



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGIA

**EMPLEO DE LA INGENIERÍA TISULAR EN LA
OSTEOARTRITIS DE LA ARTICULACIÓN
TEMPOROMANDIBULAR (ATM). REVISIÓN DE LA
LITERATURA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTOLOGA**

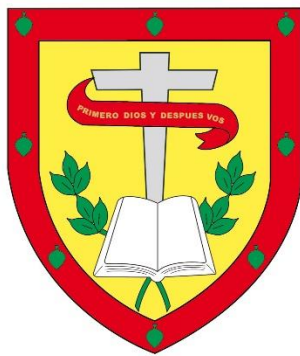
AUTOR: DEICY PAULINA MACAS SANMARTIN

DIRECTOR: OD. ESP. MARÍA ISABEL CABRERA PADRÓN

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGIA

**EMPLEO DE LA INGENIERÍA TISULAR EN LA
OSTEOARTRITIS DE LA ARTICULACIÓN
TEMPOROMANDIBULAR (ATM). REVISIÓN DE LA
LITERATURA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTOLOGA**

AUTOR: DEICY PAULINA MACAS SANMARTIN

DIRECTOR: OD. ESP. MARÍA ISABEL CABRERA PADRÓN

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Empleo de la ingeniería tisular en la osteoartritis de la articulación temporomandibular (ATM). Revisión de la literatura

Use of Tissue Engineering in Osteoarthritis of the Temporomandibular Joint (TMJ). A Literature Review

Deicy Paulina Macas Sanmartin

Universidad Católica de Cuenca-Ecuador

deicy.macas.42@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

La articulación temporomandibular (ATM) es una articulación gínglimoartrodial que participa activamente en los movimientos mandibulares, al estar expuesta a presión, alguna estructura puede verse comprometida en su morfología provocando una alteración en las propiedades biomecánicas del cartílago y el hueso, especialmente el cartílago condilar mandibular, pudiendo desarrollar diferentes patologías como es la osteoartritis, que por lo general afecta al cartílago condilar y a los tejidos subyacentes. Por lo que es de gran importancia buscar tratamientos que limiten o reparen el daño articular, uno de los tratamientos innovadores se apoya en la regeneración celular a partir del uso de células mesenquimáticas; a pesar de que no existen muchos estudios que describan los beneficios de estas, la presente investigación tiene como objetivo describir el empleo de la ingeniería tisular como tratamientos de la Osteoartritis en la ATM. La presente investigación tuvo un enfoque exploratorio y descriptivo con una búsqueda exhaustiva en varias bibliotecas digitales como PubMed, Scielo, Dialnet, Google Académico y ScienceDirect aplicando criterios de inclusión y exclusión. Se puede concluir que la ingeniería tisular mediante células madre, se ha destacado como un método prometedor para la reparación de tejidos afectados en esta patología.

Palabras clave: Células madre, beneficios, articulación temporomandibular, osteoartritis e ingeniería tisular.

ABSTRACT

The temporomandibular joint (TMJ) is a ginglymoarthrodial joint that actively participates in mandibular movements. When exposed to pressure, some structures can be compromised in their morphology, causing an alteration in the biomechanical properties of the cartilage and bone, especially the mandibular condylar cartilage. Different pathologies, such as osteoarthritis, can develop, which generally affects the condylar cartilage and the underlying tissues. Therefore, looking for treatments that limit or repair joint damage is essential. One innovative treatment is based on cellular regeneration through mesenchymal cells. Although not many studies describe its benefits, this research aims to describe tissue engineering as a treatment for osteoarthritis in the TMJ. The present study used an exploratory and descriptive approach, with an exhaustive search in several digital databases such as PubMed, SciELO, Dialnet, Google Scholar, and ScienceDirect, applying inclusion and exclusion criteria. It was concluded that tissue engineering using stem cells has stood out as a promising method for repairing tissues affected by this pathology.

