

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

**EFFECTIVIDAD DE LAS CÉLULAS MADRE APLICADO A
TRASTORNOS DE LA ARTICULACIÓN
TEMPOROMANDIBULAR. REVISIÓN DE LA LITERATURA
TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGA**

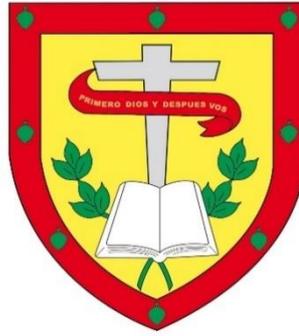
AUTOR: ANA GABRIELA LLIVISACA AUCAPIÑA

DIRECTOR: OD. ESP. MÓNICA PRISCILLA TELLO LARRIVA

AZOGUES - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON CÉLULAS MADRE
APLICADO A TRASTORNOS DE LA ARTICULACIÓN
TEMPOROMANDIBULAR. REVISIÓN DE LA LITERATURA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGA**

AUTOR: ANA GABRIELA LLIVISACA AUCAPIÑA

DIRECTOR: OD. ESP. MÓNICA PRISCILLA TELLO LARRIVA.

AZOGUES – ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Ana Gabriela Llivisaca Aucapiña portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105253264**.
Declaro ser el autor de la obra: **"Efectividad de las células madre aplicados a trastornos de la articulación temporomandibular"** **Revisión de la literatura**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **02 de junio de 2022**

F: .....

Ana Gabriela Llivisaca Aucapiña.

C.I. 0105253264

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

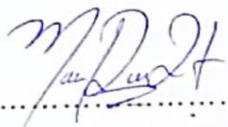
Od. Esp. Mónica Priscilla Tello Larriva

DOCENTE DE LA CARRERA DE ODONTOLOGÍA AZOGUES

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado **“Efectividad del tratamiento con células madre aplicado a trastornos de la articulación temporomandibular”**, realizado por LLivisaca Aucapiña Ana Gabriela, ha sido revisado y orientado durante su ejecución, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que está expedito para su sustentación.

Azogues, 02 de junio de 2022



.....
Tutor/a: Mónica Priscilla Tello Larriva

DEDICATORIA.

A mi Dios, por nunca soltarme de su mano, brindándome la sabiduría y la salud, con su amor infinito en cada momento de mi vida.

Dedicado a mis padres Manuel y Olguita, las personas que siempre creyeron en mí, por su amor y paciencia ante los retos que me presentaba la vida, siempre demostrándome, que con esfuerzo y sacrificio al final, siempre se obtiene una dulce recompensa.

A mis hermanos Alexandra y Carlos, por ser ese apoyo incondicional y el mejor regalo que Dios me pudo enviar, por ser siempre un ejemplo a seguir y sobre todo por su paciencia y amor, pues sin ellos no hubiera alcanzado esta meta soñada.

EPÍGRAFE.

“La educación es el arma más poderosa que
puedes usar para cambiar el mundo”

Nelson Mandela.

“Nunca desistas de un sueño, sólo trata de ver
las señales que te llevan a él.”

Paulo Coelho.

AGRADECIMIENTOS:

A mi tía Lucy y abuelitos, que gracias a sus consejos y oraciones hoy puedo alcanzar este sueño.

Mi más sincero agradecimiento a todos los docentes de la Facultad de Odontología quienes me impartieron su conocimiento a lo largo de mi carrera.

En especial a la Dra. Priscilla Tello, tutora de especialidad y a la Dra. Cristina Crespo, como tutora metodológica, por brindarme su tiempo, en su arduo trabajo como docente.

TITULO

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON CÉLULAS MADRE APLICADO A TRASTORNOS DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

RESUMEN

La aplicación de las células madre en la articulación temporomandibular, ofrece un tratamiento novedoso en la práctica clínica odontológica, en especial a aquellos trastornos que padecen de enfermedades degenerativas acompañadas de dolor, reabsorción condilar e inflamación; es decir, estas células tienen capacidad regenerativa que ayuda a la reparación del cartílago condilar y detiene la degradación del hueso con efectos antiinflamatorios. **OBJETIVO:** Analizar la eficacia de las células madre en los trastornos temporomandibulares, estableciendo una caracterización del tipo de células adecuadas para los trastornos de la articulación temporomandibular. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizó una revisión bibliográfica, la búsqueda se efectuó en la base de datos digitales como: Pubmed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, SciELO, Elsevier y Taylor & Francis, donde se establecieron los criterios de inclusión y exclusión, seleccionando 40 artículos pertinentes al tema, con un máximo de antigüedad de 6 años. **RESULTADOS:** La aplicación de las células madre promueven la calidad ósea de la eminencia subcondral y reduce la degeneración cartilaginosa, produciendo efectos antiinflamatorios; así como también, las células madre obtenidas de la médula ósea son de mayor aplicación en trastornos o enfermedades degenerativas que presenten dolor. **CONCLUSIONES:** La eficacia del uso de células madre en trastornos temporomandibulares mejora y detiene la destrucción ósea y cartilaginosa de la articulación; sin embargo, se requiere de más estudios en humanos para validar la información presentada.

Palabras clave: Articulación temporomandibular, células madre, células madre adultas, ingeniería tisular.

Abstract

LLIVISACA AUCAPIÑA ANA GABRIELA

The application of stem cells in the temporomandibular joint offers a novel treatment in dental clinical practice, especially for those disorders that suffer from degenerative diseases accompanied by pain, condylar resorption and inflammation. These cells have a regenerative capacity that helps repair condylar cartilage and stops bone degradation with anti-inflammatory effects. Objective: To analyze the efficacy of stem cells in temporomandibular disorders, establishing a characterization of the type of cells suitable for temporomandibular joint disorders. Materials and methods: A literature review was conducted, and the search was performed in digital databases such as Pubmed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, scielo, Elsevier, and Taylor & Francis, where the inclusion and exclusion criteria were established, selecting 40 articles relevant to the topic, with a maximum age of 6 years. Results: The application of stem cells promotes bone quality of the subchondral eminence and reduces cartilage degeneration, producing anti-inflammatory effects. Stem cells obtained from bone marrow are more excellent application in degenerative disorders or diseases that present pain. Conclusions: The efficacy of stem cells in temporomandibular disorders improves and stops bone and cartilage destruction of the joint; however, further studies in humans are required to validate the information presented.

Keywords: temporomandibular joint, stem cells, adult stem cells, tissue engineering.

ÍNDICE

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. METODOLOGIA.....	12
2.1. Criterios de inclusión:.....	12
2.2. Criterios de exclusión:.....	12
3. ANTECEDENTES	14
4. ESTADO DEL ARTE:.....	16
4.1. Articulación Temporomandibular.....	16
4.2. Histología.....	16
4.3. Trastornos de la articulación temporomandibular.....	17
4.4. Clasificación de los trastornos.....	18
4.5. Tratamiento para trastornos de la articulación temporomandibular.....	24
4.5.1 Tratamientos no Invasivos:.....	24
4.5.2 Tratamientos medianamente invasivos:.....	24
4.5.3 Tratamiento Invasivo:.....	24
4.6. Métodos utilizados para reconstruir la ATM.....	25
4.7. Células madre.....	25
4.7.1 Clasificación de las células madre.....	25
4.8. Estrategias en la ingeniería de tejidos.....	26
4.9. Células madre utilizadas en la articulación temporomandibular.....	26
4.10. Criterios para definir, identificar y aislar las células madre mesenquimales, fácilmente en In vitro.....	27
4.11. Proceso de obtención de células madre.....	28
4.12. Inoculación de células en la ATM.....	28
5. RESULTADOS:.....	30
6. DISCUSIÓN	34
7. CONCLUSIONES:.....	36
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
9. GLOSARIO	42
10. ANEXOS.....	43

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos temporomandibulares son un problema de salud pública debido a que se presentan como afecciones de los músculos y las articulaciones, que pueden estar afectados por el desplazamiento de disco articular o ser causados por enfermedades degenerativas de las articulaciones; además, puede afectar a personas jóvenes y adultas que acuden a consulta odontológica con un dolor crónico de origen no dental, inclusive acuden cuando el tratamiento farmacológico ha fallado y la medicación ya no es tan efectiva; es decir, existe alteraciones en las estructuras óseas o membrana sinovial de la articulación temporomandibular (ATM), produciendo y secretando citocinas inflamatorias en el líquido sinovial, lo que promueve el proceso degenerativo y doloroso, que varía en gran medida para cada paciente. La prevalencia de este trastorno oscila de 40-70% en la población general, siendo la causa principal del dolor crónico en el área orofacial y un 33% reporta al menos un síntoma (1),(2).

