los 45 días demostró los mejores resultados.

Los ruidos articulares en forma de crepitación se interpretan como alteraciones en las estructuras articulares, fundamentalmente el cartílago.¹⁶² Los estudios en animales basados en la evaluación histológica del cartílago y el hueso de la ATM mostraron que el PRP intraarticular conduce a una restauración del fibrocartílago y a una mejor microarquitectura del hueso subcondral.¹⁶²⁻¹⁶⁴

AbuBakr et al.¹⁶⁴ realizaron un estudio en ratas cuyo objetivo fue evaluar el potencial curativo de una sola infiltración intraarticular de microvesículas derivadas de células madre mesenquimales de médula ósea frente a una sola infiltración intraarticular de PRP en un modelo de OA de la ATM inducido por monoyodoacetato. Los resultados avalaron

que se observó una marcada mejoría en la histología de la ATM condilar en los grupos tratados con microvesículas y PRP.

Esta investigación reportó que ambas opciones fueron capaces de dirigirse a las características patológicas clave de la OA, sobre todo la inflamación y la degradación de la matriz. Los investigadores observaron una disminución en los valores de metaloproteinasa de matriz y citoquinas proinflamatorias después del tratamiento, con una regulación positiva concomitante de la expresión génica de colágeno tipo II en animales de experimentación, lo que incrementó la recuperación cartilaginosa.

Arafat et al.¹⁶² demostraron mediante hallazgos imagenológicos en pacientes con artrosis ATM que el PRP podría mejorar el aspecto del hueso condilar.

Hegab et al.¹⁶⁸ sugieren que la infiltración de PRP está indicada en caso de proceso óseo degenerativo moderado y severo por sus propiedades regenerativas. Estudios *in vitro* han demostrado que se produce liberación progresiva de citocinas como los interferones (IFN- α , β y γ), factor de necrosis tumoral (FNT), interleucinas (IL) 1 β , 2, 4, 6, 8 y 10, factor estimulador de colonia granulocito- macrófago y factor de crecimiento transformante β .^{182, 183}

Según Valacchi y Bocci¹⁸² la ozonoterapia puede activar al factor nuclear activado de células T (FNAT) el cual también induce la transcripción de citocinas como IL2, FNT α , IL6, IFN γ y elementos de respuesta inmune en el ADN. El H₂O₂ y los lipoperóxidos realzan la activación de los neutrófilos y la actividad fagocítica. De este modo aumenta la producción de H₂O₂, muy útil al ser letal para las bacterias y provocar la lisis de su pared celular.¹⁸¹

Manafikhi et al.¹⁵⁷ evaluaron la eficacia de las infiltraciones intraarticulares de fibrina rica en plaquetas (I-PRF) en el tratamiento de los trastornos internos de las articulaciones temporomandibulares en 20 pacientes que sufrían un chasquido unilateral debido a TTM. Los pacientes fueron infiltrados de manera individual con 1 ml de I-PRF dos veces por semana en el espacio articular superior de la ATM con el trastorno interno.

Según estos autores el chasquido desapareció por completo en 14 de 20 pacientes después de una semana de recibir la primera infiltración, y en todos los pacientes en la segunda evaluación. Reportaron dos casos donde se detectó recidiva del ruido articular en la evaluación semestral. Concluyen que la I-PRF infiltrable tiene una eficacia clínica significativa en el tratamiento del chasquido articular resultante de trastornos internos de la ATM.

La sinergia del ozono y el PRP condiciona la posibilidad de síntesis proteica cuando hay cambios en su microambiente lo que le confiere una actividad regulatoria y adaptativa y al igual que el ozono y por ende ambos pueden actuar de manera genómica y no genómica.^{29, 193} Ambos activan vías de señalización celular y síntesis de factores de crecimiento e inmunomodulan las señales antiinflamatorias (il-10) y proinflamatorias (il-1, il-2, il-6 y TNF alfa) y endorfinas beta por lo que actúan directamente en la modulación de la inflamación y respuesta al daño tisular incluyendo la producción y regeneración de matriz extracelular. Los factores de crecimiento antes señalados son factores tróficos de naturaleza proteica que junto con las hormonas y neurotransmisores desempeñan una importante función de la comunicación intercelular.¹⁹³

La combinación del PRP y el O₃ se considera un procedimiento seguro por su carácter autólogo.¹⁹³ Rabeiro Martínez et al.¹⁹² trataron con este producto a 30 pacientes con

lipoatrofia facial y antecedentes de VIH, de ellos uno presentó en la quinta aplicación inflamación aguda. Este proceso fue controlado con antihistamínicos y los autores consideraron el papel de los antirretrovirales en el origen del mismo.

Según lo demostrado en la investigación, el autor considera que además de ser beneficiosas, las infiltraciones intraarticulares de PRP-O₃ en la OA de la ATM, constituyen una modalidad terapéutica segura, al no reportar complicaciones en ninguno de los pacientes que recibieron este tratamiento. Sugiere además, que puede ser una alternativa a emplear en la fase aguda de la procesos degenerativos articulares, para mejorar el cortejo sintomático y facilitar la corrección de los factores de riesgo susceptibles de ser modificados, lo que permite una visión más integral al tratamiento de estos pacientes.²³³

3.4.Conclusiones del capítulo.

- En los pacientes con OA de la ATM prevaleció el sexo femenino y el grupo de edad comprendida entre 51 a 60 años.
- La infiltración del PRP-O₃ tuvo un efecto significativo beneficioso en el alivio del dolor y la disminución de los ruidos articulares en comparación al tratamiento conservador, al ozono y al uso independiente del PRP. Así mismo, los pacientes que recibieron esta modalidad terapéutica mostraron mayores cifras de máxima apertura bucal no dolorosa.
- La infiltración del PRP-O₃ se consideró una modalidad seguridad al no acompañarse de complicaciones ni efectos adversos.

CONCLUSIONES

La osteoartritis de la articulación temporomandibular es una enfermedad degenerativa frecuente y multifactorial. El uso independiente de plasma rico en plaquetas y el ozono ha demostrado beneficios en el tratamiento de esta entidad. No se encontraron evidencias de su combinación en la literatura consultada para esta enfermedad.

La validación analítica de la combinación del plasma rico en plaquetas y el ozono recomendó su aplicación clínica, esta demostró resultados beneficiosos significativos en el alivio del dolor, la función mandibular y la disminución de los ruidos articulares. No se presentaron efectos adversos ni complicaciones.

La infiltración de plasma rico en plaquetas ozonizado en el tratamiento de la osteoartritis de la articulación temporomandibular es una modalidad novedosa, accesible, factible, segura y beneficiosa.

RECOMENDACIONES

Realizar un ensayo clínico fase II para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación propuesta, apoyado en el uso de las IRM e introducir nuevas variables en el estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Okeson JP. Functional and biomechanical anatomy of the masticatory apparatus. In: Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 2019. 8va Edición. Elsevier. pp:3-127. Disponible en: <https://shop.elsevier.com/books/management-of-temporomandibular-disorders-and-occlusion/okeson/978-0-323-58210-0>
- 2- Inostroza Silva FI. Análisis de las características óseas en pacientes chilenos con osteoartritis de la articulación temporomandibular [tesis]. Santiago Chile: Universidad de Chile; 2022 [citado 11 Abr 2024]. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/192795/Analisis-de-las-caracteristicas-oseas.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 3- Sánchez TM, Becerra BW. Osteoartritis (artrosis) de la articulación temporomandibular. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [Internet]. 2020 Dic [citado 11 Abr 2024]; 80(4): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071848162020000400540&lng=es
- 4- Llerena Fernández EL. Métodos de diagnóstico y tratamiento actuales de la osteoartritis de la articulación temporomandibular: una revisión de la literatura [tesis]. Perú: Universidad Científica del Sur; 2023 [citado 11 Abr 2024]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12805/3173>

- 5- Solórzano-Peláez AL, González-Blanco O, Balda-Zavarce R, García-Arocha C. Osteoartritis de la articulación temporomandibular. Parte I. Anatomía, definición, sinonimia y generalidades. Acta Odontológica Venezolana. [Internet]. 1999. [citado 2024 Oct 13]; 37(3): [aprox. 3 p.] Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/1999/3/art-30/>
- 6- Martínez-Pizarro S. Peloterapia en pacientes con osteoartritis. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2020 Ene-Abr [citado 11 Abr 2024]; 22(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962020000100001&lng=es
- 7- He Y, Li Z, Alexander PG, Ocasio-Nieves BD, Yocum L, Lin H, Tuan RS. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. Biology (Basel). 2020 Jul 29;9(8):194. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/biology9080194> .
- 8- Solís Cartas U, Calvopiña Bejarano SJ. Comorbilidades y calidad de vida en Osteoartritis. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2018 Ago [citado 11 Abr 2024]; 20(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962018000200002&lng=es
- 9- Rodríguez-Skewes E, Quiñones-Díaz TMÁ, Negrete-Corona J, Moralez-Xolalpa G, Negrete-Camacho JJ, Bello-Cárdenas DE, et al. Modelo de atención para el tratamiento de pacientes con osteoartritis del primer al tercer nivel. Acta Ortop Mex

[Internet]. 2021 [citado 11 Abr 2024]; 35(4): [aprox. 6 p.]. Disponible en:
<https://www.scielo.org.mx/pdf/aom/v35n4/2306-4102-aom-35-04-331.pdf>

- 10- Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Truelove E, Look J, Anderson G, et al. 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. J Oral Facial PainHeadache.2014;28:6-27. Disponible en: <http://doi.org/10.11607/jop.1151>
- 11- Firmani-Villaruel M, Cortés-Sylvester MF, Burgos-Ibarra C. Valoración de la severidad en enfermedades degenerativas articulares temporomandibulares mediante tomografía computarizada Cone Beam. Int. j interdiscip. dent [Internet]. 2021 Abr [citado 11 Abr 2024]; 14(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452-55882021000100037&lng=es
- 12- Arbildo-Vega H, Alay-Baca V, Giribaldi-Ugáz G, Vásquez- Rodrigo H. Efectividad de los concentrados plaquetarios en el tratamiento de los desórdenes temporomandibulares. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2021 [citado 11 Abr 2024]; 58(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubest/esc-2021/esc212l.pdf>
- 13- Silva Méndez CS. Características clínicas y calidad de vida de pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular: estudio piloto [tesis]. Santiago Chile: Universidad de Chile. 2023 [citado 11 Abr 2024]. Disponible en:

<https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/194238/Caracteristicas-clinicas-y-calidad-de-vida-de-pacientes-con-osteoartritis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- 14- Derwich M, Mitus-Kenig M, Pawlowska E. Interdisciplinary Approach to the Temporomandibular Joint Osteoarthritis-Review of the Literature. Medicina (Kaunas). 2020 May 9;56(5):225. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/medicina56050225>
- 15- Ríos Guarango PA, López Proaño GF, Parreño Urquiza AF. Evaluación nutricional en adultos mayores con diagnóstico de osteoartritis y su relación con la intensidad del dolor. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2020 [citado 11 Abr 2024]; 22(Suppl 1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962020000400002&lng=es
- 16- Song H, Lee JY, Huh KH, Park JW. Long-term Changes of Temporomandibular Joint Osteoarthritis on Computed Tomography. Scientific Reports. 2020 10(1), 6731. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63493-8>
- 17- Yuan S, Liu Y, Deng K, Li X, Bakker AD, Klein-Nulend J et al. Correlación de las manifestaciones clínicas y la morfología condilar de pacientes con enfermedades degenerativas de la articulación temporomandibular. Cráneo. 2024; 42(5):539-546. Disponible en: <http://doi.org/10.1080/08869634.2021.2018199>
- 18- Pantoja LQ, de Toledo IP, Pupo YM, Porporatti AL, De Luca Canto G, Zwir LF, et al. Prevalence of degenerative joint disease of the temporomandibular joint: a

systematicreview. Clin Oral Investig. 2019; 23(5):2475-2488. Disponible en:
<http://doi.org/10.1007/s00784-018-2664-y>