Keywords: Stem cells, benefits, temporomandibular joint, osteoarthritis and tissue engineering

Introducción

La articulación temporomandibular (ATM) es una articulación gínglimoartrodial debido a que realiza movimientos de traslación, con deslizamiento y movimientos de rotación para permitir varias funciones básicas para nuestro correcto desarrollo como hablar, deglutir y masticar, no obstante la ATM, está compuesta estructuras óseas como: cóndilo mandibular, cavidad glenoidea, tubérculo articular del hueso temporal y estructuras blandas como: disco articular, cápsula articular, ligamentos y músculos; los cuales se relacionan armónicamente cuando realizan movimientos como depresión, elevación, lateralidad, protrusión, retracción y movimientos mandibulares combinados, que corresponden a una acción fisiológica, sin embargo cuando se ve afectada alguna estructura que la conforma se alteran las propiedades biomecánicas del cartílago y el hueso, especialmente el cartílago condilar mandibular (1,2).

Además, existen múltiples patologías que afecta a la ATM como la artralgia, mialgia, desplazamiento del disco con o sin reducción, enfermedades articulares degenerativas, subluxación y dolor de cabeza producto de las lesiones, cuando estas avanzan progresivamente puede evidenciarse el estado del disco y de las estructuras mediante resonancia magnética (5).

La osteoartritis es la patología que por lo general afecta al cartílago condilar y también a los tejidos adyacentes produciendo sintomatología que alertan al paciente, por ello el tratamiento está dirigido a reducir el dolor en la articulación, mejorar la capacidad para

moverse, funcionar correctamente y así prevenir la destrucción articular progresiva, de modo que los tratamientos actuales se basan en procedimientos no quirúrgicos y quirúrgicos que a menudo representan desafíos, ya que los tratamientos convencionales tienden a centrarse en mejorar síntomas y la calidad de vida, pero en muchos casos la reversión completa de esta enfermedad a través de dichos tratamientos no es factible, a pesar de que son efectivos pero su sostenibilidad a largo plazo puede ser limitada. Esto se debe a que se aborda el bienestar del paciente temporalmente, debido a que no siempre se logra abordar la causa subyacente del problema. (1,3,4)

Entonces la Ingeniería de tejidos ha replanteado el uso de terapias basadas en células madre las cuales ayudan a regenerar los tejidos afectados, convirtiéndose en un tratamiento prometedor, que reemplaza células lesionadas, para ello se ha planteado dos tipos de célula madre de acuerdo a su origen las embrionarias y las no embrionarias o adultas, que independientemente de su etiología, estas van a permitir cumplir con el objetivo de remodelación ósea y de los tejidos afectados. A pesar de que no existen muchos estudios que describan los beneficios la presente investigación que se centra en describir el empleo de la ingeniería tisular en la osteoartritis de la ATM (1–3,6).

Materiales y Métodos

La presente investigación tuvo un enfoque exploratorio y descriptivo con una búsqueda exhaustiva, enfocada en recopilar información sobre la aplicación de células madre en el tratamiento de la Osteoartritis de la ATM, la cual se realizó mediante una investigación exhaustiva en varias bibliotecas digitales como Pubmed, SciELO, Google Académico, Dialnet y ScienceDirect, desde el año 2018 al 13 de febrero del año 2023 en idioma inglés y español, la planificación de búsqueda utilizó términos específicos de dos sistemas de clasificación: Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCs), además se usó palabras clave de revistas indexadas. Las palabras clave seleccionadas fueron: Células madre, beneficios, articulación temporomandibular, osteoartritis e ingeniería tisular, las cuales se utilizaron para la búsqueda unificándolos con conectores lógicos OR y AND.

Estrategia de búsqueda:

Tabla 1 Estrategia de Búsqueda

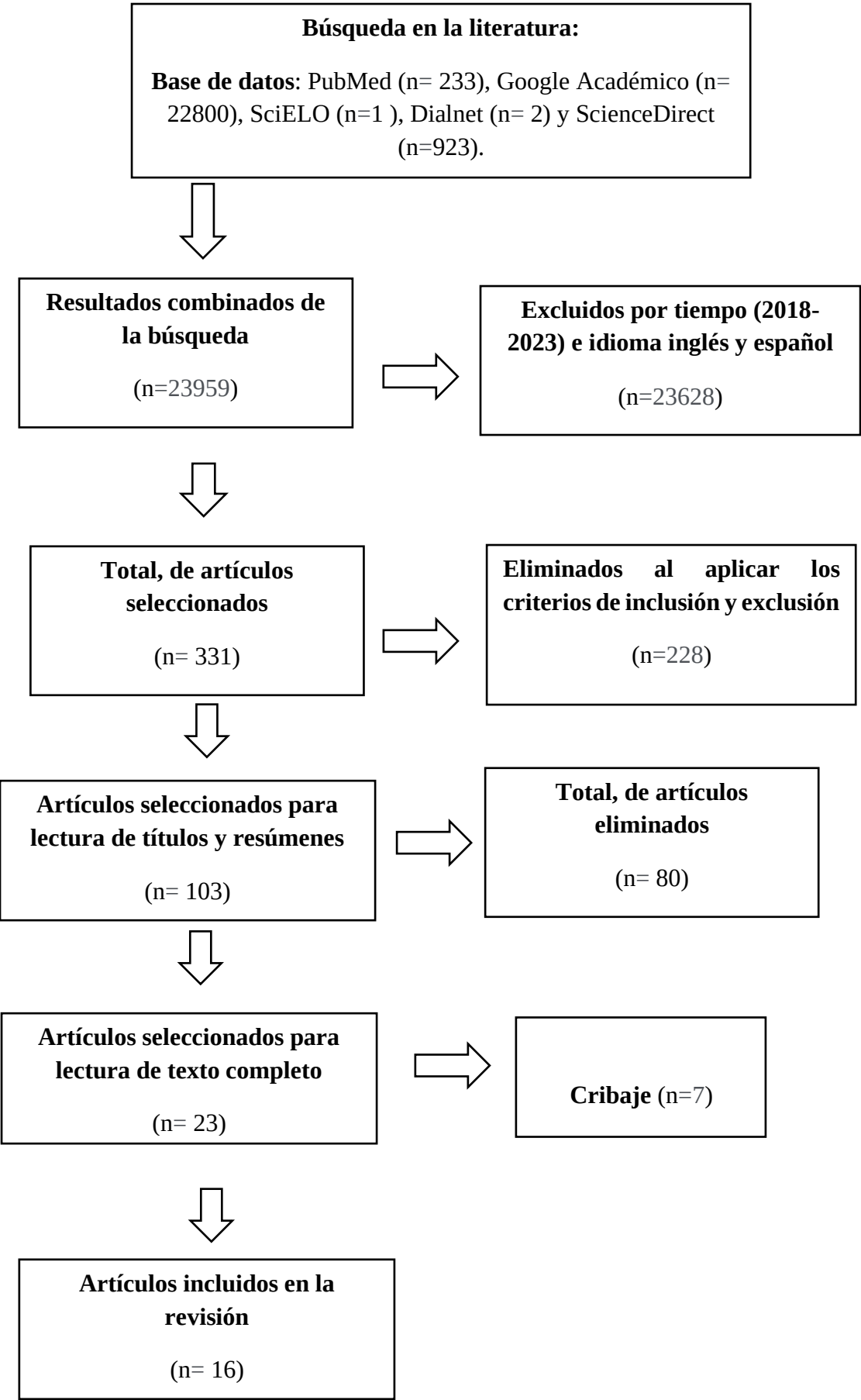
Tabla 1.		
Método de búsqueda.	Árbol de búsqueda	Total
Pubmed	((mother cells) AND (temporomandibular joint)) AND (benefits) (Osteoarthritis) (tissue engineering) Filters: Free full text, Reporte de casos, revisiones bibliográficas y ensayos clínicos.	15
Scielo	((células madre mesenquimales) AND (temporomandibular joint)) Filters: in the last 5 years	6
Google académico	((mother cells) AND (temporomandibular joint)) OR (Benefit) Filtres: Acceso libre, Reporte de casos, revisiones bibliográficas, Revisiones Sistemáticas y ensayos clínicos de los últimos 4 años.	71
Dialnet	((mother cells) AND (temporomandibular joint)) OR (Benefit) Filtres: Acceso libre, Reporte de casos, revisiones bibliográficas, Revisiones Sistemáticas y ensayos clínicos de los últimos 4 años.	1
Sciencedirect	((mother cells) AND (temporomandibular joint)) (tissue engineering) Filters: Review articles, Research articles, in the last 5 years	10
Total		103

Fuente: Elaboración propia, luego de la búsqueda inicial se aplicaron los filtros de idioma y temporalidad, así como los criterios de selección, para así obtener al final un total de 103 artículos a ser evaluados.