A partir de los años 50 se ha implementado numerosos estudios para trastornos temporomandibulares, que inicia desde analgésicos, fisioterapias y el uso de férulas; además de tratamientos conservadores, como la aplicación de las células madre, que no son más que células especiales, capaces de regenerar a otra célula del cuerpo y reemplazar a aquella que se perdió por alguna enfermedad degenerativa, como: la osteoartritis o traumatismos que no son corregidos a tiempo; es decir, estas células tienen capacidad de diferenciación y autorrenovación, es importante conocer el origen de estas células, ya que cada una de ellas tienen una característica especial con cierto beneficio para cualquier aplicación o estudio a realizar (2),(3).

El uso de estas células puede ser aplicados para mejorar la función de la ATM, previo a un replazo quirúrgico del cóndilo mandibular, que en ciertas ocasiones puede causar rechazo inmunitario, dislocación, infección, morbilidad en el sitio del donante y la posible transmisión de patógenos (4). El tratamiento con células madre debe ser aplicado de manera directa, al sitio afectado que se desee reparar; sin embargo, las células en ocasiones necesitan de un andamio como medio de transporte para poder desarrollarse de manera adecuada y sostener a las células que necesitan realizar su función (5),(6).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), menciona que la extracción de las células madre, deberá respetar diversos principios que radica desde el consentimiento de quien dona; así como también, quien lo recibe ya sea células, tejidos y órganos (7). En el Ecuador, según el Ministerio de Salud Pública (MSP) existe bancos de células madre gratuitos para diferentes tipos de tratamientos en la medicina regenerativa; sin embargo, en el campo de la odontología se encuentra un banco de células que se dedica solo a la recolección de células madre de origen dental, siendo esto motivo de la escasez de

datos específicos que indiquen la aplicación y el estudio de las células madre en la ATM (8).

Finalmente, el objetivo de la presente investigación es analizar la eficacia de las células madre aplicada a los trastornos temporomandibulares, mediante la recopilación de artículos científicos, que revelen la funcionalidad de dichas células, aportando de esta manera, al desarrollo de investigaciones y ensayos clínicos que cuenten con la suficiente evidencia científica en humanos, acerca de la alternativa presentada; adicionalmente, se fomentará el interés para la elaboración de nuevas investigaciones que estén orientados a mejorar la calidad de vida del paciente.

2. METODOLOGIA.

Se realizó una revisión bibliográfica del tema: Efectividad del tratamiento con células madre aplicado a trastornos de la articulación temporomandibular, la búsqueda se efectuó en las bases: Pubmed, Scopus, Web of Science, Google Scholar SciELO, Elsevier y Taylor & Francis, sin restricción del idioma. Las palabras claves según los descriptores en ciencias de la Salud (DeCs) fueron los siguientes: células madre, células madre mesenquimales, células madre adultas, articulación temporomandibular e ingeniería tisular y los Medical Subjects Headings (MeSH) que se utilizaron: Stem cells; Mesenchymal stem cells; Article temporomandibular, además se utilizó operadores booleanos AND y OR para mejorar la estrategia de búsqueda

2.1. Criterios de inclusión:

Los artículos científicos fueron incluidos si cumplían los siguientes requisitos:

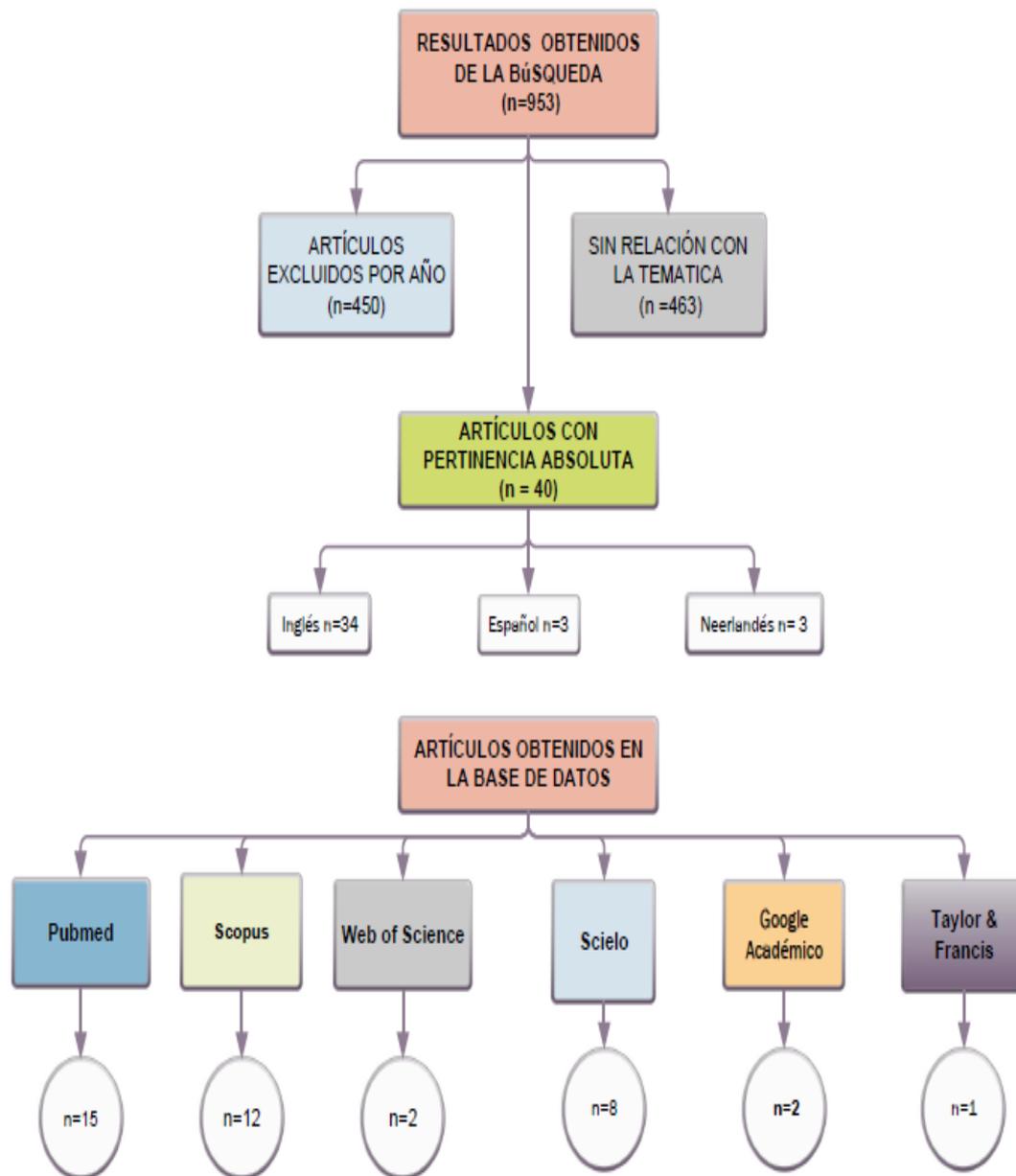
- Rango de tiempo desde 2017- 2022.
- Sin restricción del idioma.
- Fuentes de Investigación como revisiones de literatura bajo ciertas consideraciones en cuanto a su metodología, revisiones sistemáticas, reportes de casos clínicos en humanos y estudios experimentales en animales, ensayos clínicos, metaanálisis.
- Afinidad con la temática de células madre, células madre mesenquimales, ingeniería tisular de diferenciación y regeneración aplicados en odontología y articulación temporomandibular.

2.2. Criterios de exclusión:

- Artículos cuya aplicación de las células madre lo hacían para articulaciones en general, no siendo específicas para ATM.

De acuerdo con las palabras clave ya mencionadas, la búsqueda inicial determinó 953 artículos afines, considerando el año de publicación quedaron 450 y posteriormente se considera el tema específico de la investigación quedando 463 artículos, descartando tesis y documentos de repositorios universitarios, finalmente se seleccionaron 40 artículos científicos de los cuales 36 fueron en el idioma inglés, 1 en español y 3 en neerlandés.

Figura 1. Diagrama de flujo que muestra el proceso metodológico empleado.



3. ANTECEDENTES

El desarrollo de nuevos tratamientos temporomandibulares en los últimos años ha sido un gran desafío para la odontología, que hasta hace décadas pasaba a ser solo un tratamiento que ocupaba escasa o nula importancia; es así como, en 1934 se inició los primeros estudios científicos, sobre alteraciones y trastornos temporomandibulares e indicaba que la primera causa era el estado oclusal que influía en la función de los músculos masticatorios, años más tarde, en 1970, mencionaban que estos trastornos solían presentarse por oclusión, estrés emocional y problemas intracapsulares; sin embargo, los profesionales odontológicos realizan más estudios y aceptan el concepto de la medicina basada en la evidencia, mediante estudios experimentales en animales, mejorando la calidad de vida de los pacientes con problemas de la articulación temporomandibular (3).