- 19- Derwich M, Mitus-Kenig M, Pawlowska E. Mechanisms of Action and Efficacy of Hyaluronic Acid, Corticosteroids and Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis-A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2021; 9; 22(14):7405. Disponible en: <http://doi.org/0.3390/ijms22147405>
- 20- Al-Moraissi EA, Farea R, Qasem KA, Al-Wadeai MS, Al-Sabahi ME, Al-Iryani GM. Effectiveness of occlusal splint therapy in the management of temporomandibular disorders: network meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Oral Maxillofac Surg. 2020 Aug;49(8):1042-1056. doi: 10.1016/j.ijom.2020.01.004. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31982236.
- 21- Derwich M, Mitus-Kenig M, Pawlowska E. Orally Administered NSAIDs-General Characteristics and Usage in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis-A Narrative Review. Pharmaceuticals. 2021; 14:219. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/ph14030219>
- 22- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Artrosis. Lanceta. 2019; 393:1745-1759. Disponible em: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9)
- 23- Lubecka K, Chęcińska K, Bliźniak F, Chęciński M, Turosz N, Rapalska I, et al. Updateon Evidence and Directions in Temporomandibular Joint Injection Techniques: A Rapid Reviewof Primary Research. J Clin Med. 2024 Jul 10;13(14):4022. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/jcm13144022>

- 24- Chęciński M, Chęcińska K, Turosz N, Brzozowska A, Chlubek D, Sikora M. Current Clinical Research Directions on Temporomandibular Joint Intra-Articular Injections: A Mapping Review. J Clin Med. 2023;12(14):4655. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/jcm12144655>
- 25- Siewert-Gutowska M, Pokrowiecki R, Kamiński A, Zawadzki P, Stopa Z. Estado del arte en la artrocentesis de la articulación temporomandibular: una revisión sistemática. J Clin Med. 2023; 12(13):4439. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/jcm12134439>
- 26- Chęciński M, Chęcińska K, Nowak Z, Sikora M, Chlubek D. Treatment of Mandibular Hypomobility by Injections into the Temporomandibular Joints: A Systematic Review of the Substances Used. J Clin Med. 2022;11(9):2305. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/jcm11092305>
- 27- Van Bellinghen X, Idoux-Gillet Y, Pugliano M, Strub M, Bornert F, Clauss F, et al. Medicina regenerativa de la articulación temporomandibular. Int J Mol Sci. 2018; 19(2):446. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/ijms19020446>
- 28- Alzahrani A, Yadav S, Gandhi V, Lurie AG, Tadinada A. Incidental findings of temporomandibular joint osteoarthritis and its variability based on age and sex. Imaging Sci Dent. 2020; 50(3):245-253. Disponible en: <http://doi.org/10.5624/isd.2020.50.3.245>
- 29- Venegas Flores M. Biorregeneración en infertilidad con el uso de Ozono y PRP Ozonizado: Revisión de la literatura y reporte de dos casos. Ozone Therapy Global Journal [Internet]. 2022 [citado 11 Abr 2024]; 12(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://revistaespañoladeozonoterapia.es/index.php/reo/article/view/258/240>

- 30- Vidal Fuentes J. Artrosis y dolor: la complejidad e impacto de un síntoma. Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2021 [citado 11 Abr 2024]; 28(Suppl 1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462021000100001&lng=es
- 31- Chupica Casachagua CS. Osteoartritis en cóndilos mandibulares en paciente joven reporte de caso [tesis]. Perú: Universidad Peruana los Andes; 2022 [citado 11 Abr 2024]. Disponible en: <https://repositorio.upla.edu.pe/handle/20.500.12848/6833?show=full>
- 32- Namvar MA, Afkari BF, Moslemkhani C, Mansoori K, Dadashi M. The Relationship between Depression and Anxiety with Temporomandibular Disorder Symptoms in Dental Students. Maedica (Bucur). 2021;16(4):590-594. Disponible en: <http://doi.org/10.26574/maedica.2021.16.4.590>
- 33- Salinas Fredricson A, Krüger Weiner C, Adami J, Rosén A, Lund B, Hedenberg-Magnusson B, et al. Licencia por enfermedad y pensión por discapacidad entre pacientes con TMD con enfermedades musculoesqueléticas, trastornos mentales y del comportamiento: un estudio de cohorte basado en la población SWEREG-TMD. BMC Salud Pública. 2023; 23(1):852. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s12889-023-15815-4>
- 34- Al-Moraissi EA, Al-Otaibi K, Almaweri AA, Bastos RM, Haas Junior OL, Amran AG. Treatment of painful temporomandibular joint disc displacement without reduction: network meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Oral Maxillofac Surg. 2024;53(7):584-595. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.ijom.2024.02.004>

- 35- Matos K, Ramírez Ley M, LaO NO, Barata I, Liranza M. Terapias físicas en pacientes con trastornos de la articulación temporomandibular. MEDISAN [Internet]. 2021;25(3):580-595. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36846786700236>
- 36- Hernández Reyes B, Lazo Nodarse R, Marin Fontela GM, Torres López D. Caracterización clínica y severidad de los trastornos temporomandibulares en pacientes adultos. AMC [Internet]. 2020 Abr [citado 2024 Sep 21]; 24(2): . Disponible en: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:216295790>
- 37- González Olivares H, López Saucedo F, Pérez Nova A. Prevalencia de disfunción de la articulación temporomandibular en médicos residentes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional «La Raza». Rev. Odont. Mex [revista en la Internet]. 2016 Mar [citado 2024 Oct 22]; 20(1): 8-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rodmemx.2016.02.001>
- 38- Valesan LF, Da-Cas CD, Réus JC, Denardin ACS, Garanhani RR, et al. Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig.2021;25(2):441-453. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s00784-020-03710-w>
- 39- Peñón Vivas PA, Vega Rodríguez Y, Sarracent Pérez H, Pérez Torres FE. Movimientos mandibulares en el síndrome de disfunción temporomandibular. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2014 [citado 19 Feb 2019];20(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/385/635>

- 40- Peña G, Díaz W, Flores G, Marinkovic K, Romo F, Schulz R. Concordancia entre los criterios diagnósticos RDC/TMD y su actualización DC/TMD, aplicados a la patología inflamatoria de la articulación temporomandibular. Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral.2019; 12:70–73. Disponible en: <http://doi.org/10.4067/S0719-01072019000200070>
- 41- Vaca I, Tapia SG. Caracterización clínico epidemiológica de la osteoartritis en el Cantón Colt. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2019 Ago [citado 11 Abr 2024]; 21(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000200003&lng=es
- 42- Chopra A, Patil J, Billempelly V, Relwani J, Tandle HS. Prevalencia de enfermedades reumáticas en una población rural del oeste de la India: un estudio COPCORD de la OMS-ILAR. Revista de la Asociación de Médicos de la India. 2001;49:240-246. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11225138/>
- 43- Cardoneanu A, Macovei LA, Burlui AM, Mihai IR, Bratoiu I, Rezus II, et al. Temporomandibular Joint Osteoarthritis: Pathogenic Mechanisms Involving the Cartilage and Subchondral Bone, and Potential Therapeutic Strategies for Joint Regeneration. Int J Mol Sci. 2022;24(1):171. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/ijms24010171>
- 44- Dym H, Israel H. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos temporomandibulares. Dent Clin North Am. 2012; 56(1):149-61. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cden.2011.08.002>

- 45- Campanioni Landín F, Bachá Rigal Y. Anatomía aplicada a la Estomatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2012; 2: 72
- 46- Lu K, Ma F, Yi D, Yu H, Tong L, Chen D. Señalización molecular en la osteoartritis de la articulación temporomandibular. J. Ortopedia. 2022; 32:21–27. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.jot.2021.07.001>
- 47- Peck CC, Goulet JP, Lobbezoo F, Schiffman EL, Alstergren P, Anderson GC, et al. Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. Journal of Oral Rehabilitation. 2014; 41(1):2–23. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joor.12132>
- 48- Mélou C, Pellen-Mussi P, Jeanne S, Novella A, Tricot-Doleux S, Chauvel-Lebret D. Osteoarthritis of the Temporomandibular Joint: A Narrative Overview. Medicina (Kaunas). 2022;20;59(1):8. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina59010008>
- 49- Stocum DL, Roberts WE: Parte I: Desarrollo y fisiología de la articulación temporomandibular. Curr. Osteoporos. Rep. 2018; 16:360-368. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0447-7>
- 50- Xu M, Zhang X, He Y. Una visión actualizada sobre la degeneración de la articulación temporomandibular: perspectivas de los subconjuntos celulares del cartílago condilar mandibular. Células Madre Dev. 2022; 31(15-16):445-459. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/SCD.2021.0324>

- 51- Sperry M, Kartha S, Winkelstein B, Granquist E. Métodos experimentales para informar enfoques de diagnóstico para la osteoartritis dolorosa de la ATM. J. Dent. Res. 2019; 98:388-397. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0022034519828731>
- 52- Savage J, Lababidi E, McCullough M, Dimitroulis G. Investigación microbiológica del cóndilo mandibular en pacientes con osteoartritis avanzada de la articulación temporomandibular. J. Cráneo-Maxilofac. Surg. 2019; 47:1262-1265. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.03.016>
- 53- Yotsuya M, Iriarte-Díaz J, Reed DA. La hipofunción de la articulación temporomandibular secundaria a la discectomía parcial unilateral atenúa la degeneración en el cartílago condilar mandibular murino. Toro. Tokio Dent. Coll. 2020; 61:9–19. Disponible en: <https://doi.org/10.2209/tdcpublication.2019-0008>
- 54- Luo P, Jiang C, Ji P, Wang M, Xu J. Exosomas de células madre de dientes deciduos exfoliados humanos como agente antiinflamatorio en condrocitos de la articulación temporomandibular a través de miR-100-5p / mTOR. Células madre Res. Ther. 2019; 10:216. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1341-7>
- 55- Wu Y, Kadota-Watanabe C, Ogawa T, Moriyama K. La combinación de deficiencia de estrógenos y estrés mecánico excesivo agrava la osteoartritis de la articulación temporomandibular in vivo. Arch. Oral Biol. 2019; 102:39–46. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.03.012>
- 56- Reed DA, Yotsuya M, Gubareva P, Toth P, Bertagna A. Fluorescencia de dos fotones y caracterización de la generación de segundos armónicos de la remodelación de la matriz extracelular en la osteoartritis de la articulación temporomandibular murina

posterior a una lesión. PLoS UNO. 2019; 14:E0214072. Disponible en:
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214072>

57- Weber A, Chan MB, Wen C.¿Las células inmunitarias lideran la alteración del hueso subcondral en la osteoartritis? Prog. Biophys. Mol. Biol. 2019; 148:21–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2017.12.004>

58- Yotsuya M, Bertagna AE, Hasan N, Bicknell S, Sato T, Reed DA. Interacciones de colágeno neurona/antígeno glial 2-tipo VI durante la osteoartritis de la articulación temporomandibular murina. Rep. Científica 2019; 9:1–10. Disponible en:
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-37028-1>

59- Chen Y, Zhao B, Zhu Y, Zhao H, Ma C. HIF-1-VEGF-Notch mediate angiogenesis in temporomandibular jointosteoarthritis. Am J Transl Res. 2019; 15;11(5):2969-2982. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31217867/>

60- Acri TM, Shin K, Seol D, Laird NZ, Song I, Geary SM, et al. Engineering for the Temporomandibular Joint. Adv Healthc Mater.2019;8(2):e1801236. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/adhm.201801236>

61- Armiento A, Stoddart M, Alini M, Eglin D. Biomateriales para la ingeniería de tejidos de cartílago articular: aprendiendo de la biología. Acta Biomater. 2018; 65:1–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.11.021>

62- Fonseca-Rodríguez D, Rodríguez A, Martins T, Pinto J, Amorim D, Almeida A, et al. Correlación entre la gravedad del dolor y los niveles de ansiedad y depresión en

pacientes con osteoartritis: una revisión sistemática y metaanálisis. Reumatología. 2021; 61:53-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/reumatología/keab512>