Aspectos éticos

Desde una perspectiva ética, el estudio de revisión literaria no implica ningún riesgo porque se basa únicamente en análisis de documentos, sin realizar tratamientos médicos ni experimentos en seres humanos. Por lo tanto, no se consideró necesario obtener un consentimiento informado.

Gráfico 1. Flujograma de Búsqueda en la literatura



Fuente: Elaboración Propia.

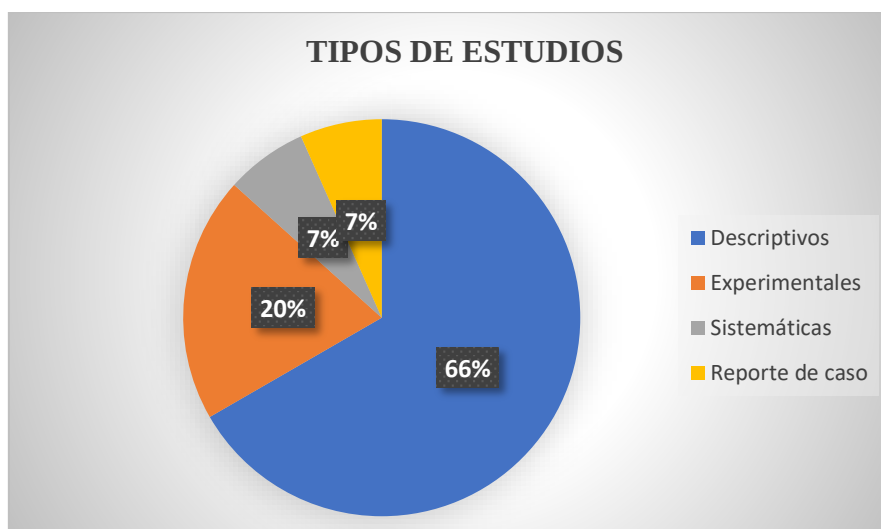
El diagrama de flujo muestra los resultados obtenidos de la búsqueda en bases de datos digitales, los cuales fueron seleccionados y organizados utilizando filtros basados en criterios para incluir o excluir información.

Para la selección de estudios de interés, se basó en los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Los estándares de inclusión considerados en este estudio abarcaron diversos tipos de investigaciones: ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), revisiones de literatura, reportes de casos, revisiones sistemáticas con y sin metaanálisis, así como artículos en inglés sobre el uso de células madre en la osteoartritis de la ATM. También se incluyeron artículos en español que trataran sobre células madre mesenquimales para la regeneración de enfermedades articulares degenerativas, todos publicados en los últimos cinco años. En contraste, se excluyeron libros, tesis, estudios epidemiológicos, cartas al editor, artículos sin acceso al texto completo o fuera del alcance de revistas indexadas.

En la búsqueda bibliográfica inicialmente se obtuvieron 23959 artículos de los cuales 233 pertenecen a Pubmed, 1 de Scielo, 22800 de Google académico, 2 de Dialnet y 923 de ScienceDirect.

Gráfico 2. Tipos de Estudios



Fuente: Elaboración propia.

Se describe en este pastel, los tipos de estudio, que pertenecen a los artículos científicos que respaldan la bibliografía del presente estudio.

Resultados

La ATM es la conexión entre la mandíbula y el hueso temporal del cráneo, permitiendo movimientos como abrir y cerrar la boca, además permite realizar desplazamiento de lateralidad y protrusión que son esenciales para funciones como masticar, tragar y hablar, esta articulación desempeña funciones cruciales en actividades esenciales para la vida, como masticar, tragar y hablar (3,7).

Cuando existen problemas en esta zona, se le conoce con la expresión trastorno temporomandibular, la cual se refiere a un conjunto variado de condiciones que afectan los músculos usados para masticar, la articulación que conecta la mandíbula con el cráneo, y otras estructuras relacionadas con esta área del cuerpo. Este conjunto de condiciones es reconocido como la principal causa de dolor en la región orofacial que no está asociado con problemas dentales (2,6,7)

Los problemas en la ATM pueden tener diversas causas y la etiología de estos trastornos temporomandibulares puede ser multifactorial, algunos de los factores que se han asociado con los problemas en la ATM incluyen: maloclusión dental, bruxismo, lesiones o traumas, estrés, artritis, problemas estructurales, factores genéticos e incluso está relacionado con los hábitos bucodentales deformantes como morderse las uñas o masticar goma de mascar de manera persistente (5,7,8).