En 1998, James Thomson(4), inició sus primeros estudios aislando y cultivando células procedentes de embriones humanos, considerando a la célula madre con capacidad regenerativa; sin embargo, Candrl et.al.(24) en el 2011 en su estudio histopatológico de la ATM, evaluó la inyección de las células madre en un modelo de conejo; concluyendo, que esta aplicación no presenta ninguna evolución en la estructura de la ATM, en especial en aquellos modelos que presentaban una condición de enfermedad degenerativa, como la artritis que fue inducida en este estudio.

Emededin et.al. (23) en el 2012, dan a conocer mediante su estudio, el injerto de células madre autólogas derivadas de la médula ósea, realizado en pacientes que presentan osteoartritis de la rodilla, dando como resultado la reducción del dolor, mejorando así la función del área tratada; lo cual, se acepta la idea del uso de las células madre en humanos, como una opción prometedora para todos los pacientes con problemas articulares osteoartíticos. Por tal motivo Riu. et.al (23) en el 2018, en su estudio clínico, evaluó la aplicación directa de células madre de la médula ósea, en un paciente osteoartítico, con un tiempo de estudio de 2 años, concluyó que la inyección intraarticular mejora los resultados clínicos; sin embargo, la resonancia magnética confirma que no existe regeneración del cartílago.

Lalu et.al (38) en el 2012, demuestra que la aplicación de las células madre poseen un potencial en la regeneración de estructuras óseas y cartilaginosas en pacientes que sufren la reabsorción condilar. Por el contrario, la regeneración del cartílago condilar, según Hayashi y col. (37) en el 2014, demostró en su estudio con animales que la extirpación del disco articular, al aplicar células madre no logra regenerar el cóndilo, por

lo que concluye, que la presencia del disco es necesaria para la regeneración condilar, siendo de vital importancia para su activación perióstica.

Zaki A et.al. (24) en el 2017, evaluó la inyección intraarticular de las células madre mesenquimales en modelos de conejos con artritis inducida, encontró que esta aplicación, puede reducir los defectos del cartílago, sin efectos adversos. De igual forma, Acri T (10) en el 2018, expone que la ingeniería de tejidos ofrece nuevos tratamientos para los trastornos temporomandibulares (TTM) que afecta principalmente a la función masticatoria y el habla, reduciendo la calidad de vida del paciente; lo cual ratifica que se puede reducir el uso de dispositivos y brindarles a los cirujanos herramientas para regenerar por completo las estructuras dañadas de la ATM.

Hyunjeong K et.al (18) 2019, manifiesta que los trastornos temporomandibulares están asociados a enfermedades degenerativas como la osteoartritis (OA) que posee como característica principal la inflamación crónica y daño de las estructuras articulares; por consiguiente, en su estudio se aplica el uso de las células madre obtenidas del cordón umbilical, demostrando que con una aplicación mediana de estas células, muestra un efecto protector del cartílago prominente y regeneración del cartílago; a su vez, se produce un aumento de los factores de crecimiento y citocinas antiinflamatorias con la reducción de citocinas proinflamatorias.

En el 2020, realizaron un estudio, donde se demuestran que la aplicación de la fotobiomodulación y la aplicación de las células madre ya sea sola o en combinación, generan nuevas células que reemplazan a aquellas que se perdieron en el disco de la articulación temporomandibular; al mismo tiempo, revela que pueden inducirse a fenotipos fibroblásticos y condrogénicos, siendo un tratamiento alternativo para aquellos pacientes que presentan trastornos degenerativos de la ATM (15).

Liu W. et.al (41) en su estudio in vitro con lesiones graves del cartílago, analiza si es factible el uso de rapamicina, en la condrogénesis de las células madre mesenquimales derivadas del sinovio (CMMS) en condiciones inflamatorias; concluyendo que, no solo mejora la condrogénesis, a la vez puede inducir la autofagia eliminando la inflamación, con la posterior regeneración, lo que representa un nuevo tratamiento en los trastornos temporomandibulares.

4. ESTADO DEL ARTE

4.1. Articulación Temporomandibular

La articulación temporomandibular es aquella estructura de la cavidad bucal que forma parte del sistema masticatorio, conformada por tres estructuras de superior a inferior como: el cóndilo mandibular, disco articular, eminencia articular y la fosa glenoidea; que en conjunto con otras estructuras como: ligamentos y músculos, ayudan a la función masticatoria, deglución y fonación; permitiendo movimientos de lateralidad, retrusión, protrusión, apertura y cierre (3), (4), (9).

El disco articular esta unido por un ligamento articular que se divide en 2 cavidades una superior limitada por la fosa mandibular y la superficie superior del disco; de igual forma, se encuentra la cavidad inferior limitada por el cóndilo y la superficie inferior del disco; así mismo, las superficies internas están cubiertas por células endoteliales que están en constante formación de líquido sinovial, que además de aportar diferentes necesidades metabólicas, también actúa como lubricante de las estructuras que lo rodean; sin embargo, la principal fuente de nutrición pasa por el tejido retro discal de la arteria maxilar (3),(9),(10).

El cartílago mandibular consta de cuatro capas que son:

1. Capa superficial fibrosa que cubre la articulación.
2. Capa de células polimórficas que tiene potencia de diferenciación hacia osteoblastos, condrocitos y adipocitos.
3. Capa de cartílago hialino.
4. Capa de células hipertróficas que inicia la osificación endocondral; así mismo, esta estructura es importante para el mantenimiento de la estructura y función condilar frente al estrés mecánico (12).

4.2. Histología

La histología de las superficies articulares del cóndilo y fosa glenoidea, está constituido por capas articulares y tejido conjuntivo fibroso denso, contiene fibras de colágeno que son capaces de soportar fuerzas de movimientos, que hace que sea menos propenso a roturas; sin embargo, tiene una capacidad de autoreparación (13).

El grosor de fibrocartílago en humanos puede alcanzar 0.48 mm como máximo y está sujeto a variaciones que puede estar provocadas por la edad y las condiciones funcionales; si bien, todas las articulaciones sinoviales están cubiertas por cartílago hialino, en el caso de la ATM, es una superficie articular que contiene colágeno tipo I en

un mayor porcentaje, mientras el colágeno tipo II esta mínimamente presente, como se lo demuestra a continuación en la tabla 1 (13).

Tabla 1. *Compartimientos celulares de la Articulación temporomandibular. (13).*

Estructura	Células	Matriz de colágeno
Disco	Fibroblastos, fibrocondrocitos, fibrocitos.	Colágeno tipo I
Recubrimiento de tejidos fibrosos	Fibroblastos.	Colágeno tipo I
Capa proliferativa	Células mesenquimales indiferenciada	Colágeno tipo I
Capa Madura e Hipertrófica	Condrocitos	Colágeno tipo II
Hueso	Osteoblastos, Osteoclastos, Osteocitos	Colágeno tipo I

4.3. Trastornos de la articulación temporomandibular.

Los trastornos temporomandibulares es un conjunto de alteraciones músculo esqueléticas y neuromusculares que afectan al sistema masticatorio, comprometiendo un sin número de estructuras que pueden presentarse con dolor agudo o crónico, durante las actividades orales como: la masticación y el habla; por tal razón, la calidad de vida de estos pacientes se ve afectada, recurriendo al especialista para calmar su dolor (13).

La etiología de este trastorno, manifiesta que está asociado con el género, para función, maloclusión, trauma, inflamación y factores psicológicos; no obstante, para obtener un diagnóstico verdadero se puede incluir el análisis de una tomografía computarizada o resonancia magnética en los casos de desplazamiento de disco o enfermedad articular (3), (4), (10).

Los síntomas característicos de este trastorno son: dolor en el área de la articulación temporomandibular ya sea intraarticular, que se localiza dentro de la articulación y extraarticular, que involucra a los músculos que lo rodean. En ocasiones incluyen estallido, rechinar y bloqueo de la articulación; además, puede resultar

comprometida la función articular y la reducción en la apertura de la boca a menos de 20 mm; de igual manera, estos trastornos temporomandibulares pueden relacionarse con la dislocación del disco, osteoartritis, enfermedades degenerativas de las articulaciones, traumatismos, estrés emocional, inestabilidad ortopédica y dolor muscular; sin embargo, los síntomas más comunes son los trastornos del disco, dolor articular, inestabilidad ortopédica y enfermedad degenerativa articular (3),(4),(5),(10),(11).

4.4. Clasificación de los trastornos.

Estos trastornos se pueden clasificar en:

Trastornos de los músculos masticatorios: Se manifiesta como problemas agudos, que se describen como un dolor asociado a las actividades funcionales como: la masticación, la deglución y el habla, una vez identificados y tratados vuelven a su función normal; si este problema no es tratado de manera adecuada puede evolucionar hacia un trastorno miálgico crónico (3).

Existen diferentes tipos de trastornos de los músculos masticatorios como:

- **Cocontracción protectora o fijación muscular:** Se define como una respuesta del sistema nervioso central (SNC) hacia la lesión, cuando se produce la cocontracción protectora, el sistema nervioso central aumenta la actividad del músculo antagonista.