63- Sritara S, Tsutsumi M, Fukino K, Matsumoto Y, Ono T, Akita K. Evaluación de las características morfológicas de la inserción pterigoidea lateral en la superficie medial de la apófisis condilar. Clin. Exp. Dent. Res. 2020; 7:219-225. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/CRE2.353>

64-Delpachitra SN, Dimitroulis G. Artrosis de la articulación temporomandibular: una revisión de la etiología y la patogenia. Br J Cirugía Maxilofac Oral 2022; 60(4):387-396. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2021.06.017>

65- Ramírez Suarez R, López Consuegra YA, Peña Reyes R. Infantil cortical hyperostosis. Revista Argentina de Cirugía. 2024; 116(3) : 229–232. Disponible en: <https://revista.aac.org.ar/index.php/RevArgentCirug/article/view/673>

66- Ramírez Suarez R, López Consuegra YA. Enfermedad de Caffey después del primer año de vida. Caso clínico. Rev Asoc Odontol Argent. 2024;112(1):e1120432. Disponible en: <https://doi.org/10.52979/raoa.1120432.1247>

67- Ramírez Suarez R, Rivero Pérez O, Morales Paz YR. Características clínico-radiológicas bucofaciales del síndrome de McCune-Albright en un adulto: reporte de un caso. Rev. Estomatol. Herediana [Internet]. 2024 Ene [citado 2024 Nov 26] ; 34(1): 91-96. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552024000100091&lng=es

- 68- Santana Álvarez J, López Consuegra YA, Ramírez-Suarez R, Peña-Reyes R. Displasia fibrosa de polioestótica. Arch méd Camagüey [Internet]. 2024 [citado 26 Nov 2024]; 28. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/10106>
- 69-Taleuan A, Kamal D, Aouinti L, Elalami MN. [Anquilosis artrótica de la articulación temporomandibular]. Revista Médica Panafricana. 2019;32:151. Disponible en: <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.151.17779>
- 70- Monasterio G, Castillo F, Rojas L, Cafferata EA, Álvarez C, Carvajal P, et al. Respuesta inmune Th1/Th17/Th22 y su asociación con dolor articular, pérdida ósea imagenológica, expresión de RANKL y actividad osteoclástica en la osteoartritis de la articulación temporomandibular: un informe preliminar. J. Rehabilitación oral. 2018; Isaías 45:589-597. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joor.12649>
- 71- Lee PP, Stanton AR, Schumacher A, Truelove E, Hollender LG. Artrosis de la articulación temporomandibular y aumento del ángulo condilar horizontal: un estudio longitudinal. Cirugía Oral, Medicina Oral. Pathol Oral. Radiol oral. 2019; 127:339-350. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.12.014>
- 72- de Alcântara Camejo F, Azevedo M, Ambros V, Caporal KST, Doetzer AD, Almeida LE, et al. Expresión de interleucina-6 en el trastorno discal de la articulación temporomandibular humana y asociación con osteoartrosis. J. Cráneo-Maxilofac. Surg. 2017; 45:768-774. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.02.019>
- 73- Xiong H, Li W, Li J, Fang W, Ke J, Li B, et al. Los niveles elevados de leptina en la osteoartritis de la articulación temporomandibular promueven la expresión

proinflamatoria de la citocina IL -6 en los fibroblastos sinoviales. J. Patrón Oral. Med. 2019; Isaías 48:251-259. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jop.12819>

74- Farook TH, Dudley J. Influenciadores neuroendocrinos y factores asociados que dan forma al movimiento y crecimiento de la mandíbula en el manejo del trastorno de la articulación temporomandibular: una revisión sistemática de la evidencia clínica y radiográfica. J Pers Med. 2023; 13(5):840. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jpm13050840>

75- Walewski LÂ, Tolentino EDS, Yamashita FC, Iwaki LCV, Da Silva M.C. Estudio por tomografía computarizada de haz cónico de las alteraciones osteoartríticas en los componentes óseos de las articulaciones temporomandibulares en pacientes asintomáticos según el patrón esquelético, el sexo y la edad. Cirugía Oral. Medicina Oral. Pathol Oral. Radiol oral. 2019; 128:70-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.01.072>

76- Izawa T, Hutami IR, Tanaka E. Papel potencial de Rebamipide en la diferenciación de osteoclastos y la homeostasis del cartílago condilar mandibular. Curr. Reumatol. Rev. 2018; Isaías 14:62-69. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1573397113666171017113441>

77- Dumbuya A, Gomes AF, Marchini L, Zeng E, Comnick CL, Melo SLS. Cambios óseos en las articulaciones temporomandibulares de adultos mayores: un estudio de tomografía computarizada de haz cónico. Espéc. Cuidado Dent. 2020; Isaías 40:84-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/scd.12441>

78- Shirakura M, Kram V, Robinson J, Sikka S, Kilts TM, Wadhwa S, et al. La matriz extracelular media BMP-2 en un modelo de osteoartritis de la articulación

temporomandibular. Células, tejidos, órganos. 2017; 204:84-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000464102>

79- Embree MC, Kilts TM, Ono M, Inkson CA, Syed-Picard F, Karsdal MA, et al. Biglycan y fibromodulina tienen un papel esencial en la regulación de la condrogénesis y el recambio de la matriz extracelular en la osteoartritis de la articulación temporomandibular. Am J Pathol. 2010; 176(2):812-26. Disponible en: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090450>

80- Wang D, Qi Y, Wang Z, Guo A, Xu Y, Zhang Y. Recent Advances in Animal Models, Diagnosis, and Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis. Tissue Eng Part B Rev. 2023 Feb;29(1):62-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2022.0065>

81- Zheng ZX, Fang W. Avances recientes en la investigación de la angiogénesis en la osteoartritis de la articulación temporomandibular. Chinese Journal of Stomatology. 2024;59(3):263-266. Disponible en: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112144-20240102-00001>

82- Zhu M, Huang Z, Qin J, Jiang J, Fan M. Pérdida de la degeneración del cartílago condilar agravada por la β -arrestina2 en la etapa temprana de la osteoartritis de la articulación temporomandibular. BMC Disord Musculoskelet.2024; 25(1):451. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07558-z>

83- Ma Y, He F, Chen X, Zhou S, He R, Liu Q, et al. Los campos electromagnéticos pulsados de baja frecuencia alivian la degeneración del cartílago condilar y la sinovitis en la etapa temprana de la osteoartritis de la articulación temporomandibular. J

Rehabilitación Oral. abril de 2024; 51(4):666-676. Disponible en:
<https://doi.org/10.1111/joor.13636>

84- Juan Z, Xing-Tong M, Xu Z, Chang-Yi L. Posibles mecanismos patológicos y moleculares de la artrosis de la articulación temporomandibular. J DentSci. 2023; 18(3):959–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jds.2023.04.002>

85- Ruscitto A, Scarpa V, Morel M, Pylawka S, Shawber CJ, Embree MC. Notch regula el destino de las células madre del fibrocartílago y está regulado al alza en la artritis inflamatoria de la ATM. J Dent Res. 2020; 99(10):1174-1181. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0022034520924656>

86- Cui T, Lan Y, Yu F, Lin S, Qiu J. Plumbagin alivia la progresión de la osteoartritis de la articulación temporomandibular al inhibir la ferroptosis de condrocitos a través de las vías de señalización MAPK. Envejecimiento. 2023; 15(22):13452–70. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.205253>

87- Wang XD, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH. Comprensión actual de la patogénesis y el tratamiento de la osteoartritis de la ATM. J Dent Res. 2015; 94(5):666–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0022034515574770>

88- He Y, Zhou M, Jian Z, Fang L, Huang L, Song J. La eliminación de proteínas reactivas C atenúa la inflamación de la articulación temporomandibular en ratas. J Immunol Res. 2022; 2022:8613986. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2022/8613986>

- 89- Qi H, Zhao Z, Xu L, Zhang Y, Li Y, Xiao L, et al. La terapia basada en oligonucleótidos antisentido en miR-181a-5p alivia la degradación del cartílago de la osteoartritis de la articulación temporomandibular mediante la promoción de SIRT1. *Frente Pharmacol.* 2022; 13:898334. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.898334>
- 90- Robinson JL, Johnson PM, Kister K, Yin MT, Chen J, Wadhwa S. La señalización del estrógeno afecta la patología de la enfermedad periodondial y la articulación temporomandibular. *Odontología*.2020; 108(2):153-165. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10266-019-00439-1>
- 91- Zieliński G, Pająk-Zielińska B. Asociación entre los niveles de estrógeno y los trastornos temporomandibulares: una revisión sistemática actualizada. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(18):9867. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms25189867>
- 92- Minervini G, Franco R, Marrapodi MM, Fiorillo L, Cervino G, Cicciù M. Prevalencia de trastornos temporomandibulares en niños y adolescentes evaluados con criterios diagnósticos para trastornos temporomandibulares: una revisión sistemática con metanálisis. *J. Rehabilitación oral.* 2023; 50:522–530. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joor.13446>
- 93- Görürgöz C, İçen M, Kurt MH, Aksoy S, Bakırarar B, Rozylo-Kalinowska I, et al. Degenerative changes of the mandibular condyle in relation to the temporomandibular joint space, gender and age: a multicenter CBCT study. *Dent Med Probl.* 2023;60(1):127–35. Disponible en: <https://doi.org/10.17219/dmp/147514>

- 94- Ma Y, Chen X, He F, Li S, He R, Liu Q, et al. Low frequency pulsed electromagnetic fields exposure alleviate the abnormal subchondral bone remodeling at the early stage of temporomandibular joint osteoarthritis. BMC Musculoskelet Disord. 2022;23(1):987. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05916-3>
- 95- Li B, Guan G, Mei L, Jiao K, Li H. Pathological mechanism of chondrocytes and the surrounding environment during osteoarthritis of temporomandibular joint. J Cell Mol Med. 2021;25(11):4902–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcmm.16514>
- 96- Liu Y, Song N, Yao H, Jiang S, Wang Y, Zheng Y, et al. β -Arrestin2-biased Drd2 agonist UNC9995 alleviates astrocyte inflammatory injury via interaction between β -arrestin2 and STAT3 in mouse model of depression. J Neuroinflammation. 2022;19(1):240. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02597-6>
- 97- Zhou Y, Shu B, Xie R, Huang J, Zheng L, Zhou X et al. Deletion of Axin1 in condylar chondrocytes leads to osteoarthritis-like phenotype in temporomandibular joint via activation of β -catenin and FGF signaling. J. Cell. Physiol. 2019;234:1720–1729. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcp.27043>
- 98- Kee TR, Khan SA, Neidhart MB, Masters BM, Zhao VK, Kim YK, et al. The multifaceted functions of β -arrestins and their therapeutic potential in neurodegenerative diseases. Exp Mol Med. 2024;56(1):129–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01144-4>
- 99- Ajmal I, Farooq MA, Abbas SQ, Shah J, Majid M, Jiang W. Isoprenaline and salbutamol inhibit pyroptosis and promote mitochondrial biogenesis in arthritic

chondrocytes by downregulating β -arrestin and GRK2. Front Pharmacol. 2022;13:996321. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.996321>

100- Zhou WJ, Wang DD, Tao J, Tai Y, Zhou ZW, Wang Z, et al. La deficiencia de β -arrestina2 exacerba la artritis inflamatoria al facilitar la formación de células plasmáticas. Acta Pharmacol Sin. 2021; 42(5):755–66. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00507-1>

101- Yang B, Li X, Fu C, Cai W, Meng B, Qu Y, et al. Vesículas extracelulares en la osteoartritis de la articulación periférica y la articulación temporomandibular. Endocrinol frontal (Lausana). 2023;14:1158744. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1158744>

102- Zhao H, Liu S, Ma C, Ma S, Chen G, Yuan L, et al. El receptor relacionado con el estrógeno γ induce la angiogénesis y la degradación de la matriz extracelular de la osteoartritis de la articulación temporomandibular en ratas. Frente. Pharmacol. 2019; 10:1290. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01290>