Los trastornos temporomandibulares pueden categorizarse en diversas afecciones, que abarcan desde complicaciones en los músculos de la masticación, disfunciones en la ATM, la persistente restricción de movimientos mandibulares y problemas asociados con el crecimiento mandibular. Dentro de los desórdenes específicos de la ATM, se encuentran condiciones inflamatorias que son denominadas por la región lesionada, tales como inflamación de la cápsula articular, inflamación de la membrana sinovial, inflamación detrás del disco articular, y degeneración articular, respectivamente (9,10).

Dentro de los desafíos que pueden surgir en la ATM, como aquellos relacionados con el complejo cóndilo-disco, restricciones de movilidad, enfermedades degenerativas de la articulación y problemas congénitos o relacionados con el desarrollo, la osteoartritis (OA) destaca como la afección más prevalente. Se estima que afecta aproximadamente del 8% al 16% de la población general y puede manifestarse en una o ambas articulaciones (9,10).

La osteoartritis es un cuadro crónico y degenerativa progresiva que puede involucrar el desgaste del cartílago en la articulación y afectar los tejidos circundantes, puede causar dolor en la mandíbula, crepitación, limitación en los movimientos mandibulares y en casos más avanzados, deformidades en la articulación. Las personas con osteoartritis de la ATM también pueden experimentar inflamación y malestar en la articulación afectada, cabe mencionar que puede ser resultado de diversos factores, incluidos el envejecimiento, el desgaste natural de la articulación, lesiones anteriores, maloclusión dental, factores genéticos y hormonales (3, 7, 9, 11).

El reconocimiento de la degeneración de la articulación temporomandibular debido a la osteoartritis se fundamenta principalmente en la evaluación de características clínicas, complementada con análisis radiográficos, con introducción reciente de tecnologías como las técnicas de imagen como la resonancia magnética y la tomografía computarizada, debido a que ha elevado la eficacia del diagnóstico. Aunque diagnosticar con precisión continúa siendo un desafío en términos de salud, por las limitaciones significativas y los considerables costos socioeconómicos (3, 6).

La elección de estrategias de tratamiento se adapta según la severidad del trastorno, dando preferencia inicialmente a enfoques más cautelosos. Se destacan alternativas no invasivas, como la orientación del paciente, el empleo de fármacos, terapias físicas, dispositivos interoclusales, rehabilitación protésica, así como intervenciones mínimamente invasivas, como arthrocentesis, inyecciones de ácido hialurónico, corticosteroides intraarticulares, plasma rico en plaquetas (PRP), terapia con oxígeno ozonizado y artroscopia. En casos graves, cuando los tratamientos conservadores resultan ineficaces, se torna necesario recurrir a intervenciones quirúrgicas más intrusivas y centradas en la articulación (7).

Desde este enfoque, la utilización de ingeniería tisular mediante células madre se posiciona como una estrategia prometedora en el ámbito de la terapia regenerativa. Las células mesenquimales son originadas principalmente de dos fuentes, a saber, células madre provenientes de embriones y células madre derivadas de adultos, que incluyen células mesenquimales, desempeñan un papel central en esta perspectiva innovadora (7,10).

En la actualidad, la literatura científica presenta escasos estudios que aborden el empleo de células mesenquimales para la regeneración de afecciones en la ATM. A pesar de esta limitación, se han realizado numerosos estudios exhaustivos sobre el uso de estas células en enfermedades degenerativas de la rodilla. La rodilla ha sido comparada con la articulación temporomandibular tanto en su funcionamiento como en su anatomía y las enfermedades relacionadas (9,10,12).

En la práctica clínica actual, la médula ósea se destaca como la principal fuente para la reparación del cartílago, siendo extensamente investigada, ya sea en su aplicación única o en combinación con andamios, a pesar de las limitaciones asociadas, como la morbilidad en el sitio de donación. Las células madre mesenquimales obtenidas del interior del hueso que han demostrado, mediante inyecciones continuas, la capacidad de rescatar la degradación del cartílago y la remodelación anormal del hueso subcondral. Este proceso conduce a mejoras notables en el volumen óseo, grosor y salud del cartílago, al mismo tiempo que se reduce la pérdida de glucosaminoglicanos. Además, se observa una promoción de la producción de matriz de cartílago, la activación protectora de los condrocitos, lo que conduce a una reducción en la muerte celular programada de los condrocitos en la matriz circundante (7,9,13).