Las causas pueden darse por un cambio oclusal, como la introducción de una corona mal ajustada; también puede ser ocasionado por la apertura excesiva de la boca, después de una intervención odontológica; además, puede ser causado por un estímulo doloroso profundo y por el aumento del estrés emocional.

- **Dolor muscular local:** es un trastorno doloroso miógeno primario no inflamatorio, que puede estar causado por la cocontracción prolongada, dolor muscular profundo, traumatismos tisulares local o aumento de los niveles de estrés emocional.
- **Dolor miofascial (Puntos de gatillo):** Es un trastorno doloroso muscular regional, que se caracteriza por áreas locales hipersensibles de tejido muscular, como el dolor en el músculo masetero temporal, que se extiende más allá del sitio de palpación, pero dentro de los límites de los músculos, que puede aparecer periódicamente, lo cual constituye un trastorno muscular agudo, el efecto común es el dolor referido que a menudo se presenta como una cefalea tensional.

- **Mioespasmo:** es una contracción muscular tónica involuntaria, que es inducida por el SNC, puede presentarse como un calambre muscular; usualmente el dolor muscular no es muy habitual, su característica clínica se puede presentar con una limitación en la movilidad mandibular, que depende de los músculos afectados y puede existir una tensión muscular generalizada.
- **Mialgia de mediación central:** Son trastornos miálgicos regionales, se caracteriza por el dolor muscular crónico, caracterizado por efectos que se originan en el SNC y se perciben a nivel periférico en los tejidos musculares, como el masetero o temporal; la mialgia crónica se produce; a partir, de un foco nociceptivo localizado en el tejido muscular, una de las características clínicas principales, es la presencia de dolor muscular, molesto y constante; sin embargo, el dolor puede persistir en reposo y puede aumentar con la función masticatoria (3),(5).

Trastorno de articulación temporomandibular: Estos trastornos se asocian a una alteración de la función complejo cóndilo – disco.

Se subdividen en tres grupos como:

- ✓ Alteraciones del complejo cóndilo - disco,
- ✓ Incompatibilidad estructural de las superficies articulares
- ✓ Trastornos inflamatorios de la articulación.
- **ALTERACIONES DEL COMPLEJO CÓNDILO – DISCO:**

Se produce una alteración en la función de la rotación normal del disco sobre el cóndilo, esta pérdida de movimientos, se produce cuando hay alargamiento de los ligamentos colaterales discales y de la lámina retrodiscal inferior, en este tipo de trastorno también se produce el adelgazamiento del borde posterior del disco, la causa más frecuente, está asociado a traumatismos como: macrotraumatismos, que se presenta como un golpe en la mandíbula y microtraumatismos, asociados a la hiperactividad muscular crónica o inestabilidad ortopédica (3).

Las alteraciones del complejo cóndilo disco son:

- ✓ Desplazamiento discal
- ✓ Luxación discal con reducción
- ✓ Luxación discal sin reducción.

Desplazamiento discal: Es una distensión de la lámina retrodiscal inferior y el ligamento colateral discal; el disco adopta una posición más anterior, que se da por la acción del músculo pterigoideo lateral superior y el movimiento anormal del cóndilo y disco se asocia a un clic, durante la apertura y el cierre.

Luxación discal con reducción: Se origina cuando el disco y el cóndilo no están articulados y los pacientes pueden manipular la mandíbula; de modo que, el cóndilo vuelve a su sitio sobre el borde posterior del disco.

Luxación discal sin reducción: Se produce cuando el ligamento se alarga y pierde la elasticidad de la lámina retrodiscal superior, la recolocación del disco resulta más difícil; es decir, la mandíbula queda bloqueada en el cierre, por lo que los pacientes que padecen este trastorno, no pueden realizar una apertura normal, que en ocasiones puede cursar con o sin dolor (3)

- **INCOMPATIBILIDAD ESTRUCTURAL DE LAS SUPERFICIES ARTICULARES**

Estas alteraciones pueden causar problemas discales y las superficies que son normalmente lisas y deslizantes, pueden ser alteradas de tal forma que el roce y la adherencia inhiben la función articular. La causa principal son los macrotraumatismos y traumatismos causantes de la hemartrosis que pueden causar incompatibilidad estructural (3).

Existen cuatro tipos de incompatibilidad estructural que son:

- ✓ Alteración morfológica
- ✓ Adherencias / adhesiones
- ✓ Subluxación
- ✓ Luxación espontánea.

Alteración morfológica: Son cambios en la forma de las superficies articulares, estas alteraciones se pueden producir en el cóndilo, la fosa o el disco, que resulta como un aplanamiento de estas estructuras, a su vez, puede existir una protuberancia ósea en el cóndilo y en el disco se produce un adelgazamiento de los bordes, lo que conlleva a perforaciones (3).

Adherencias / adhesiones: Una adherencia ocurre cuando las superficies articulares quedan pegadas entre el cóndilo y el disco, o el disco y la fosa, que se manifiesta por una carga estática prolongada de las estructuras articulares; a su vez, se origina por una pérdida de lubricación y para eliminar esta

adherencia se aplica una fuerza suficiente durante el movimiento de la articulación (3).

La adhesión es consecuencia de una adherencia prolongada y permanente, se produce por el desarrollo de tejido conjuntivo fibroso, localizado entre las superficies articulares de la fosa, cóndilo y el disco de los tejidos circundantes, esta adhesión es ocasionado por hemartrosis, macrotraumatismos o una intervención quirúrgica (3).

Subluxación: Es un movimiento brusco del cóndilo hacia delante, durante la fase final de la apertura de la boca, se produce sin antecedentes patológicos, la articulación temporomandibular se manifiesta con una pendiente corta e inclinada en la eminencia articular, seguida de una pendiente más larga y que con frecuencia es más alta que la cresta, produciendo así la subluxación; a menudo los pacientes presentan un historial de bloqueo de la mandíbula en una posición de boca abierta y mencionan que la mandíbula se le sale, cuando realiza la apertura excesiva de la boca, sin poderse cerrar sin una automaniobra (3),(4).

Luxación: Es una alteración que se conoce como bloqueo abierto, debido a que no se puede cerrar la boca, la articulación se fija en posición abierta, impidiendo toda traslación, se presenta en las articulaciones que tienen características anatómicas que producen subluxación (3).

- **TRASTORNOS INFLAMATORIOS DE LA ATM**

Son trastornos articulares inflamatorios de tejidos, que constituyen la estructura articular. Se clasifican en retrodiscitis, sinovitis, capsulitis, artritis.

Retrodiscitis: Es la inflamación de los tejidos retrodiscales, caracterizado por un dolor sordo y constante, que se acrecienta al apretar los dientes; en ocasiones, la inflamación, puede desplazar al cóndilo hacia adelante y abajo, por la pendiente posterior de la eminencia articular, causando maloclusión aguda, clínicamente se observa como un desengranaje de los dientes posteriores ipsilaterales y un contacto intenso de los caninos (3), (4).

Sinovitis: Se produce cuando los tejidos sinoviales que cubren la articulación se inflaman, caracterizados por un dolor intracapsular que se intensifica con el movimiento articular.

Artritis: Dentro de este trastorno el más frecuente es la osteoartritis, que se denomina como una enfermedad articular degenerativa, que causa una degeneración progresiva del cartílago, la remodelación ósea anormal y el dolor crónico, la etiología es muy diversa y compleja; sin embargo, el estrés mecánico inducido por la maloclusión excesiva, afecta a la osteoartritis (3).

La osteoartritis es dolorosa y los síntomas se acentúan con los movimientos mandibulares, también se presentan con crepitación, como ruidos de crujido articular; es decir, la osteoartritis puede aparecer en cualquier momento que la articulación sufra una sobrecarga.

En la osteoartritis los condrocitos activados aumentan la producción de enzimas catabólicas que degradan el cartílago, citocinas proinflamatorias, inductores de estrés oxidativo y activadores de osteoclastos como la metaloproteinasa de matriz- 13, la interleucina- 1B, estos factores promueven la degradación de la matriz del cartílago, la apoptosis y necrosis de los condrocitos y la reabsorción anormal del hueso subcondral, que tiene como resultado el daño articular y el deterioro funcional (1),(3),(12).

Capsulitis: Es la inflamación del ligamento capsular, clínicamente se manifiesta por el dolor a la palpación en el lado lateral del cóndilo, cuando está en posición estática, el dolor puede progresar (3).

Hipomovilidad mandibular crónica: Se presenta como una limitación de la mandíbula indolora y de larga evolución, se manifiesta con dolor cuando se aplica una fuerza, por intentar una apertura más allá de la limitación existente.