103- Ren H, Yang H, Xie M, Wen Y, Liu Q, Li X, et al. Apoptosis de condrocitos en cóndilos mandibulares de rata inducida por oclusión dental debido al daño mitocondrial causado por óxido nítrico. Arch. Oral Biol. 2019; 101:108-121. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.03.006>

104- Liu Q, Zhao Y, Shi H, Xiang D, Wu C, Song L, et al. La haplodeficiencia a largo plazo de DSPP causa osteoartritis de la articulación temporomandibular en ratones. BMC Salud Bucal. 2024; 24(1):569. Disponible en: [https://doi.org/10.1186/s12903-024-04320-](https://doi.org/10.1186/s12903-024-04320-8)

- 105- Chen PJ, Dutra EH, Mehta S, O'Brien MH, Yadav S. Cambios relacionados con la edad en el cartílago de la articulación temporomandibular. *Gerociencia*. 2020; 42(3):995–1004. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/S11357-020-00160-W>
- 106- Cui C, Zheng L, Fan Y, Zhang J, Xu R, Xie J, et al. La hormona paratiroidea mejora los cambios similares a la osteoartritis de la articulación temporomandibular relacionados con la edad. *Célula Prolif*. 2020; 53(4):E12755. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cpr.12755>
- 107- Cafferata EA, Monasterio G, Castillo F, Carvajal P, Flores G, Díaz W, et al. Sobreexpresión de MMPs, citocinas y RANKL/OPG en la osteoartritis de la articulación temporomandibular y su asociación con dolor articular, apertura de la boca y degeneración ósea: un informe preliminar. *Dis*. 2021; 27(4):970–980. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/odi.13623>
- 108- Tran TT, Wang DH, Yang MC, Chen JC, Wu PH, Yang CC, et al. Effects of food hardness on temporomandibular joint osteoarthritis: Qualitative and quantitative micro-CT analysis of rats in vivo. *Ann Anat*. 2023;246:152029. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2022.152029>
- 109- Shi Y, Hu X, Cheng J, Zhang X, Zhao F, Shi W, et al. Una pequeña molécula favorece la generación de matriz extracelular del cartílago e inhibe el desarrollo de la artrosis. *Nat. Commun*. 2019; 10:1914. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09839-x>
- 110- Lian C, Wang X, Qiu X, Wu Z, Gao B, Liu L, et al. El colágeno tipo II suprime la hipertrofia de condrocitos articulares y la progresión de la osteoartritis al promover la

interacción de la integrina $\beta 1$ -smad1. Res. Ósea. 2019; Isaías 7:8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0046-y>

111- Ge C, Mohamed F, Binrayes A, Kapila S, Franceschi RT. Papel selectivo del receptor de dominio discoidina 2 en el desarrollo y envejecimiento de la articulación temporomandibular murina. J. Dent. Res. 2017; 97:321-328. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0022034517738190>

112- Wang QY, Dai J, Kuang B, Zhang J, Yu SB, Duan YZ, et al. Angiogénesis osteocondral en cóndilos mandibulares de rata con cambios similares a la osteoartritis. Arch. Oral Biol. 2012; 57:620-629. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.12.006>

113- Feng Y, Ke J, Cao P, Deng M, Li J, Cai H, et al. Angiogénesis inducida por HMGB1 en células de disco perforadas de la articulación temporomandibular humana. J. Cell. Mol. Med. 2017; 22:1283-1291. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13410>

114- Gao W, He R, Ren J, Zhang W, Wang K, Zhu L, et al. Exosomal HMGB1 derived from hypoxia-conditioned bone marrow mesenchymal stem cells increases angiogenesis via the JNK/HIF-1 α pathway. FEBS Open Bio. 2021 May;11(5):1364-1373. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13142>

115- Qiu X, Liu J, Zheng C, Su Y, Bao L, Zhu B, et al. Los exosomas liberados de células madre mesenquimales educadas aceleran la cicatrización de heridas cutáneas al promover la angiogénesis. Célula Prolif. 2020; 53(8):E12830. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cpr.12830>

- 116- Sun JL, Yan JF, Li J, Wang WR, Yu SB, Zhang HY, et al. La delección condicional de *Adrb2* en células madre mesenquimales atenúa los defectos similares a la osteoartritis en la articulación temporomandibular. *Hueso*. 2020;133:115229. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115229>
- 117- Liu Q, Yang H, Zhang M, Zhang J, Lu L, Yu S, et al. Initiation and progression of dental-stimulated temporomandibular joints osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(5):633-642. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.12.016>
- 118- Wu F, An Y, Zhou L, Zhao Y, Chen L, Wang J, et al. Whole-transcriptome sequencing and ceRNA interaction network of temporomandibular joint osteoarthritis. *Front Genet*. 2022;13:962574. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.962574>
- 119- AlZarea BK. Trastornos temporomandibulares (TTM) en pacientes edéntulos: una revisión y clasificación propuesta (clasificación del Dr. Bader) *J. Clin. Diagn. Res*. 2015; 9:ZE06. Disponible en: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13535.5826>
- 120- Bergstrand S, Ingstad HK, Møystad A, Bjørnland T. Eficacia a largo plazo de la artrocentesis con y sin inyección de ácido hialurónico para el tratamiento de la osteoartritis de la articulación temporomandibular. *J. Ciencia Oral*. 2019; 61:82-88. Disponible en: <https://doi.org/10.2334/josnusd.17-0423C>
- 121- Oteo Álvaro A. Mecanismos etiopatogénicos de la artrosis. *Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]*. 2021 [citado 2025 Feb 20] ; 28(Supl 1): 11-17. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462021000100011&lng=es

122- Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. Clin Orthop Relat Res. 2016 Aug;474(8):1886-93. doi: 10.1007/s11999-016-4732-4. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26872913; PMCID: PMC4925407.

123- Wilkes C. Surgical treatment of internal derangements of the temporomandibular joint. A long-term study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991;117(1):64-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archotol.1991.01870130070019>

124- Hegab AF, Al Hameed HI, Karam KS. Clasificación del trastorno interno de la articulación temporomandibular a partir de la resonancia magnética y los hallazgos clínicos de 435 pacientes que contribuyeron a un protocolo de tratamiento no quirúrgico. Sci Rep. 2021; 11(1):20917. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00456-7>

125- Liang X, Liu S, Qu X, Wang Z, Zheng J, Xie X, et al. Evaluación de los cambios en la estructura trabecular en la osteoartritis de la articulación temporomandibular con imágenes de tomografía computarizada de haz cónico. Cirugía Oral. Medicina Oral. Pathol Oral. Radiol oral. 2017; 124:315-322. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.05.514>

126- Ottersen MK, Larheim TA, Hove LH, Arvidsson LZ. Imaging signs of temporomandibular joint osteoarthritis in an urban population of 65-year-olds: A cone beam computed tomography study. J Oral Rehabil. 2023;50(11):1194-1201. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joor.13547>

127- Ottersen MK, Abrahamsson AK, Larheim TA, Arvidsson LZ. Características del CBCT y desafíos de interpretación de la osteoartritis de la articulación

temporomandibular en una cohorte de osteoartritis de mano. *DentomaxilofacRadiol.* mayo de 2019; 48(4):20180245. Disponible en: <https://doi.org/10.1259/dmfr.20180245>

128- Ahmad M, Schiffman EL. Temporomandibular Joint Disorders and Orofacial Pain. *Dental Clinics of North America.* 2016; 60(1), 105–124. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2015.08.004>

129- Larheim TA, Abrahamsson AK, Kristensen M, Arvidsson LZ. Diagnóstico de la articulación temporomandibular mediante CBCT. *DentomaxilofacRadiol.* 2015; 44(1):20140235. Disponible en: <https://doi.org/10.1259/dmfr.20140235>

130- Tolba YM, Omar SS, Nagui DA, Nawwar MA. Efecto del ácido hialurónico de alto peso molecular en el tratamiento de las articulaciones temporomandibulares osteoartíticas de ratas. *Arch. Oral Biol.* 2020; 110:104618. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.104618>

131- Zhang H, Liu Q, Yang H, Shi L, Wang P, Xie M, et al. Respuesta temprana del crecimiento 1: reducción de la sangre periférica que implica pérdida de hueso condilar subcondral. *Dis.* 2019; 25:1759-1768. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/odi.13168>

132- Fernández Cuadros ME, Pérez Moro OS, Albaladejo Florín MJ, Álava Rabasa S, López Muñoz MJ, Rodríguez de Cía J. Un nuevo paradigma para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla: el papel del ácido hialurónico, el plasma rico en plaquetas (PRP) y el ozono en la modulación de la inflamación: una revisión. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [Internet]. 2021 Oct [citado 2024 Oct 22]; 28(5): 282-291. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2021.3903/2021>

- 133- Colectivo de autores. Guías prácticas de Estomatología. 2004. Editorial Ciencias Médicas. La Habana. Cuba.
- 134- Liu Y, Wu JS, Tang YL, Tang YJ, Fei W, Liang XH. Metanálisis de tratamiento múltiple de inyección intraarticular para la artrosis temporomandibular. J Cirugía Oral Maxilofac 2020; 78(3):373.e1-373.e18. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.10.016>
- 135- Bayramoglu Z, Yavuz GY, Keskinruzgar A, Koparal M, Kaya GS. ¿La inyección intraarticular de tenoxicam después de la artrocentesis cura los resultados de la osteoartritis de la articulación temporomandibular? Un ensayo clínico aleatorizado. BMC Salud Bucal. 2023; 23(1):131. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12903-023-02852-Z>
- 136- Yanik S, Polat ME, Polat M. Efectos de la artrocentesis y la terapia con láser de baja intensidad en pacientes con artrosis de la articulación temporomandibular. Br J Cirugía Maxilofac Oral. 2021; 59(3):347–352. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.08.110>
- 137- CömertKılıç S. ¿La suplementación con glucosamina, sulfato de condroitina y metilsulfonilmetano mejora el resultado del tratamiento de la osteoartritis de la articulación temporomandibular con artrocentesis más inyección intraarticular de ácido hialurónico? Un ensayo clínico aleatorizado. J Cirugía craneomaxilofac 2021; 49(8):711-718. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2021.02.012>
- 138- Al-Moraissi EA, Wolford LM, Ellis E 3º, Neff A. La jerarquía de los diferentes tratamientos para los trastornos temporomandibulares artrógenos: un metanálisis en red

de ensayos clínicos aleatorizados. J Cirugía craneomaxilofac. 2020; 48(1):9-23.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.10.004>

139- Turosz N, Chęcińska K, Chęciński M, Michcik A, Chlubek D, Sikora M. Eventos adversos de las inyecciones intraarticulares de la articulación temporomandibular: una búsqueda y revisión sistemáticas. Pomeranian J Life Sci 2023;69(4):48-54. Disponible en: <https://ojs.pum.edu.pl/pomjlifesci/article/view/1000/718>

140- Turosz N, Chęcińska K, Chęciński M, Lubecka K, Bliźniak F, Chlubek D, et al. Temporomandibular Joint Injections and Lavage: An Overview of Reviews. J Clin Med. 2024;13(10):2855. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm13102855>

141- Sait AI, Sequiera JP, Chandra J. Eficacia de la artrocentesis con y sin inyección de hialuronato de sodio para los trastornos de la articulación temporomandibular: un estudio comparativo. Revista de Cirugía Maxilofacial y Oral. 2023; 22(4):1066-1071. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12663-023-01936-1>

142- Chung PY, Lin MT, Chang HP. Efectividad de la inyección de plasma rico en plaquetas en pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados. Cirugía Oral. Medicina Oral. Pathol Oral. Radiol oral. 2019; 127:106-116. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.003>

143- Asadpour N, Shooshtari Z, Kazemian M, Gholami M, Vatanparast N, Samieirad S. Combined Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid can Reduce Pain in Patients Undergoing Arthrocentesis for Temporomandibular Joint Osteoarthritis. J Oral

Maxillofac Surg. 2022; 80(9):1474-1485. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.05.002>

144- Haddad C, Zoghbi A, El Skaff E, Touma J. Inyecciones de plasma rico en plaquetas para el tratamiento de los trastornos de la articulación temporomandibular: una revisión sistemática. J Rehabilitación Oral. 2023; 50(11):1330-1339. Disponible en:
<https://doi.org/10.1111/joor.13545>

145- Niedzielska I, Bąk M, Niedzielski D, Okła H, Gabor J, Stanula A, et al. Prótesis de Articulación Temporomandibular: Materiales Óptimos para el Óptimo Rendimiento del Sistema Estomatognático-Estudio preliminar. J Funct Biomater. 2021; 12(1):7. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jfb12010007>

146- Ermolin VI, Chkadua TZ, Staricov NA, Babunashvili GB, Mashkina AA, Romanovsky MA. Los efectos de una endoprótesis total de ATM sobre el cóndilo contralateral. Stomatologiya (Mosk). 2023; 102(6):9-15. Inglés, ruso. Disponible en: <https://doi.org/10.17116/stomat20231020619> PMID: 37997307.