Cabe mencionar que la combinación de inyecciones junto con la ingeniería tisular emerge como una solución avanzada para abordar de manera efectiva los trastornos severos de osteonecrosis en la ATM. Dado que ofrece una perspectiva alentadora para la reparación y regeneración de los componentes articulares en el contexto de la ATM (14,15).

Tabla 2. Recopilación de Ensayos clínicos con la intervención de células madre.

Artículo	Especie	Intervención	Procedimiento	Resultado
Osteoartritis articular temporomandibular: Tratamiento regenerativo por una célula madre que contiene medicamento de terapia avanzada (ATMP). Kohnke Robert, Marcus Oliver Ahlers, Moritz Alexander Birkelbach, Florian Ewald; 2021 (4)	Conejos	-Serum AB -Ácido Hialurónico -células estromales mesenquimales -Células estromales mesenquimales en ácido hialurónico	La terapia comenzó con una única inyección en la articulación, administrada de forma aleatoria a 28 conejos distribuidos en 4 grupos. Luego de transcurrir 4 semanas adicionales, los animales fueron sacrificados y se procedió a examinar histológicamente las articulaciones extraídas.	En los grupos que fueron tratados con células estromales, se notó que más tejido cartilaginoso se integraba en las áreas alrededor del defecto en el cartílago después de la inyección de células madre dentro de la articulación. Esto indica que existe un potencial considerablemente mayor para la regeneración en la osteoartritis de la ATM siendo una opción de tratamiento efectivo.
Delegue condicional de Ahrb2 en células madre mesenquimales atenúa defectos similares a la osteoartritis en la articulación temporomandibular. Suna J, Yana J, Lia J , Wanga W , Yua S , Zhanga H , Huangb	Ratones	Células madre mesenquimales óseas subcondral	Los ratones se cruzaron con ratones de flox Ahrb2 (receptor adrenérgico) para generar ratones carentes de expresión que hace referencia a una clase de receptores celulares que responden a las catecolaminas, los cuales están relacionados con los	Las células madre podrían atenuar cambios anormales inducidos por la erosión del cartílago articular de la ATM en ratones, lo que indica que Ahrb2 puede servir como un objetivo potencial para el tratamiento.

F, Niua L, Jiao K; 2020 (11)			procesos involucrados en la osteoartritis, se procedió a inyectar células madre mesenquimales óseas subcondral (MSC) los cuales expresan altos niveles de Adrb2.	
Identificación de células madre de fibrocartilago articular de la articulación humana con una capacidad fibrocara distinta. R. Bi, Q. Yin, J. Mei, K. Chen, X. Luo, Y. Fan, S. Zhu; 2020 (15)	-Células humanas en estudios in vitro -Modelo de defecto de cartílago condilar de ratas	-Células madre de fibrocartílago humano -Las células madre mesenquimales orofaciales humanas	El experimento comenzó con la asociación de las células progenitoras de fibrocartílago humano (hFCSC). Luego, se comparó su potencial con células madre mesenquimales orofaciales humanas (hOFMSC) en entornos de laboratorio y en modelos animales de defectos de cartílago condilar en ratas.	Las células madre de fibrocartílago humano exhibieron características típicas de células madre mesenquimales, con una capacidad de colandrogénica significativamente más fuerte en comparación con las células madre mesenquimales orofaciales humanas en ambos grupos de estudio.

Fuente: Elaboración propia.

Se detalla las especies que se han utilizado hasta el momento con todos los permisos de bioética en conjunto con la declaración de Helsinki, además, se detalla el tipo de intervención en la muestra o especie, con sus respectivos resultados, los cuales denotan positivismo en la eficacia de usar estos tipos de células madre para tratamientos de la osteoartritis de la ATM.

Discusión

En recientes investigaciones, se ha destacado que el uso de células madre emerge como un método útil para tratar este trastorno. Estas células, pueden ser obtenidas de diversas fuentes, como médula ósea, cordón umbilical, músculo, tejido adiposo, dermis, sangre periférica, hígado, pulpa dental y líquido sinovial de la articulación temporomandibular. Su capacidad para reparar tejidos, impulsar la regeneración y modular el sistema inmunitario se adapta según el grado de daño presente en la articulación (7).