El trastorno se puede clasificar en anquilosis, contractura muscular y choque coronoideo

- Anquilosis: Son superficies intracapsulares, que desarrollan adherencias fibrosas en la articulación e impiden movimientos normales como la traslación; en ocasiones, se puede producir anquilosis ósea, en la que el cóndilo se une a la fosa, generalmente cuando un paciente presenta anquilosis, se manifiesta inicialmente con signos y síntomas similares a un bloqueo cerrado debido al desplazamiento del disco, a causa principal de la anquilosis son los macrotraumatismos, que en ocasiones pueden producir hemartrosis dentro de la articulación, constituyendo una matriz para el desarrollo de una fibrosis; así también, las intervenciones quirúrgicas producen alteraciones fibrosas en el ligamento capsular, que limita el movimiento mandibular. Por otro lado la anquilosis ósea, se asocia a una infección previa; sin embargo, su tratamiento

estándar para la anquilosis es la liberación quirúrgica o las opciones mínimamente invasivas como la artrocentesis (3), (4),(5).

- **Contractura muscular:** es el acortamiento clínico de la longitud de un músculo en reposo, sin interferir en su capacidad de contraerse.
- **Choque coronóideo:** Se produce con la apertura de la boca, la apófisis coronoides se desplaza hacia adelante y hacia abajo, entre la apófisis coronoides y superficie posterior externa del maxilar, los traumatismos o infecciones en la zona pueden dar lugar a adherencias fibrosas. En ocasiones, se presenta un alargamiento de la apófisis coronoides lo que puede impedir el movimiento (3), (4), (5).

Trastornos del crecimiento: Son aquellos que pueden afectar a los huesos o músculos.

Los trastornos del crecimiento de los huesos más frecuentes son:

- **Agenesia:** sin crecimiento.
- **Hipoplasia:** crecimiento insuficiente.
- **Hiperplasia:** crecimiento excesivo.
- **Neoplasia:** crecimiento destructivo incontrolado (4).

Las alteraciones de los músculos son:

- **Hipotrofia:** músculo debilitado.
- **Hipertrofia:** aumento de tamaño y la fuerza del músculo.
- **Neoplasia:** crecimiento destructivo incontrolado.

Los trastornos del crecimiento suelen presentarse por alteraciones del desarrollo, asociados a traumatismos y factores genéticos, siendo su desarrollo lento que a través del tiempo da lugar a una maloclusión, no siempre existe la presencia del dolor debido a que el paciente a menudo presenta cambios funcionales, que se van a adaptar al crecimiento alterado; así mismo, se puede observar una asimetría clínica que se asocia con la interrupción del crecimiento y desarrollo; sin embargo, para identificar cualquier alteración ósea se debe utilizar radiografías de la ATM (3),(4).

4.5. Tratamiento para trastornos de la articulación temporomandibular.

Los tratamientos son diversos, depende del tipo de trastorno temporomandibular a tratar; para empezar, se presenta como primera opción, el tratamiento conservador que ayuda a la reducción del dolor para aquellas enfermedades inflamatorias de la ATM, consiste en la aplicación de fármacos inyectables, orales o intraarticulares como: antiinflamatorios no esteroides y férulas oclusales que ayudan a la corrección del trastorno; así mismo, el tratamiento farmacológico y el uso de férulas oclusales alivian el dolor de los diferentes tipos de trastornos, pero hasta la actualidad no se conoce sobre la reparación completa de las estructuras de la ATM (1),(3),(10),(13).

De igual forma, si el tratamiento conservador ha fallado, se optará por tratamientos de acuerdo a la gravedad del trastorno como:

- Tratamientos no invasivos
- Tratamientos medianamente invasivos
- Tratamientos invasivos (5),(6).

4.5.1 Tratamientos no Invasivos:

Se utilizará de acuerdo a la condición del paciente y se optará por tratamientos como: ortodoncia oclusal, medicamentos (ansiolíticos o relajantes musculares, antiinflamatorios no esteroides opioides) también fisioterapia y acupuntura (5).

En la actualidad el tratamiento que ha mostrado efectividad a largo plazo es la ortodoncia oclusal; debido a que la fisioterapia, medicamentos y acupuntura no se ha indicado que exista una efectividad a largo plazo (5), (12), (13).

4.5.2 Tratamientos medianamente invasivos:

Están dirigidos a los músculos de la masticación, aplicando la inyección con toxina botulínica, inyección intraarticular, artrocentesis y artroscopia, de igual manera, revelan que este tratamiento mejora la sintomatología de la ATM, en un corto y largo plazo; sin embargo, no son efectivos en su totalidad. (13), (19).

4.5.3 Tratamiento Invasivo:

El tratamiento invasivo está indicado en las personas que presentan anquilosis, neoplasias, dislocación y trastornos del desarrollo, estos pacientes son aquellos que requerirán cirugía abierta, aunque no es la mejor opción, estos tratamientos presentan eficacia a corto plazo de acuerdo al tipo de trastorno que presente cada paciente (13).

Los pacientes que presentan lesiones degenerativas crónicas como: la osteoartritis, artritis reumatoide, desplazamiento, perforación del disco, destrucción total del

fibrocartilago articular y aquellas modificaciones de remodelación ósea como la esclerosis; resulta difícil, que un tratamiento conservador sea el adecuado, lo que en ocasiones conducen a intervenciones más invasivas; sin embargo, se estudia la opción de realizar intervenciones quirúrgicas intraarticulares, hasta llegar a una cirugía abierta y prótesis, lo cual no resulta ser la mejor opción para que el paciente quede completamente rehabilitado (10), (11),(16).

4.6. Métodos utilizados para reconstruir la ATM.

En la actualidad la medicina regenerativa se basa en la aplicación de las células madre como un tratamiento medianamente invasivo, que aún sigue en estudios y en cierta forma beneficia a los pacientes que presentan lesiones difíciles de curar, como la reabsorción condilar, traumatismos y lesiones degenerativas, que se puede combinar a través de células, andamios osteoinductivos y anatómicos, precisos para reparar el tejido enfermo; sin dejar a un lado, las posibles complicaciones como el rechazo inmunitario, la transmisión de patógenos y la posible tumorigénesis.(10),(14),(16),(25).

4.7. Células madre

Son células capaces de diferenciarse y autorrenovarse en cualquier célula de un organismo, su característica principal es ayudar a la reparación de daños que son provocados por distintas enfermedades, traumas y el envejecimiento; es decir, el comportamiento de estas células, son de forma natural y otra puede ser provocada en un laboratorio; a partir, de una pequeña muestra de tejido del donante, la cual se aísla in vitro a estas células madre, luego se multiplica en un mayor número de células a necesitar, para luego ser trasplantadas en la estructura afectada que requiera de su estudio; sin embargo, estas células se pueden obtener de la misma persona u otra persona donante.(2),(15),(19).

4.7.1 Clasificación de las células madre

Las células madre se clasifica de acuerdo a:

- 1) Su origen: embrión, feto u organismo adulto.
- 2) Capacidad de diferenciación:
 - Totipotentes es un tipo de célula madre que se encuentra entre las células embrionarias.
 - Pluripotentes son células adultas que provienen de los tejidos placentarios, específicamente del cordón umbilical.

- Multipotentes que son capaces de diferenciarse en las células del ectodermo, mesodermo y endodermo; así mismo, aquellas células madre que se obtienen del embrión son difíciles de obtener, de acuerdo su condición ética; igualmente, en algunos casos pueden producir ciertas alteraciones o teratomas (27), (33).

El mecanismo de acción de las células madre indica que existen dos hipótesis:

1. Primera hipótesis: Las células madre que son trasplantadas, se transforman en células nativas del tejido que las recibe y se renuevan.
2. Segunda hipótesis: Las células madre estimulan los mecanismos de autoreparación, preservación y revitalización del tejido, liberando factores de crecimiento, maduración y funcionalidad de las células nativas del tejido (33).

4.8. Estrategias en la ingeniería de tejidos

Las estrategias que se establecen en la ingeniería de tejidos se caracterizan por dos métodos como:

1. Ingeniería de tejido In Situ: Consta con la aplicación de una matriz de andamio acelular que atrae células locales y guía el proceso de regeneración.
2. Siembra de células ex vivo en el andamio: Indica que existe suficientes células para el mecanismo regenerativo; de igual forma, revela ser la mejor opción para la reparación de la ATM, debido a sus limitaciones de autoreparación y su rápida regeneración; así mismo, las células madre cuentan con la fuente celular ideal para la regeneración de tejidos (13), (25).

4.9. Células madre utilizadas en la articulación temporomandibular.

En la actualidad se han utilizado diversas células madre, para regenerar el disco articular; sin embargo, este procedimiento puede implicar el desarrollo de alguna enfermedad en el sitio del donante, lo cual requiere de estudios adecuados que mencionen un protocolo, de cómo se debe aplicar las células madre; por otro lado, existe aplicaciones que necesitan ser acompañadas de factores de crecimiento plaquetarios, pues las plaquetas son una auténtica fábrica de producción de moléculas, que potencian la regeneración del tejido (15).