147- Castro-Piedra, Silvia E., Arias-Varela, Karla A.. Actualización en plasma rico en plaquetas. Acta méd. costarric [Internet]. 2019 Dic [citado 05 de diciembre de 2024] ; 61(4):142-151. Disponible en:
http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000400142&lng=en

148- Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int J Oral Maxillofac Implants [Internet]. 1999 [cited 2022 Jun 13];14(4):[about 7 p.]. Disponible en:

http://medlib.yu.ac.kr/eur_j_oph/ijom/IJOMI/ijomi_14_529.pdf

149- Lee YH, Park HK, Auh QS, no H, Lee JS, Moon HJ,et al. Potencial emergente de los exosomas en medicina regenerativa para la osteoartritis de la articulación temporomandibular. Int J Mol Sci. 2020; 21(4):1541. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21041541>

150- Wu CB, Sun NN, Zhang D, Wang Q, Zhou Q. Efficacy analysis of splint combined with platelet-rich plasma in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. Front Pharmacol. 2022;13:996668. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.996668>

151- Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Plasma rico en plaquetas: nuevos entendimientos sobre el rendimiento y consideraciones terapéuticas en 2020. Int J Mol Sci. 2020; 21(20):7794. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>

152- Al-Ani Z. Temporomandibular joint osteoarthrosis: A review of clinical aspects and management. Prim. Dent. J. 2021; 10 (1):132–140. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2050168420980977>

153- Sha-Sha L, Li-Li X, Shuai F, Lu SJ, Jin L, Liu LK. Effect of platelet-rich plasma injection combined with individualised comprehensive physical therapy on temporomandibular joint osteoarthritis: A prospective cohort study. J. Oral Rehabil. 2022; 49 (2) :150–159. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joor.13261>

- 154- Kang JH. Transcriptomes in peripheral blood of young females with temporomandibular joint osteoarthritis. Sci. Rep. 2021; 11(1) : 8872. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88275-8>
- 155- Wu CB, Ma T, Ma L, Wang Q, Zhou Q. Piezo1 Affects Temporomandibular Joint Osteoarthritis by Influencing pSmad3. Front Physiol. 2022;13:892089.. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.892089>
- 156- Chandra L, Goyal M, Srivastava D. Inyección intraarticular de plasma rico en plaquetas mínimamente invasiva para el síndrome de disfunción de la articulación temporomandibular refractaria en comparación con la artrocentesis. J. Fam. Med. Prim. Cuidado.2021;10(1):254–258.Disponible en: https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_1633_20
- 157- Manafikhi M, Ataya J, Heshmeh O. Evaluation of the efficacy of platelet rich fibrin (I-PRF) intra-articular injections in the management of internal derangements of temporomandibular joints - a controlled preliminary prospective clinical study.BMC Musculoskelet.Disord. 2022; 23 (1): 454. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05421-7>
- 158- Pietruszka P, Chruścicka I, Duś-Ilnicka I, Paradowska-Stolarz A. PRP and PRF-subgroups and divisions when used in dentistry.J. Pers. Med. 2021; 11 (10): 944. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jpm11100944>
- 159- Scott A, LaPrade RF, Harmon KG, Filardo G, Kon E. Plasma rico en plaquetas para la tendinopatía rotuliana: un ensayo controlado aleatorizado de PRP rico en

leucocitos o PRP pobre en leucocitos versus solución salina. Am. J. SportsMed. 2019; 47 (7):1654-1661. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0363546519837954>

160- David M, Rasmusson L, Albrektsson T. Clasificación de los concentrados de plaquetas: Desde el plasma puro rico en plaquetas (P-PRP) hasta la fibrina rica en leucocitos y plaquetas (L-PRF). Tendencias Biotechnol. 2009; 27 (3): 158–167. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>

161- Yuce E, Komerik N. Comparación de la eficacia de la inyección intraarticular de fibrina líquida rica en plaquetas y ácido hialurónico después de la artrocentesis para el tratamiento de los trastornos internos de la articulación temporomandibular. J. Craniofac.Surg.2020;31(7):1870-1874.Disponible en: <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000006545>

162- Arafat S, Kamel S. Evaluación bioquímica e histológica de diferentes inyecciones intraarticulares como terapia para la osteoartritis de la articulación temporomandibular en ratas. Egipto. Abolladura. J. 2021; 67:1165-1175. Disponible en: <https://doi.org/10.21608/EDJ.2021.65528.1532>

163- Coskun U, Candirli C., Kerimoglu G., Taskesen F. Efecto del plasma rico en plaquetas en la cicatrización de heridas de cartílago de la articulación temporomandibular: estudio experimental en conejos. J. Craneomaxilofaco. Surg. 2019; 47:357-364. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.12.004>

164- AbuBakr N, Fares AE, Mostafa A, Farag DB. Microvesículas derivadas de células madre mesenquimales frente a plasma rico en plaquetas en el tratamiento de la osteoartritis de la articulación temporomandibular inducida por monoyodoacetato en ratas

albinas. Heliyon. 2022; 8:E10857. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10857>

165- Liu SS, Xu LL, Fan S, Lu SJ, Jin L, Liu LK. Efecto de la inyección de plasma rico en plaquetas combinada con fisioterapia integral individualizada en la osteoartritis de la articulación temporomandibular: un estudio de cohorte prospectivo. J. Rehabilitación oral. 2022; 49:150-159. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joor.13261>

166- Li FL, Wu CB, Sun HJ, Zhou Q. Comparación de plasma autólogo rico en plaquetas y quitosano en el tratamiento de la osteoartritis de la articulación temporomandibular: un estudio de cohorte retrospectivo. J. Maxillofac Oral. Surg. 2021; 79:324-332. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2020.09.016>

167- Sharma P, Aurora JK, Dubey KN, Tandon P, Tiwari S. A comparative analysis between intra articular injections of injectable platelet rich fibrin versus platelet rich plasma in the management of temporomandibular disorders: A randomized control trial. Natl J Maxillofac Surg. 2023;14(2):249-255. Disponible en: https://doi.org/10.4103/njms.njms_498_21

168- Hegab AF, Hameed HIAA, Hassaneen AM, Hyder A. Synergistic effect of platelet rich plasma with hyaluronic acid injection following arthrocentesis to reduce pain and improve function in TMJ osteoarthritis. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2023; 124(1S):101340. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2022.11.016>

169- Bousnaki M, Bakopoulou A, Koidis P. Platelet-rich plasma for the therapeutic management of temporomandibular joint disorders: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2018; 47(2):188-198. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.09.014>

170- Gutiérrez IQ, Sábado-Bundó H, Gay-Escoda C. Intraarticular injections of platelet rich plasma and plasma rich in growth factors with arthrocentesis or arthroscopy in the treatment of temporomandibular joint disorders: A systematic review. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2022; 123(5):e327-e335. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.jormas.2021.12.006>

171- Liapaki A, Thamm JR, Ha S, Monteiro JL, McCain JP, Troulis MJ, et al. Is there a difference in treatment effect of different intra-articular drugs for temporomandibular joint osteoarthritis? A systematic review of randomized controlled trials. Int J Oral Maxillofac Surg. 2021;50(9):1233-1243. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.01.019>

172- CömertKiliç S, Güngörmüş M, Sümbüllü MA. Is Arthrocentesis Plus Platelet-Rich Plasma Superior to Arthrocentesis Alone in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis? A Randomized Clinical Trial. J. Oral Maxillofac. Surg. 2015;73:1473–1483. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.02.026>

173- Hegab AF, Ali HE, Elmasry M, Khallaf MG. Platelet-Rich Plasma Injection as an Effective Treatment for Temporomandibular Joint Osteoarthritis. J. Oral Maxillofac. Surg. 2015;73:1706–1713. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.03.045>

174- Fernández Sanromán J, Fernández Ferro M, Costas López A, Arenaz Bua J, López A. Does injection of plasma rich in growth factors after temporomandibular joint arthroscopy improve outcomes in patients with Wilkes stage IV internal derangement? A

randomized prospective clinical study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016;45:828–835.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.01.018>

175- Haigler MC, Abdulrehman E, Siddappa S, Kishore R, Padilla M, Enciso R. Use of platelet-rich plasma, platelet-rich growth factor with arthrocentesis or arthroscopy to treat temporomandibular joint osteoarthritis: Systematic review with meta-analyses. *J Am Dent Assoc.* 2018 Nov;149(11):940-952.e2. doi: 10.1016/j.adaj.2018.07.025. PMID: 30724168.

176- Hancı M, Karamese M, Tosun Z, Aktan TM, Duman S, Savacı N. Intra-articular platelet-rich plasma injection for the treatment of temporomandibular disorders and a comparison with arthrocentesis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Jan;43(1):162-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.11.002>

177- Toameh MH, Alkhouri I, Karman MA. Management of patients with disk displacement without reduction of the temporomandibular joint by arthrocentesis alone, plus hyaluronic acid or plus platelet-rich plasma. *DentMedProbl.* 2019;56(3):265-272. Disponible en: <https://doi.org/10.17219/dmp/109329>

178- Liu SS, Xu LL, Liu LK, Lu SJ, Cai B. Platelet-rich plasma therapy for temporomandibular joint osteoarthritis: A randomized controlled trial. *J Craniomaxillofac Surg.* 2023;51(11):668-674. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2023.09.014>

179- Baeza-Noci J, Pinto-Bonilla R. Revisión sistémica: Ozono: una posible nueva quimioterapia. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21):11796. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms222111796>

- 180- Gavilán Hernández T de la C. Potencialidades terapéuticas de la ozonoterapia en el Instituto de Hematología e Inmunología. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2022 Mar [citado 11 Abr 2024]; 38(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892022000100001&lng=es
- 181- Moretti L, Maccagnano G, Coviello M, Cassano GD, Franchini A, Laneve A, et al. Inyecciones de plasma rico en plaquetas para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla: un estudio clínico prospectivo. J Clin Med. 2022; 11(9):2640. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11092640>
- 182- Valacchi G, Bocci V. Estudios sobre los efectos biológicos del ozono: 10. Liberación de factores de plaquetas humanas ozonizadas. Mediadores Inflamm. 1999; 8(4-5):205-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09629359990360>
- 183- Haghighat S, Oshaghi S. Efectividad de la terapia con inyección de ozono en los trastornos temporomandibulares. 2020; 9:73. Disponible en: https://doi.org/10.4103/abr.abr_105_20
- 184- Samper Bernal D. El paradigma del ozono en el tratamiento del dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2020 Abr [citado 2024 Oct 22]; 27(2): 69-71. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2020.3807/2020>
- 185- Dogan M, OzdemirDoğan D, Düger C, OzdemirKol I, Akpınar A, Mutaf B, et al. Efectos de la terapia con ozono biooxidativo de alta frecuencia en el dolor relacionado

con el trastorno temporomandibular. MedPrincPract. 2014; 23(6):507-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000365355>