Cabe mencionar que este enfoque terapéutico se ha destacado como una estrategia potencialmente promisorio para abordar la degeneración y daño tisular asociado con la osteonecrosis en esta articulación específica, sin embargo, Zhang menciona que existen múltiples consecuencias a largo plazo de manipulación de ciertas estructuras de la articulación de la ATM (3,16).

Estudios de Zulení mencionan que la versatilidad de la obtención de las células progenitoras, proporcionan una capacidad única para diferenciarse en diversos tipos celulares, incluyendo condrocitos y osteoblastos. Esto implica que estas células pueden contribuir a la regeneración tanto del cartílago como del hueso, componentes clave afectados en la osteonecrosis, incluso existen estudios como el de Boulos Rita que notifican que las células madre pueden desempeñar un papel crucial en la modulación del proceso inflamatorio asociado con la osteonecrosis, contribuyendo así a la reducción de la inflamación y la mejora del microambiente local en la ATM (1,2,7).

En la literatura científica, muchos autores como León Víctor, Gong de Shan y Gonzáles han expresado un interés prometedor para abordar la osteonecrosis de la ATM. Se han documentado estudios que respaldan la capacidad para reparar tejidos dañados, aliviar la inflamación y potencialmente mejorar la función articular en casos de osteonecrosis (6,15).

Long Suna explicó que el ácido hialurónico también parece ser un medio prometedor para mejorar la capacidad de diferenciación, lo que sería útil para obtener más opciones de tratamiento. Sin embargo, otros autores mencionan que existen varias limitaciones metodológicas y prácticas para la aplicación clínica (6,11).

Cachari en su revisión bibliográfica menciona que la optimización de las técnicas de obtención y aplicación de células madre, así como la comprensión más completa de los mecanismos específicos que gobiernan su función en la reparación tisular, son áreas críticas para la investigación futura, sin embargo, la mayoría de los autores detallan que la investigación es crucial para determinar su viabilidad clínica a largo plazo y su capacidad para aumentar el bienestar de los pacientes que sufren este trastorno (8).

Conclusión

La osteoartritis es una condición persistente y progresiva que daña al cartílago y los tejidos circundantes de la ATM, provocando dolor, crepitación, limitación en los movimientos mandibulares y en casos avanzados, deformidades articulares. Aunque se han desarrollado diversos enfoques de tratamiento, incluidos procedimientos no quirúrgicos y quirúrgicos, muchos de ellos tienen limitaciones en el estado de bienestar de manera permanente.

La ingeniería tisular mediante células madre, particularmente las células madre mesenquimales, se ha destacado como un enfoque prometedor para la recuperación de los tejidos afectados en la ATM. Estas células tienen la capacidad de rescatar la degradación

del cartílago y la remodelación anormal del hueso subcondral, lo que conduce a mejoras notables en la salud del cartílago y la promoción de la producción de matriz de cartílago.

La ATM desempeña funciones cruciales en actividades esenciales para la vida, como masticar, tragar y hablar. Sin embargo, cuando esta articulación se ve afectada, puede provocar un conjunto variado de condiciones musculoesqueléticas y neuromusculares conocidas como trastornos temporomandibulares, siendo la osteoartritis la afección más prevalente.

El empleo de células madre en el tratamiento de la osteoartritis de la Articulación Temporomandibular (ATM) ofrece una perspectiva prometedora en el ámbito de la terapia regenerativa. Aunque aún se necesita más investigación para comprender completamente la eficacia y seguridad de estas terapias, los estudios existentes sugieren que las células progenitoras, especialmente las que se encuentran en el interior del hueso, junto con técnicas de ingeniería de tejidos, podrían ofrecer una solución avanzada y prometedora para el tratamiento de la osteoartritis de la ATM. Esto abre nuevas puertas hacia tratamientos más efectivos y duraderos para mejorar el estilo de vida de los individuos con esta afección debilitante.

Cabe mencionar que se han identificado varios mecanismos de acción potenciales, incluida la diferenciación en células del cartílago, la modulación de la inflamación y la secreción de factores de crecimiento, no obstante, se requieren más investigaciones clínicas y preclínicas para evaluar adecuadamente la protección, eficacia y viabilidad en un periodo prolongado de las terapias con células progenitoras en pacientes con osteoartritis de la ATM.