Las células madre mesenquimales (CMM) son las más utilizadas en la ATM y se define como aquellas células multipotentes que se encuentran en una gran variedad de tejidos, originándose en el mesodermo, tejido óseo, cartilaginoso y adiposo; capaces de adoptar una morfología de fibroblastos, adipocitos, condrocitos y osteocitos (1),(19),(35).

Las células madre mesenquimales de los huesos, incluida la médula ósea, el periostio, la placa de crecimiento y la bóveda craneal, han sido las más estudiadas y se reconoce que las células madre mesenquimales óseas (CMMO) son poblaciones altamente heterogéneas que muestran un potencial variable de autorrenovación y diferenciación (35).

En la actualidad, la aparición de los trastornos inflamatorios como la osteoartritis de la ATM, se ha vuelto necesario identificar y aislar células madre, para la mejora y regeneración de la osteoartritis, aunque la capacidad regenerativa del cartílago condilar es muy limitada; estudios mencionan que las células madre, se pueden encontrar en la ATM, como: células derivadas del sinovio y las células madre del fibrocartílago.

Para regenerar el cartílago condilar de la ATM, se pueden utilizar condrocitos costales primarios o células de cartílago hialino de todos los cartílagos del cuerpo; así como, las células madre de la cápsula sinovial que rodea la articulación temporomandibular, se pueden extraer para generar cartílago nuevo, se requieren de más estudios, dado que sus propiedades se reducen en comparación con otras células madre (13).

Así mismo las células madre del fibrocartílago (FCSC) residen en la zona superficial del cartílago condilar y una sola célula madre del fibrocartílago podría generar una planta de cartílago, que luego se somete a la formación de hueso autógeno y es compatible con un microambiente hematopoyético (9).

Las células madre de tipo mesenquimatoso derivadas del cordón umbilical humano son utilizadas para la regeneración de la ATM, promueven una mayor producción de colágeno de tipos I y II y colonización celular. (13)

4.10. Criterios para definir, identificar y aislar las células madre mesenquimales, fácilmente en In vitro.

Según la Sociedad Internacional de Terapia Celular se ha desarrollado tres criterios que ayudan a definir mejor a las células madre como:

- ✓ Las células aisladas pueden adherirse a placas de plástico cuando se cultivan in vitro.
- ✓ Las células expresan los marcadores de superficie CD73, CD90 y CD105 pero no CD34, CD45, CD14 o CD11b, CD79a o CD19 y HLA-DR.
- ✓ Las células pueden diferenciarse en osteocitos, condrocitos y adipocitos.

Es importante mencionar que las células madre pueden ayudar a recapitular las funciones e interacciones de las células madre que dependen de un nicho (9),(33).

4.11. Proceso de obtención de células madre

Para obtener la muestra biológica del donante, ya sea tejido adiposo, médula ósea, cordón umbilical u otros, se la puede obtener mediante una biopsia del mismo paciente como primera opción, luego esta se realiza en el laboratorio, para luego llevar a la fase de lavado y filtración, eliminando a las células y restos tisulares que no sean adecuados, para el proceso de extracción y concentración de células madre aisladas; es por ello, que se utilizan dispositivos, reactivos y protocolos especiales, para la obtención de las células madre (2),(13), (19),(22).

La muestra biológica se deberá transportar al laboratorio de manera adecuada con una temperatura controlada de 2 - 8° C, luego su cultivo celular es de 21 días, con su posterior crioconservación.

Una semana antes de su aplicación, las células se descongelan y se cultiva por 2 días antes de la inyección con suero autólogo, ácido hialurónico u otro elemento recomendado para la ATM. El volumen final inyectado y recomendado por Souza et.al (22) es de 1ml – 2 ml , en cada ATM.

Para la inyección de células madre, se realiza un control de calidad observando la esterilidad de la suspensión celular, lo cual, se comprueba que no exista hongos, bacterias, endotoxinas y micoplasma; de la misma forma, se deberá comprobar la viabilidad celular mediante citometría de flujo. Es importante mencionar que la aplicación de las células madre deben ser obtenidas del paciente que se va a tratar, este debe ser adecuado para evitar contaminación viral o cualquier inmunoreacción, evitando de esta manera, una reducción de la efectividad de esta aplicación (13), (22), (31).

4.12. Inoculación de células en la ATM

Para la inoculación de las células madre, el procedimiento clínico debe ser evaluado mediante el llenado de la historia clínica y la resonancia magnética que nos ayuda a evaluar el daño que presenta la ATM; así mismo, el procedimiento clínico debe realizarse en condiciones de total asepsia y bajo anestesia local para bloquear el nervio auriculo temporal.

El método sugerido por Nitzan et.al en el 2006 (23) los puntos de inserción de la aguja se marcan en la piel, se traza una línea desde la mitad del trago hasta el canto externo del ojo (línea de Holmlund- Hellsing).

Es recomendable realizar el lavado articular, antes de la aplicación, para eliminar células muertas que se encuentren dentro de la articulación.

El lavado articular, se lo realiza mediante dos puntos:

1. Punto de entrada posterior: Se ubica a lo largo de la línea canto – tragal a 10 mm del centro de la línea del trago y 2 mm por debajo.
2. Punto de entrada anterior se coloca 10 mm más adelante, a lo largo de la línea y 10 mm por debajo.

Luego se inserta una aguja de calibre 18, en el espacio articular superior; a través, del punto de entrada posterior, para la aplicación de 2 ml de solución de lactato de Ringer para distender la articulación; posteriormente se inserta, una segunda aguja de calibre 18, en el compartimento distendido a través del punto de entrada anterior, para establecer un flujo libre de la solución del espacio articular superior.

Por último se conecta una jeringa llena de solución y se inyecta 250 ml de líquido en el espacio articular superior; de igual forma, durante el lavado, la mandíbula se mueve mediante movimientos de apertura, cierre y protrusiones para facilitar la lisis de las posibles adherencias (23).

La aplicación de las células madre se introduce en una jeringa estéril y se inyecta 2ml, dentro del espacio articular superior; después de la aplicación se realiza seguimiento a los 7 días, 1, 6 y 12 meses, según lo requiera el paciente, junto con los estudios radiológicos de la ATM.

El estudio realizado por Riu G et.al.(23) menciona que esta aplicación en pacientes que presentaban, desplazamiento de disco con reducción, lesiones del cartílago, perforaciones, desnivel del cartílago condilar y signos iniciales de osteoartritis, reflejó, un avance en la cicatrización de la lesión, ya sea ósea o del cartílago, a los 12 meses de su estudio, comprobado mediante imágenes de resonancia magnética, lo cual, revela que con una sola aplicación puede regenerar y prevenir a largo plazo, ciertos trastornos de la articulación temporomandibular, siendo un tratamiento eficaz que reduce significativamente el dolor de la ATM y aumenta la apertura de la boca a largo plazo, mostrando un efecto analgésico por un periodo prolongado.

En pacientes que presentan osteoartritis en estadios tempranos esta aplicación con células madre, representa una opción alentadora que impide el avance de la enfermedad, evitando así, la destrucción total del cóndilo o sus estructuras que la componen, es así que los efectos inmunosupresores de las células madre mesenquimales frente a diversas enfermedades autoinmunes, son superiores a los de cualquier otra célula inmunosupresora (13).

5. RESULTADOS

Los resultados obtenidos se describen a continuación, con las variables estudiadas.

Tabla 2. Aplicación de células madre en humanos.

Autor	Año	Tipo de estudio	Variable	Resultados
Souza R. et.al (22)	2018	Ensayo clínico	Reabsorción condilar	Interrumpió la reabsorción condilar, regeneración del hueso condilar, viabilidad 97,79%
Carboni et.al (6).	2019	Estudio retrospectivo	Dolor articular.	Escala dolor (EVA) 0, en pacientes de evolución en crecimiento, no existió cambios significativos.
Riu G. et.al (23).	2019	Ensayo clínico aleatorizado	Dolor articular.	Dolor articular mejoró a los 12 meses No se presentó regeneración del cartílago $p < 0,05$.

Los estudios presentados en la tabla, mencionan que en la reabsorción condilar y degeneración del cartílago articular, resultó viable en pacientes de corta evolución con un control clínico de un año; por el contrario, en pacientes que presentaban un periodo largo de evolución, la aplicación de células madre presentó mejoría en el dolor articular; sin embargo, no presentó regeneración articular.

Tabla 3. Aplicación de células madre en animales, para el estudio de los trastornos temporomandibulares.