186- Celakil T, Muric A, Gökçen, Roehlig B, Evlioglu G. Tratamiento del dolor en pacientes con TTM: ozonoterapia biooxidativa frente a férulas oclusales. Cráneo. 2019; 37(2):85-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/08869634.2017.1389506>

187- Özalp Ö, Yıldırım N, Sindel A, Ali AM, Şükrü KR. Evaluación de la eficacia a corto plazo de la terapia transdérmica con ozono en pacientes turcos con alteración interna de la articulación temporomandibular. Pesqui bras odontopediatria clí integr. 2019; 19:4442. Disponible en: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:86554705>

188- Reyes JM, DJ de Alghannam. Ozonoterapia como tratamiento alternativo al dolor en el trastorno temporomandibular. Intconfpain res manag. 2016; 5(Supl 5):61. Disponible en: <https://ASNE-04-0323.pdf>

189- Daif ET. Papel de la inyección intraarticular de gas ozono en el tratamiento de la alteración interna de la articulación temporomandibular. Cirugía Oral, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol. 2012; 113:E10-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.08.006>

190- Hammuda A, Hamed MS, El-Sharrawy EA, Elsholkamy MA, Iskandar A. Uso de ozono en la artrocentesis de la articulación temporomandibular, estudio clínico. J Am Sci. 2013; 9:508-13. Disponible en: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:212563898>

191- Torres-Rosas R, Castro-Gutiérrez ME, Flores-Mejía LA, Torres-Rosas EU, Nieto-García RM, Argueta-Figueroa L. Ozono para el tratamiento de los trastornos de la

articulación temporomandibular: una revisión sistemática y metanálisis. Res. Med Gas 2023; 13(3):149-154. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/2045-9912.345174>

192- Rabeiro Martínez CL, Gil del Valle L, Hernández González MC, Acosta Suarez MA, Font Mayda R, et al. Plasma Rico en Plaquetas ozonizado para el tratamiento de la lipoatrofia facial en pacientes con VIH: reporte de un evento adverso. Rev. CENIC Cienc. Biol [Internet]. 2020 Abr [citado 11 Abr 2024]; 51(1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24502020000100010&lng=es

193- Schwartz A, Martínez Sánchez G. Re-L. Factores de crecimiento derivados de plaquetas y sus aplicaciones en medicina regenerativa. Potencialidades en el uso de ozono como activador. Revista Española de Ozonoterapia. 2011; (1):154- 73. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3658622>

194- Ramírez Suarez R, Quesada Leyva L, Nicolau Pestana E, Mosquera Betancourt G. Estabilidad farmacológica del plasma rico en plaquetas activado con ozono. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 4 de mayo de 2025 [citado 10 de mayo de 2025];41. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/2162>

195- Regulación No. 25-2000. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos biológicos y biotecnológicos. (Documento regulatorio) [Internet]. La Habana, Cuba: Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (Cecmed); 2004 [citado 8 Ago 2023]. Disponible en:

www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_25-00.pdf

196- Quesada Leyva L, Quintana Verdecía E, Nicolau Pestana E, Brunet Bernal G, Fuentes Díaz Z, Hernández Rodríguez M. Estabilidad del plasma rico obtenido en sistema abierto. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2023 [citado 11 May 2025]; 39 (1). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1795>

197- Carrasco J, Bonete D, Gomar F. Plasma rico en plaquetas vs. Plasma rico en factores de crecimiento. Revista Española de Cirugía Osteoarticular. 2009; 239.46, : 127-140. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3080924>

198-Cardoso Montalván AI, García Lorenzo DM, García Maceira JF. Evaluación de la factibilidad económico financiera del proyecto de inversión: Centro Cultural Julio Antonio Mella. Cienfuegos. Universidad y Sociedad. [Internet]. 2019 [citado 10 Jul 2023];11(5):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus>

199- Ministerio de Salud Pública. Manual de instrucciones y procedimientos de costos en salud [Internet]. La Habana, Cuba: Ministerio de Salud Pública; 2012 [citado 20 Jul 2023]. Disponible en: <http://www.dncontabilidad.sld.cu/Doc/act/manuales/Manual-de-Costos-en-salud.1.pdf>

200- Norma Cubana de contabilidad №. 7 “activos fijos tangibles” (NCC №. 7). Resolución No.1038/2017 [Internet]. La Habana, Cuba: Ministerio Finanzas y Precio; 2017 [citado 20 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.mfp.gob.cu/ficheros/disposiciones/RES-1038-17.pdf>

201- Norma Internacional de Contabilidad 16. Propiedades, Planta y Equipo. [Internet]. Perú: IFRS Foundation; 2015 [citado 20 Jul 2023]. Disponible en: https://www.mef.gob.pe/contenidos/conta_publ/con_nor_co/vigentes/nic/16_NIC.pdf

202- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Universidad de Navarra Centro de Documentación de Bioética; 2013 [acceso: 21/02/2019]. Disponible en: <http://www.redsamid.net/archivos/201606/2013-declaracion-helsinki-brasil.pdf>

203- NC ISO 23640:2018. Dispositivos médicos para diagnóstico in vitro. Evaluación de la estabilidad de los reactivos para diagnóstico In Vitro [Internet]. La Habana, Cuba: MINSAP/CECMED; 2020 [citado 15 Ene 2023]. Disponible en: <https://documents.pub/document/dispositivos-mdicos-para-diagnstico-in-vitro.html?page=4>

204-Regulación M 116- 23. Requisitos para los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos terminados nuevos y conocidos [Internet]. La Habana, Cuba: CECMED; 2023 [citado 15 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/file/11864/download?token=3QUGa9YS>

205-Reglamento técnico centroamericano. Productos Farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano. Anexo de la resolución No 256-2010 [Internet]. COMIECO; 2010 [citado 25 Jun 2023]. Disponible en: <https://arsa.gob.hn/public/archivos/ESTUDIOS-DE-ESTABILIDAD-DE-MEDICAMENTOS-PARA-USO-HUMANO.-RTCA11.01.04-10.pdf>

- 206- Ramírez Suárez R, Tan Suárez N, Pagés Morales N. Dolor en articulación temporomandibular; Flebolitos en la región maxilofacial. Instrucción Ortopédica de Posgrado. Rev Asoc Argent Ortop Traumatol 2024;89(6):127-140. Disponible en: <https://doi.org/10.15417/issn.1852-7434.2024.89.6.1978>
- 207- Martínez Blanco M, Bagán JV, Fons A, Poveda Roda R. Osteoartrosis de la articulación temporomandibular: Estudio clínico y radiológico de 16 pacientes. Med. oral patol. oralcir.bucal (Ed.impr.) [Internet]. 2004 Abr [citado 2024 Oct 05]; 9(2): 106-115. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472004000200002&lng=es
- 208- Rohlin M, Westesson PL, Eriksson L. La correlación de los sonidos de la articulación temporomandibular con la morfología de la articulación en cincuenta y cinco especímenes de autopsia. J Cirugía Oral Maxilofac. 1985; 43(3):194-200. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(85\)90159-4](https://doi.org/10.1016/0278-2391(85)90159-4)
- 209- Saita Y, Kobayashi Y, Nishio H, Wakayama T, Fukusato S, Uchino S, et al. Predictors of Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Therapy for Knee Osteoarthritis: A Retrospective Cohort Study. J. Clin. Med. 2021;10:4514. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10194514>
- 210- Kikuchi N, Yoshioka T, Arai N, Sugaya H, Hyodo K, Taniguchi Y, et al. Un análisis retrospectivo de los resultados clínicos y los factores predictivos para los respondedores con osteoartritis de rodilla a una sola inyección de plasma rico en plaquetas pobre en leucocitos. J. Clin. Med. 2021; 10:5121. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10215121>

211- Heidari N, Slevin M, Zeinolabediny Y, Meloni D, Olgiati S, Wilson A, et al. Comparación del efecto de MFAT y MFAT + PRP en el tratamiento de la osteoartritis de cadera: un estudio observacional con intención de tratar al año. J. Clin. Med. 2022; 11:1056. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11041056>

212- Smedslund G, Kjekken I, Musial F, Sexton J, Østerås N. Intervenciones para el dolor de la osteoartritis: una revisión sistemática con metanálisis en red de las revisiones Cochrane existentes. Osteoartros. Cartil. 2022; 4:100242. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2022.100242>

213- Patel S, Mishra NP, Chouhan DK, Nahar U, Dhillon M.S. Efectos condroprotectores de múltiples inyecciones de PRP en la osteoartritis mediante la regulación de la apoptosis y el aumento de la síntesis de agregano: estudio de cobayas basado en inmunohistoquímica. J Clin Ortografía Trauma. 2022; 25:101762. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2022.101762>

214- Tatsis D, Vasalou V, Kotidis E, Anestiadou E, Grivas I, Cheva A, et al. El uso combinado de plasma rico en plaquetas y células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo promueve la curación. Una revisión de los modelos experimentales y las perspectivas futuras. Biomoléculas. 2021; 11:1403. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom11101403>

215- Pötter N, Westbrook F, Grad S, Alini M, Stoddart MJ, Schmal H, et al. Evaluation of the influence of platelet-rich plasma (PRP), platelet lysate (PL) and mechanical loading on chondrogenesis in vitro. Sci Rep.2021;11:20188. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99614-0>

- 216- Cecerska-Heryć E, Goszka M, Serwin N, Roszak M, Grygorcewicz B, Heryć R, et al. Aplicaciones de la capacidad regenerativa de las plaquetas en la medicina moderna. Factor de Crecimiento de Citocinas Rev. 2021; 64:84-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.003>
- 217- Del Amo C, Pérez-Valle A, Atilano L, Andia I. Desentrañando el secretoma de señalización del plasma rico en plaquetas: hacia una mejor comprensión de su potencial terapéutico en la artrosis de rodilla. J. Clin. Med. 2022; 11:473. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11030473>
- 218- Andia I, Atilano L, Maffulli N. Avanzando hacia el objetivo del fenotipo correcto con la formulación correcta de plasma rico en plaquetas (PRP) para la osteoartritis de rodilla. Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2021; 13:1759720X211004336. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1759720X211004336>
- 219- Tucker JD, Goetz LL, Duncan MB, Gilman JB, Elmore LW, Sell SA, et al. Randomized, Placebo-Controlled Analysis of the Knee Synovial Environment Following Platelet-Rich Plasma Treatment for Knee Osteoarthritis. PM R. 2021 Jul;13(7):707-719. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pmrj.12561>
- 220- Xie Y, Zhao K, Ye G, Yao X, Yu M, Ouyang H. Efectividad de las inyecciones intraarticulares de hialuronato de sodio, corticosteroides, plasma rico en plaquetas en la osteoartritis de la articulación temporomandibular: una revisión sistemática y metanálisis en red de ensayos controlados aleatorios. J. Vid. Basado en Dent. Práctica. 2022; 22:101720. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2022.101720>

221- Shiraishi K, Chiba K, Okazaki N, Yokota K, Nakazoe Y, Kidera K, et al. In Vivo Analysis of Subchondral Trabecular Bone in Patients with Osteoarthritis of the Knee Using Second-Generation High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography (HR-Pqct) Bone. 2020;132:115155. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115155>

222- Rajput A, Bansal V, Dubey P, Kapoor A. Análisis comparativo de la inyección intraarticular de plasma rico en plaquetas y la artrocentesis en los trastornos de la articulación temporomandibular. J Maxillofac Cirugía Oral. 2022; 21(1):168-175. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/S12663-020-01351-W>

223- Ramírez Suarez R, Martín Reyes O. Hemisección radicular una alternativa terapéutica. Presentación de un caso. Acta Odontológica Venezolana. 2020; (58)2. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2020/2/art-1/>

224- Abbadi W, Kara Beit Z, Al-Khanati NM. Artrocentesis, plasma rico en plaquetas inyectable y combinación de ambos protocolos de manejo de trastornos de la articulación temporomandibular: un ensayo clínico aleatorizado simple ciego. Cureus. 2022; 14(11):E31396. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.31396>