Bibliografía:

1. Acri TM, Shin K, Seol D, Laird NZ, Song I, Geary SM, Chakka J, A J, Salem A. Tissue Engineering for the Temporomandibular Joint. *Journal Adv Health Mater.* 2019;8(2):1801236. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30556348/>
2. Fan Y, Cui C, Li P, Bi R, Lyu P, Li Y, Zhu S. Fibrocartilage Stem Cells in the Temporomandibular Joint: Insights From Animal and Human Studies. *Journal Front Cell Dev Biol.* 2021;9:665995. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987185/>
3. Zhao Y, Xie L. An update on mesenchymal stem cell-centered therapies in temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal Stem Cells International.* 2021: 2021: 6619527. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8035039/>
4. Köhnke R, Ahlers MO, Birkelbach MA, Ewald F, Krueger M, Fiedler I, Busse B, Heiland M, Vollkommer T, Gosau M, Smeets R, Rutkowski R. Temporomandibular joint osteoarthritis: Regenerative treatment by a stem cell containing advanced therapy medicinal product (atmp)—an in vivo animal trial. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(1):443. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22010443>

5. Gong S, Emperumal CP, Al-Eryani K, Enciso R. Regeneration of temporomandibular joint using in vitro human stem cells: A review. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*.2022;16:591-604.Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/term.3302>
6. León V, Ryan J, Noguera A, Solé P. Células madre mesenquimales como tratamiento para la regeneración de patologías articulares degenerativas. *Revisión Narrativa. Int J Inter Dent*. 2021;14(3):253–256. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452-55882021000300253.
7. Zuleni S, Wallacy W, H Neves, Rodriguez R, Souza R. Global Trends and Future Research Directions for Temporomandibular Disorders and Stem Cells. *J Funct Biomater*. 2023; 14(2):103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9965396/>
8. Chaci-ski M, Chaciska K, Turosz N, Kaminska M, Nowak Z, Sikora M, Chlubek D. Autologous Stem Cells Transplants in the Treatment of Temporomandibular Joints Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. 2022;11(17):2709. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36078117/>
9. Ogasawara N, Kano F, Hashimoto N, Mori H, Liu Y, Xia L, Sakamki T, Hibi H, Iwamoto T, Tanaka E, Yamamoto A. Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating experimental temporomandibular joint osteoarthritis. *J Osteoarthritis and Cartilage*.2020; 28(6):831-841. Disponible en: <https://www.oarsijournal.com/action/showPdf?pii=S1063-4584%2820%2930960-2>
10. Sánchez M, Becerra W. Osteoartritis (artrosis) de la articulación Temporomandibular. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*.2020; 80:540-553. Disponible en: <https://revistaotorrino-sochiorl.cl/index.php/orl/article/view/165/201>
11. Suna J, Yana J, Lia J , Wanga W , Yua S , Zhanga H , Huangb F, Niua L, Jiao K. Conditional deletion of Adrb2 in mesenchymal stem cells attenuates osteoarthritis-like defects in temporomandibular joint. *Bone*;133: 115229. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31926929/>
12. Aquino C. Aplicación de células madre en odontología regenerativa. *Rev*. 16 de abril. 2019; 58(274):94-95. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abril/abr-2019/abr19274a.pdf>
13. González R. Células madre en cirugía mínimamente invasiva de la articulación Temporomandibular. *Rev. Española de cirugía oral y maxilofacial*. 2022; 44(4):133-134. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8947060>
14. Charles L, Santana T, Pastore G. The efficacy of mesenchymal stem cells in regenerating structures associated with the temporomandibular joint: A systematic review. *Arch Oral Biol*.2021;125:105104. Disponible en:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003996921000674>
15. R B, Yin J, Mei J, Chen k, Luo k, Fan Z, Zhu S. Identification of human temporomandibular joint fibrocartilage stem cells with distinct chondrogenic capacity. *Osteoarthritis Cartilage*.2020;28(6): 842-852. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147536/>

16. H.R M, Ozdemir S, Guastaldi F. Stem cell-based therapies for temporomandibular joint osteoarthritis and regeneration of cartilage/osteochondral defects: A systematic review of preclinical experiments. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(9):1174-1185. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35597373/>