Autor	Año	Tiempo de estudio	Variable	Resultado
ZaKi A. et.al(24)	2017	6 meses	Daño articular	Optimizó la calidad ósea de la eminencia subcondral. Reducción de la degeneración cartilaginosa.
Qashty R et al.(19)	2018	8 semanas	Trastornos temporomandibulares con osteoartritis	Engrosamiento del disco articular. La (ATM) mostró colágeno regeneración en algunas áreas. p < 0,05.
Köhnke R.et.al (25)	2021	12 semanas	Regeneración de la ATM con osteoartritis	Incrementó el grosor del cartílago condilar con potencial condrogenerativo, de 231um a 263um. p <0,05
Hyunjeong K. et.al. (18)	2019	12 semanas	Regeneración condrogénica del cartílago condilar en osteoartritis.	El efecto protector del cartílago y regeneración del cartílago.
Gómez M et.al (27)	2020	18 semanas	Evaluar la capacidad regenerativa del cartílago condilar.	Regeneración del cartílago condilar con formación de tejido y áreas de condrogénesis con depósito de matriz extracelular de cartílago
Cui D.colb (20)	2017	12 semanas	Efectos terapéuticos en Artritis progresiva de la ATM	Atenuaron la artritis de la ATM al modular la respuesta inmunitaria inflamatoria local y el metabolismo de la matriz del cartílago

Sun J .et.al (32)	2020	16 semanas	Trastornos temporomandibulares con osteoartritis y anomalía del hueso subcondral.	Reducción 61% y el 56% y atenuaron la remodelación anormal del hueso subcondral inducida por la oclusión.
Lin Y. et.al (39)	2018	16 semanas.	Capacidad de regeneración ósea (ATM)	Regeneración ósea 20% para la reparación de la ATM. p <0,05
Katagiri W.et.al (42)	2021	14 semanas.	Reemplazar el hueso condíleo faltante.	Capas de células bien ordenadas en el cartílago y regeneración del hueso condilar p <0,05
Ogasawara N.et.al (12)	2020	No precisa	Revertir la progresión de la osteoartritis en ATM	Potente agente terapéutico regenerador de tejidos para pacientes con osteoartritis grave p <0,01
Bi R.et.al (9)	2020	15 semanas	Reparación del cartílago condilar	Mostraron potencial de osteogénesis p<0,001
Karic V et.al (15)	2020	3 semanas	Trastorno degenerativo del disco de la ATM	90% viabilidad, diferenciación de la celular madre hacia fenotipos fibroblásticos y condrogénicos en 1 y 2 semanas p<0,05
Liu W. et.al (41).	2020	14 semanas.	Reparación del cartílago articular	Células madre junto a la aplicación de rapamicina mejora la condrogénesis y detiene el daño articular.

Diversos estudios con animales, demuestran que la degeneración ósea y del cartílago se reduce con la aplicación de las células madre, sin embargo; otros estudios experimentales presentados en la tabla mencionan que estas células necesitan de un andamio de ácido hialurónico, bótox ,vidrios bioactivos u otros elementos, así la aplicación de las células madre mejoran su proceso de regeneración y producción de células.

De acuerdo a los resultados obtenidos se presenta una matriz con una recomendación para el uso de célula madre en trastorno de ATM, según su tipo.

Tabla 4. Características generales de las células madre aplicados en los trastornos temporomandibulares.

Tipos de células madre	Medios de obtención	Función	Usos	Indicaciones generales
Óseas	Biopsia en edad adulta.	Capacidad proliferativa y condrogénica	Utilizada en enfermedades degenerativas ATM	Liberación inmediata de mediadores de la inflamación. (6),(19),(32).
Adiposas	Mínimo aspirado en edad adulta de tejido adiposo.	Descargan citocinas y factores de crecimiento a un tejido enfermo	Utilizada para el dolor articular ATM.	Posible estímulo de tumores preexistentes. (6),(15),(25)
Cordón umbilical	En los tejidos a edad temprana.	Diferenciación condrogénica	Efecto protector del cartílago prominente y un mayor potencial de regeneración del cartílago.	Ausencia de morbilidad en el sitio donante. (18), (39).
Pulpa Dental	Dientes extraídos.	Potencial osteogénico y condrogénico.	Protege contra la destrucción del cartílago	No posee efectos antiinflamatorios (12),(20)

Se presenta el tipo de células aplicados en la ATM, teniendo en cuenta que todo tipo de células son distintos para cada trastorno, debido a que cada una de ellas, muestra diferentes usos que podrían ser aplicados, según diversos estudios.

6. DISCUSIÓN

La aplicación de las células madre en la articulación temporomandibular, ha sido un tema controversial que requiere de su actualización constante, debido a que no existe la suficiente evidencia clínica; sin embargo, se presentan investigaciones que reportan ciertos beneficios, como la aplicación en personas que padecen los trastornos temporomandibulares, siendo de esta manera pocos estudios que afirman el uso de células madre; así como, Souza R. et.al (22) en su estudio clínico menciona que el uso de las células madre detiene el deterioro de la reabsorción condilar con la formación de hueso cortical de la cavidad anterior, reconstruyendo así la forma original del cóndilo; de igual forma Carboni et.al (6) en su estudio retrospectivo, reporta que las células madre eliminan los primeros síntomas de dichos trastornos como: el dolor articular de la (ATM), ruidos articulares y limitación de la apertura de boca. De otro lado, en los estudios realizados en humanos, recomiendan que los pacientes que reciben este tratamiento no deben presentar enfermedades degenerativas o autoinmunes; a su vez, los trastornos que padecen un periodo largo de evolución resulta, difícil la regeneración y eliminación del dolor.

Riu et.al (23) a partir, de su estudio clínico encontró, que la aplicación de células madre para el dolor articular desapareció a los 12 meses de estudio resultando, como analgésico por un periodo largo de tiempo; sin embargo, durante su estudio no encontró cambios significativos en el cartílago condilar, debido a que el cartílago carece de una capacidad regenerativa intrínseca, en pacientes que presentaron enfermedades autoinmunes o degenerativas.

Con respecto a la regeneración del cartílago condilar Zaki A et.al (24) en su estudio experimental, menciona que la aplicación de células madre promueven la calidad ósea de la eminencia subcondral y la reducción de la degeneración cartilaginosa; además, agregaron que la inyección directa no produce efectos secundarios no deseados y son bien tolerados en la clínica. Al igual, Hyunjeong K.et.al (18), en su estudio, afirma que al aplicar las células madre, se forma el efecto protector del cartílago con la regeneración y formación de osteoclastos en el hueso subcondral y por consiguiente, alivio en la inflamación; siendo así, que las trabéculas óseas de la articulación mantuvieron su continuidad. En este mismo sentido, Gómez. et.al. (27) , en su estudio experimental con células madre, evidenció la regeneración del cartílago condilar, con la formación de tejido, áreas de condrogénesis y depósito de matriz extracelular de cartílago. De la misma forma Köhnke, R. et.al. (25) realizó un estudio experimental con la aplicación de las células en la ATM, que poseían osteoartritis, dando como resultado el aumento del grosor del cartílago condilar que en conjunto con el ácido hialurónico, obtuvo el mayor potencial condrogenerativo, si bien se obtuvo un valor $p < 0.05$ y un aumento de grosor

de cartílago de 231um a 236um, el estudio tiene una significancia estadística, lo que indica que hay una pequeña formación de cartílago, semejante a la articulación temporomandibular en humanos; los resultados señalados fueron corroborados por los autores (9),(41).

Karic V et.al (15) en su estudio experimental, señala que la regeneración del disco articular puede darse cuando la aplicación de las células madre adiposas es combinada con láser, lo cual promueve la diferenciación hacia fenotipos fibroblásticos y condrogénicos en 1 y 2 semanas; de igual manera, Qashty R.et.al (19) en su estudio piloto con ratas artríticas, demostró que la aplicación con células madre, proporcionó como resultado, el engrosamiento normal del disco articular y la formación de fibras de colágeno regeneradas, en conclusión, el autor demuestra una manera viable de aplicación, mencionando que el uso por vía intravenosa proporciona mejores resultados de absorción de células madre, actuando directamente a la zona afectada.

Cui D.colb.(20) menciona que las células madre mesenquimales tiene efectos sobre la modulación inmunológica y la supresión de la inflamación, sin embargo, queda por investigar, si juega un papel vital en la terapia basada en células madre para las enfermedades inflamatorias de la ATM. Al igual, Liu. et.al (41) 2018, agregó que las células madres mesenquimales presenta funciones inmunomoduladores, reduciendo las citocinas proinflamatorias y aumentando las citocinas antiinflamatorias.

Como se ha analizado existen diferentes criterios, la discusión es diversa, no existe un acuerdo establecido que mencione el uso de células madre en humanos; sin embargo, cada aporte investigativo ayudará a tomar decisiones o establecer protocolos para su aplicación clínica, siendo necesario continuar con las investigaciones que afirmen dicha aplicación en humanos.

7. CONCLUSIONES

En términos generales, es importante destacar, que la información presentada en esta revisión de la literatura, demuestra que las células madre poseen capacidad regenerativa en cualquier estructura a tratar, en especial en la ATM; es decir, este es un preámbulo para futuras generaciones que puedan desarrollar más tratamientos clínicos, haciendo que el trastorno temporomandibular ya no sea solo un diagnóstico, si no también, posea un tratamiento que mejore la calidad de vida del paciente.