225- Ramírez-Suarez R, Mosquera-Betancourt G, Tan-Suarez N, Morales-Paz YR, Morales-Basulto R. Validación de la infiltración intraarticular de plasma rico en plaquetas ozonizado en osteoartritis temporomandibular. Arch méd Camagüey [Internet]. 31 de diciembre de 2025 [citado 5 de enero de 2026];29:e10966. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/10966>

226- Ministerio de Salud Pública. Base de Costos Estandarizados.[Internet]2015.[aprox: 31] Disponible en: <https://temas.sld.cu/costossalud/costos-en-salud/>

227- Raeissadat SA, Rahimi M, Rayegani SM, Moradi N. Cost-utility analysis and net monetary benefit of Platelet Rich Plasma (PRP), intra-articular injections in compared to Plasma Rich in Growth Factors (PRGF), Hyaluronic Acid (HA) and ozone in knee osteoarthritis in Iran. BMC Musculoskelet Disord. 2023;24(1):22. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12891-022-06114-x>

228- Von K, Hempel G, Díaz Montero R. Rol de los estrógenos en la génesis de los trastornos dolorosos músculo-esqueléticos articulares. Odontoestomatología [Internet]. 2019 Jun [citado 2024 Sep 29]; 21(33): 70-80. Disponible en: <https://doi.org/10.22592/ode2019n33a9>

229- Vilanova LS, Gonçalves TM, Meirelles L, Garcia RC. Las fluctuaciones hormonales intensifican el dolor del trastorno temporomandibular sin afectar la función masticatoria. Revista Internacional de Prostodoncia. 2015; 28(1):72-74. Disponible en: <https://doi.org/10.11607/ijp.4040>

230- Martín VT. Hormonas ováricas y respuesta al dolor: una revisión de estudios clínicos y de ciencia básica. Medicina de Género. 2009; 6 Supl 2:168-192. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.genm.2009.03.006>

231- Pang H, Chen S, Klyne DM, Harrich D, Ding W, Yang S, Han FY. Lumbalgia y artrosis: una perspectiva de los estrógenos. Bone Res. 2023; 11(1):42. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41413-023-00280-x>

232- Ramírez-Suarez R, Morales-Basulto RD, Tan Suarez N, Mosquera-Betancourt G. Plasma rico en plaquetas y fibrina rica en plaquetas combinada con artrocentesis en osteoartritis temporomandibular. Arch méd Camagüey [Internet]. 2025 [citado 8 May 2025]; 29. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/10757>

233- Ramírez Suarez R, Mosquera Betancourt G, Tan Suarez N, Pagés Morales N. Efecto y seguridad del plasma rico en plaquetas ozonizado en pacientes con osteoartritis temporomandibular. Rev Asoc Odontol Argent [Internet]. 2025 [citado 4 Oct 2025];113:e1130814. Disponible en: <https://doi.org/10.52979/raoa.1130814.1299>

ANEXOS

ANEXO 1. Caracterización de expertos.

No.	Experto	Coeficiente de Competencia	Provincia	Créditos científicos, académicos e investigativos
1	Juan Guillermo Sánchez Acuña (CMF)	0,99	La Habana	a,b,c,e,d,f,g
2	Mario Crespo Guerra (CMF)	0,98	Camagüey	b,c,d,e,f,g
3	Orlando Guerra Cobián (CMF)	0,99	La Habana	a,b,c,e,d,f,g
4	René Morales Basulto (CMF)	0,95	Camagüey	c,d,e,f,g
5	Edel de la Portilla González (CMF)	0,89	Pinar del Río	a,c,d,,g
6	Oscar Eduardo Sánchez Valdeolla (MNT)	0,91	Camagüey	a,b,c,d,e,f,g
7	Mailín Díaz Coba (MNT)	0,91	Camagüey	a,b,d,g

8	Damían Soto Castillo (CMF)	0,95	Las Tunas	a,b,d,g
9	Carlos Manuel Revuelta Morales (CMF)	0,93	Camagüey	b,c,d,g
10	Guillermo Queipo Caballero (CMF)	0,98	Camagüey	a,b,c,d,f,g
11	Juan Carlos Quintana (CMF)	0,96	La Habana	b,c,d,e,f,g
12	Clemente Merino López (CMF)	0,98	Camagüey	a,b,c,d,f,g
13	Osbel Rodríguez Álvarez (CMF)	0,92	La Habana	a,b,d,g
14	Luis Enrique Torres Rodríguez (CMF)	0,98	Pinar del Río	a,b,c,d,f,g
15	Eliannis Oliva Espinosa (Laboratorio clínico)	0,92	Camagüey	a,d,g
16	Lídice Esther Mesa Rodríguez (CMF)	0,95	Las Tunas	a,b,c,d,g
17	Carlos Manuel	0,93	Camagüey	b,c,d,g

	Albornoz López del Castillo (CMF)			
18	Yan Alberto Marichal Martínez (CMF)	0,92	Ciego de Ávila	b,c,d,e,f,g
19	José Ignacio Larquin Comet (Hematología)	0,93	Camagüey	a,b,c,d,e,f,g
20	Norma Dominga Fernández Delgado (Hematología)	0,97	La Habana	a,b,c,d,e,f,g
21	Yonier Torres Morales (CMF)	0,90	Ciego de Ávila	a,b,c,d,g
22	Gustavo Hernández Quesada (CMF)	0,92	Ciego de Ávila	a,b,c,d,g
23	Yoiry de la Nuez Bermúdez (CMF)	0,90	Ciego de Ávila	a,c,d,g
24	Yaimé Moreno Laguarda (Hematología)	0,97	Camagüey	c,e,f,g
25	Oscar Rivero	0,98	Camagüey	a,b,c,d,e,f,g

	Pérez (CMF)			
26	Cira León (Laboratorio clínico)	0,97	Camagüey	a,b,c,d,e,f,g
27	Yoel Michel Reyna (CMF)	0,98	Camagüey	a,b,c,d,e,f,g
28	Arién Castro Montserrat (CMF)	0,93	Ciego de Ávila	a,b,c,d,g
29	Yuslaidys de Los Ángeles Consuegra (CMF)	0,97	Camagüey	a,c,d,g
30	Daniel Thompson Graunt (CMF)	0,89	Camagüey	a,d,g

a- Vínculo a la Medicina Regenerativa en Cuba.

b- Créditos científicos.

c- Créditos académicos.

d- Créditos investigativos.

e-Categoría docente de profesor auxiliar o superior.

f- Especialista de segundo grado.

g-Más de 10 años activo en la profesión.

ANEXO 2. Consentimiento informado

El (La) que suscribe, _____ y en uso de mis

facultades, libre y voluntad, declaro que he sido informado (a) por el investigador principal acerca del procedimiento a seguir en la investigación. He recibido información verbal durante la entrevista sobre la naturaleza, propósitos, beneficios y alternativas de esta investigación, así como de los medios con los que se cuenta para realizarla y otorgo mi consentimiento para formar parte de la muestra de dicha investigación.

Soy conciente que podré revocar mi consentimiento en el momento que yo lo considere.

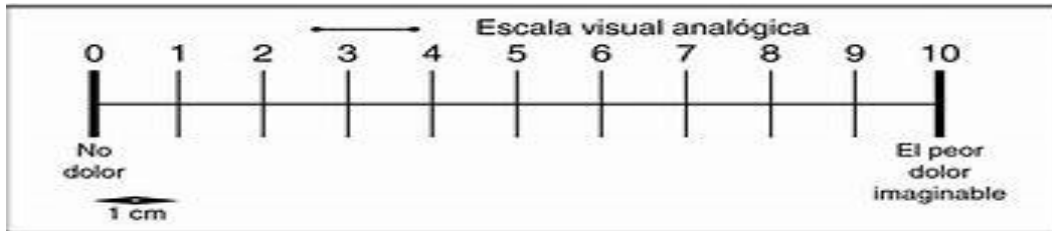
De igual forma conozco que no estaré expuesto (a) a daños ni a malas prácticas médicas.

Dado a los _____ días del mes de _____ de 20__.

Nombre y Apellidos _____

Firma _____

ANEXO 3. Escala visual analógica del dolor (EVA).



ANEXO 4. Historia clínica de cirugía maxilofacial para pacientes ambulatorios

Modelo 47-26-01 Ministerio de Salud Pública Estomatología		HISTORIA CLÍNICA DE CIRUGÍA MAXILO FACIAL (PARA PACIENTES AMBULATORIOS)				HISTORIA CLÍNICA	
UNIDAD:							
DATOS PACIENTE	1º Apellido:		2º Apellido:		Nombres:		
	Sexo: ☐ Femenino ☐ Masculino		Edad (años cumplidos):		Teléfono:		
	Residencia habitual (calle, carretera, finca, etc.):				No. o km:		Edificio:
	Apartamento:		Entre calles, bloque, zona, reparto:				
	Localidad:		Municipio:		Provincia:		
FECHA DE INGRESO			Remitido de:				
Día	Mes	Año	Cirujano (Nombre y apellidos):				
Motivo de consulta:							
Historia de la enfermedad actual:							
Antecedentes patológicos personales:							
Antecedentes patológicos familiares:							
Antecedentes hemorrágicos:							
Reacción a medicamentos:							
EXAMEN FÍSICO							
Facial:							
Bucal:							
Impresión diagnóstica:							
Exámenes complementarios:							
Diagnóstico definitivo:							
UEB Gráfica Camagüey - OP 193,0 - 20,0 H.T/R							

ANEXO 5. Precios referentes a los recursos materiales

Organismo: MINSAP

Fecha: 16/02/2022

Empresa: 24105912 Establecimiento Suministros Médicos Camagüey

Página: 1

Unidad: EST SUMINISTROS MEDICOS

Fecha de proc: 17/02/2022

Existencias de productos en Almacén

Código

Existencias de productos en Almacén

Código	Descripción	UM	Cantidad	Precio	Importe	Cuenta
---------------	--------------------	-----------	-----------------	---------------	----------------	---------------

Almacén: 05 SECCION 5

747*211*8012 TUBO D/CULTIVO 12X75 F/R Uno 30310 0.7243987 \$21,956.52

S/REBORDE MANUAL

747*211*8018 TUBO CULTIVO 18X100 Uno 2450 0.9918 \$2,429.91

747*330*7611 Pipeta Pasteur Cja X 10 Uno 515 2.4279806 \$1,250.41

747*330*7620 Pipeta Graduada 10ML Uno 10420 2.7689352 \$28,852.33

747*350*6575 Petri Culture 10x100mm Uno 2300 0.4924651 \$1,132.66

Código	Descripción	UM	Cantidad	Precio	Importe	Cuenta
---------------	--------------------	-----------	-----------------	---------------	----------------	---------------

747*390*0013 LAMINA PORTA OBJETO 25 X 76 Uno 1 114.0282857 \$114.02

747*390*0313 LAMINAS CUBRE OBJETO 22X22 Uno 691 3.6847592 \$2,546.17

747*390*4730 Cubre Objeto 22 x 22mm Uno 2249 0.2723368 \$612.50

747*390*6535 Placa Petry 90 x 15 mm Uno 240 0.422875 \$101.49

748*114*9267 Pipetas de seguridad Uno 217 3.1351822 \$680.33

748*201*0108 Pipeta Serológica 10ml Uno 241 0.3023235 \$72.86

748*201*1441 PIPETA 1000 - 5000UL Uno 3 495.35 \$1,486.05

748*201*2022 PUNTAS AZULES ESTERILES Uno 259 104.6671307 \$27,108.80

748*201*2044 Puntas Amarillas 20-200 UL (Pqte. X 1000 Pqte.) 952 59.1344611 \$56,296.03

748*201*2045 Ptas. Blancas 0.1-10ul (Pqte. x 96) Pqte. 589 1.5130221 \$891.17

748*201*2079 PUNTAS C/FILTRO 20-200UL (CAJA) Uno 1692.886 \$33,857.72

748*201*4147 PIPETA MULTICANAL ESPENDORF 10- Uno 4510.86 \$4,510.86

33756652260000 SLN CITRATO DE SODIO 1.29MOL/L, FCO P/120 DETERMINACIONES FCO \$65,40

ANEXO 6. Análisis de las características organolépticas

Lotes	Muestras	Características organolépticas Temperatura 37°C				Proporción
		0hrs	4hrs	8hrs	12hrs	
1	M1	SV	SV	SV	SV	1
	M2	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
	M3	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
2	M1	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
	M2	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
	M3	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
Proporción		<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

Lotes	Muestras	Características organolépticas Temperatura 4°C				Proporción
		0hrs	4hrs	8hrs	12hrs	
1	M1	SV	SV	SV	SV	1
	M2	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
	M3	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
2	M1	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
	M2	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
	M3	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
Proporción		<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

Lotes	Muestras	Características organolépticas Temperatura TA				Proporción
		0hrs	4hrs	8hrs	12hrs	
1	M1	SV	SV	SV	SV	1
	M2	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
	M3	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
2	M1	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
	M2	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
	M3	SV	SV	SV	SV	<u>1</u>
Proporción		<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

ANEXO 7. Análisis del volumen

Lotes	Muestras	Medición del volumen				Proporción
		Temperatura 37°C				
		0hrs	4hrs	8hrs	12hrs	
1	M1	VC	VC	VC	VC	1
	M2	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
	M3	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
<u>2</u>	M1	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
	M2	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
	M3	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
Proporción		<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

Lotes	Muestras	Medición del volumen				Proporción
		Temperatura 4°C				
		0hrs	4hrs	8hrs	12hrs	
1	M1	VC	VC	VC	VC	1
	M2	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
	M3	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
<u>2</u>	M1	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
	M2	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
	M3	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
Proporción		<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

Lotes	Muestras	Medición del volumen				Proporción
		Temperatura TA				
		0hrs	4hrs	8hrs	12hrs	
1	M1	VC	VC	VC	VC	1
	M2	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
	M3	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
<u>2</u>	M1	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
	M2	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
	M3	VC	VC	VC	VC	<u>1</u>
Proporción		<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

ANEXO 8

Tabla 2. Caracterización de los pacientes diagnosticados con OA de la ATM

Grupo de edades	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	No.	%	No.	%	No.	%
41 a 50	4	40	1	10	5	50
51 a 60	3	30	2	20	5	50
Total	7	70	3	30	10	100

Fuente: Historia clínica ambulatoria.

ANEXO 9

Tabla 4. Análisis de los ruidos articulares

Presencia de ruidos articulares	Evaluaciones							
	Preoperatorio		45 días		3 meses		6 meses	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Presentes	10	100	6	60	3	30	2	20
Ausentes	0	0	4	40	7	70	8	80

Fuente: Historia clínica ambulatoria

ANEXO 10

Tabla 8. Análisis de la puntuación EVA del dolor.

Grupos de estudio	Evaluaciones			
	PO	45 días	3 meses	6 meses
Grupo A	8.04	5.04	4.24	3.88
Grupo B	8.64	4.12	2.48	1.96
Grupo C	8.32	4.88	3.68	3.8
Grupo D	8.56	2.96	1.84	0.84

Fuente: Historia clínica ambulatoria

ANEXO 10.1

Variable dependiente	(I) GRUPO	(J) GRUPO	Diferencia de medias (I-J)	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
EVA PREPOP	GRUPO A	GRUPO B	-,600	,221	-1,36	,16
		GRUPO D	-,520	,417	-1,28	,24
		GRUPO C	-,280	1,000	-1,04	,48
	GRUPO B	GRUPO A	,600	,221	-,16	1,36
		GRUPO D	,080	1,000	-,68	,84
		GRUPO C	,320	1,000	-,44	1,08
	GRUPO D	GRUPO A	,520	,417	-,24	1,28
		GRUPO B	-,080	1,000	-,84	,68
		GRUPO C	,240	1,000	-,52	1,00
	GRUPO C	GRUPO A	,280	1,000	-,48	1,04
		GRUPO B	-,320	1,000	-1,08	,44
		GRUPO D	-,240	1,000	-1,00	,52
EVA 45 DIAS	GRUPO A	GRUPO B	,920	,093	-,09	1,93
		GRUPO D	2,080 ⁺	,000	1,07	3,09
		GRUPO C	,160	1,000	-,85	1,17
	GRUPO B	GRUPO A	-,920	,093	-1,93	,09
		GRUPO D	1,160 ⁺	,015	,15	2,17
		GRUPO C	-,760	,267	-1,77	,25
	GRUPO D	GRUPO A	-2,080 ⁺	,000	-3,09	-1,07
		GRUPO B	-1,160 ⁺	,015	-2,17	-,15
		GRUPO C	-1,920 ⁺	,000	-2,93	-,91
	GRUPO C	GRUPO A	-,160	1,000	-1,17	,85
		GRUPO B	,760	,267	-,25	1,77
		GRUPO D	1,920 ⁺	,000	,91	2,93
EVA 3 MESES	GRUPO A	GRUPO B	1,760 ⁺	,000	,67	2,85
		GRUPO D	2,400 ⁺	,000	1,31	3,49
		GRUPO C	,560	1,000	-,53	1,65
	GRUPO B	GRUPO A	-1,760 ⁺	,000	-2,85	-,67
		GRUPO D	,640	,708	-,45	1,73
		GRUPO C	-1,200 ⁺	,023	-2,29	-,11
	GRUPO D	GRUPO A	-2,400 ⁺	,000	-3,49	-1,31
		GRUPO B	-,640	,708	-1,73	,45
		GRUPO C	-1,840 ⁺	,000	-2,93	-,75
	GRUPO C	GRUPO A	-,560	1,000	-1,65	,53
		GRUPO B	1,200 ⁺	,023	,11	2,29
		GRUPO D	1,840 ⁺	,000	,75	2,93
EVA 6 MESES	GRUPO A	GRUPO B	1,920 ⁺	,000	1,03	2,81
		GRUPO D	3,040 ⁺	,000	2,15	3,93
		GRUPO C	,080	1,000	-,81	,97
	GRUPO B	GRUPO A	-1,920 ⁺	,000	-2,81	-1,03
		GRUPO D	1,120 ⁺	,006	,23	2,01
		GRUPO C	-1,840 ⁺	,000	-2,73	-,95
	GRUPO D	GRUPO A	-3,040 ⁺	,000	-3,93	-2,15
		GRUPO B	-1,120 ⁺	,006	-2,01	-,23
		GRUPO C	-2,960 ⁺	,000	-3,85	-2,07
	GRUPO C	GRUPO A	-,080	1,000	-,97	,81
		GRUPO B	1,840 ⁺	,000	,95	2,73
		GRUPO D	2,960 ⁺	,000	2,07	3,85

ANEXO 11

Tabla 9. Análisis de la máxima apertura bucal no dolorosa.

Grupos de estudio	EVALUACIONES			
	PO	45 días	3 meses	6 meses
A	31.56	34.4	37.72	38.88
B	30.28	36.56	39.12	41.6
C	30.04	33.8	34.48	35.16
D	30.16	39.28	41.48	43.36

Fuente: Historia clínica ambulatoria

ANEXO 11.1

Comparaciones múltiples

Bonferroni

Variable dependiente	(I) GRUPO	(J) GRUPO	Diferencia de medias (I-J)	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
AB PREOPE	GRUPO A	GRUPO B	1,280	,502	-,69	3,25
		GRUPO D	1,400	,353	-,57	3,37
		GRUPO C	1,520	,244	-,45	3,49
	GRUPO B	GRUPO A	-1,280	,502	-3,25	,69
		GRUPO D	,120	1,000	-1,85	2,09
		GRUPO C	,240	1,000	-1,73	2,21
	GRUPO D	GRUPO A	-1,400	,353	-3,37	,57
		GRUPO B	-,120	1,000	-2,09	1,85
		GRUPO C	,120	1,000	-1,85	2,09
	GRUPO C	GRUPO A	-1,520	,244	-3,49	,45
		GRUPO B	-,240	1,000	-2,21	1,73
		GRUPO D	-,120	1,000	-2,09	1,85
AB 45 DIAS	GRUPO A	GRUPO B	-2,160 [*]	,026	-4,15	-,17
		GRUPO D	-4,880 [*]	,000	-6,87	-2,89
		GRUPO C	,600	1,000	-1,39	2,59
	GRUPO B	GRUPO A	2,160 [*]	,026	,17	4,15
		GRUPO D	-2,720 [*]	,002	-4,71	-,73
		GRUPO C	2,760 [*]	,002	,77	4,75
	GRUPO D	GRUPO A	4,880 [*]	,000	2,89	6,87
		GRUPO B	2,720 [*]	,002	,73	4,71
		GRUPO C	5,440 [*]	,000	3,45	7,43
	GRUPO C	GRUPO A	-,600	1,000	-2,59	1,39
		GRUPO B	-2,760 [*]	,002	-4,75	-,77
		GRUPO D	-5,480 [*]	,000	-7,47	-3,49
AB 3 MESES	GRUPO A	GRUPO B	-1,400	,250	-3,23	,43
		GRUPO D	-3,760 [*]	,000	-5,59	-1,93
		GRUPO C	3,240 [*]	,000	1,41	5,07
	GRUPO B	GRUPO A	1,400	,250	-,43	3,23
		GRUPO D	-2,360 [*]	,005	-4,19	-,53
		GRUPO C	4,640 [*]	,000	2,81	6,47
	GRUPO D	GRUPO A	3,760 [*]	,000	1,93	5,59
		GRUPO B	2,360 [*]	,005	,53	4,19
		GRUPO C	7,000 [*]	,000	5,17	8,83
	GRUPO C	GRUPO A	-3,240 [*]	,000	-5,07	-1,41
		GRUPO B	-4,640 [*]	,000	-6,47	-2,81
		GRUPO D	-7,000 [*]	,000	-8,83	-5,17
AB 6 MESES	GRUPO A	GRUPO B	-2,720 [*]	,002	-4,68	-,76
		GRUPO D	-4,480 [*]	,000	-6,44	-2,52
		GRUPO C	3,720 [*]	,000	1,76	5,68
	GRUPO B	GRUPO A	2,720 [*]	,002	,76	4,68
		GRUPO D	-1,760	,104	-3,72	,20
		GRUPO C	6,440 [*]	,000	4,48	8,40
	GRUPO D	GRUPO A	4,480 [*]	,000	2,52	6,44
		GRUPO B	1,760	,104	-,20	3,72
		GRUPO C	8,200 [*]	,000	6,24	10,16

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

ANEXO 12

Tabla 10. Análisis de los ruidos articulares

Grupos	Ruidos Articulares	Evaluaciones							
		Preoperatorio		45 días		3 meses		6 meses	
		No	%	No	%	No	%	No	%
A	Presente	25	100	19	76	16	64	14	56
	Ausente	0	0	6	24	9	36	11	44
B	Presente	25	100	16	64	9	36	7	28
	Ausente	0	0	9	36	16	64	18	72
C	Presente	25	100	19	76	17	68	17	68
	Ausente	0	0	6	24	8	32	8	32
D	Presente	25	100	13	52	6	24	3	12
	Ausente	0	0	12	48	19	76	22	88

Fuente: Fuente: Historia clínica ambulatoria

Prueba Q de Cochran p=0.000

ANEXO 12.1. Prueba de McNemara *posteri*.

Ruido Articular	Grupo	Grupo	Sig.
15 días	A	B	,250
		C	1,00
		D	0,031
	B	A	,250
		C	,607
		D	0,250
	C	A	1,00
		B	,607
		D	,238
	D	A	0,031
		B	,250
		C	,238
3 meses	A	B	,016
		C	1,00
		D	,002
	B	A	,016
		C	,152
		D	,250
	C	A	1,00
		B	,152
		D	,027
	D	A	,002
		B	,250
		C	,027
6 meses	A	B	,016
		C	,648
		D	,001
	B	A	,016
		C	,031
		D	,125
	C	A	,648