La aplicación de células madre se presenta como una alternativa, según estudios en animales, reporta un avance en la regeneración del cartílago articular y disco articular, así como también se presenta como un efecto protector y analgésico en enfermedades degenerativas, detiene el avance de la enfermedad; sin embargo, estos estudios no mencionan sobre las posibles causas a corto o largo plazo; así como también, los posibles rechazos o aparición de tumores en el sitio de aplicación ; es por esto que, es recomendable indicar más estudios y estrategias regenerativas en modelos animales para mejorar la eficacia de estas células.

Finalmente, el uso de diversas células madre para la aplicación en la articulación temporomandibular continúan su estudio; pues los resultados son diversos comprometiendo ser evaluados en el contexto clínico con su posterior aplicación a humanos ya que el presente proyecto demuestra ciertas características de las células madres que pueden ser viables en el tratamiento de los trastornos antes mencionados.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bavaresco C, Grossmann T, Rehm D, Grossmann E. Effect of mesenchymal stem cells on the regeneration of structures associated with temporomandibular joint: narrative review. Rev.BrJP.São Paulo. [Internet] 2020;3(3): 275-9. Disponible en: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200044>
2. Isaza C. La medicina regenerativa: fundamentos y aplicaciones. Rev. Méd. Risaralda [Internet] 2018; 24 (2). Disponible en: <https://doi.org/10.22517/25395203.14291>.
3. OKESON J. Tratamiento de oclusión y afecciones temporomandibulares. 8 ava Ed.Elseiver.2019; 8:140-150.
4. Safari S, Mahdian A, Motamedian S. Applications of stem cells in orthodontics and dentofacial orthopedics: Current trends and future perspectives. World J Stem Cells [Internet] 2018; 10(6): 66-77 <http://dx.doi.org/10.4252/wjsc.v10.i6.66>
5. Figueiredo L, Doebber C, Conti J, Scremin A, Ramos R, Bonotto D. et.al. Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis.Clin.oral,investing.[Internet]2021;25(3):441–453. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03710-w>.
6. Carboni A, Amodeo G, Perugini M, Arangio P, Sopelliti D. Temporomandibular disorders clinical and anatomical outcomes after fat-derived stem cells injection. Craniofac surg. [Internet] 2019; 30(3): 793-797. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/scs.0000000000004884>
7. Temas de salud [Internet] Organización Mundial de la salud. 2020 [citado18 noviembre 2020] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/musculoskeletal-conditions>.
8. Ministerio de salud pública del ecuador. Ecuador contará con un banco público de sangre de cordón umbilical. [Internet] 2020 [citado 21enero 2022] Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/ecuador-contara-con-un-banco-publico-de-sangre-de-cordon-umbilical/>.
9. Bi R, Yin Q, Mei J, Chen K, Luo X, Fan Y. et.al. Identification of human temporomandibular joint fibrocartilage stem cells with distinct chondrogenic capacity. Osteoarthritis Cartilage. [Internet] 2020; 28(6):842-852. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.02.835>.

10. Acri T, Shin K, Seol D, Laird N, Song I, Chakka J. et.al. Tissue engineering for the temporomandibular. *Adv.healthc mater.* [Internet] 2018; 18(01): 2-36. Disponible: [doi:10.1002/adhm.201801236](https://doi.org/10.1002/adhm.201801236).
11. Cui S, Zhang T, Fu Y, Liu Y, Gan Y, Zhou Y.et.al. DPSC Attenuate experimental progressive TMJ arthritis by inhibiting the STAT1 pathway. *J. dent. res.* [Internet] 2020;99(4):446-455. Disponible: <https://doi.org/10.1177/0022034520901710>
12. Ogasawara N, Kano F, Hashimoto N, Mori H, Liu Y. Xia L. et.al. Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating experimental temporomandibular joint osteoarthritis. *Rev.Osteoarthritis and Cartilage.*[Internet] 2020; 28: 831-841.Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.03.010>
13. Bellinghen XV, Gillet YI, Pugliano M, Strub M, Bornert F, Clauss F.et.al. Temporomandibular joint regenerative medicine. *Int. J. Mol. Sci.* [Internet] 2018; 19(2):446. Disponible: <https://doi.org/10.3390/ijms19020446>.
14. Zhang M, Yang H, Lu L, Wan X, Zhang J. et.al. Matrix replenishing by BMSCs is beneficial for osteoarthritic temporomandibular joint cartilage. *Osteoarthr. cartil.* [Internet]2017.25(9):155-1562. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.05.007>
15. Karic V, Chandran R, Abrahamse H. Laser-Induced differentiation of human adipose-derived stem cells to temporomandibular joint disc cells. *Lasers surg. med.*[Internet] 2020.53(4):567-577 Disponible: <https://doi.org/10.1002/lsm.23332>.
16. Fan Y, Cui C, Li P, Bi R, Lyu P, Li Y. et.al. Fibrocartilage stem cells in the temporomandibular joint: Insights from animal and human studies. *Rev.Front.:Cell.Dev.Biol.* [Internet] 2021. 27(9): 665-99 Disponible: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.665995>.
17. Raspini G, Wolff J, Helminen M, Raspini G, Raspini M, Sándor GK. Dental stem cells harvested from third molars combined with bioactive glass can induce signs of bone formation in vitro. *J Oral Maxillofac Res.* [Internet] 2018;9(1):1-15. Disponible: <https://doi.org/10.5037/jomr.2018.9102>.
18. Hyunjeong K, Gwanghyun Y, Jumi P, Jene C, Eunju K.et.al. Therapeutic effect of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord in rabbit temporomandibular joint model of osteoarthritis. *Scientific Reports.*[Internet] 2019. 9(1):38-54. Disponible: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50435-2>.

19. Qashty R, Mohamed N, Radwan L, Ibrahim F. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on healing of temporomandibular joints in rats with induced rheumatoid arthritis. *Eur J Oral Sci.* [Internet] 2018;126(4):272-286. Disponible: <https://doi.org/10.1111/eos.12533>
20. Cui D, Li H, Xu X, Ye L, Zhou X, Zheng L. et.al. Mesenchymal stem cells for cartilage regeneration of TMJ osteoarthritis. *Stem Cells Int.*[Internet] 2017;20(17):1-11. Disponible: <https://doi.org/10.1155/2017/5979741>.
21. Mazini L, Rochette L, Amine M, Malka G. Regenerative capacity of adipose derived stem cells (ADSCs), comparison with mesenchymal stem cells (MSCs). *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):1-30. Disponible: DOI.10.3390/ijms20102523.
22. Souza R, Takamori E, Menezes K, Carias R, Dutra C, Aguiar M. et.al. Temporomandibular joint regeneration: proposal of a novel treatment for condylar resorption after orthognathic surgery using transplantation of autologous nasal septum chondrocytes, and the first human case report. *Rev, Stem Cell Res Ther.* [Internet] 2018;9(1):94. Disponible: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0806-4>.
23. Riu G, Vaira L, Carta E, Meloni S, Sembronio S, Robiony M. Bone marrow nucleated cell concentrate autograft in temporomandibular joint degenerative disorders: 1-year results of a randomized clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg.* [Internet]2019;47(11):17281738.Disponible:<https://doi.org/10.1016/J.JCMS.2018.11.025>.
24. Zaki A, Zaghloul M, Helal M, Mansour N, Grawish M. Impact of autologous bone marrow-derived stem cells on degenerative changes of articulating surfaces associated with the arthritic temporomandibular joint: an experimental study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg.* [Internet] 2017;75(12):2529-2539. Disponible. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.001>
25. Köhnke R, Ahlers M, Birkelbach M, Ewald F, Krueger M.et.al. Temporomandibular joint osteoarthritis: regenerative treatment by a stem cell containing advanced therapy medicinal product (ATMP)— An in vivo animal trial. *Int.J.Mol.Sci.*[Internet] 2021; 22(1):443. Disponible: doi:10.3390/ijms22010443.
26. Gómez M, Wittig O, Diaz S, Cardier, J. E. Mesenchymal stromal cell transplantation induces regeneration of large and full-thickness cartilage defect of the temporomandibular joint. *Cartilage.* [Internet] 2020:1-8.Disponible: <https://doi.org/10.1177/1947603520926711>.

27. Contreras A, González B; Parra J; Rivas F; Ulloa J, Vielma I. et.al. Elementos anatómicos del complejo articular cráneo-mandibular. Rev.Kiru. [Internet] 2017;14(2):157–165.Disponible: DOI:10.24265/kiru.2017.v14n2.8.
28. Liu H., Li D., Zhang, Y. *et al.* Inflammation, mesenchymal stem cells and bone regeneration. Histochem Cell Biol. [Internet] 2018. 149(12):393–404.Disponible: DOI [10.1007/s00418-018-1643-3](https://doi.org/10.1007/s00418-018-1643-3).
29. Charles LE, Santana T, Pastore GP. The efficacy of mesenchymal stem cells in regenerating structures associated with the temporomandibular joint: A systematic review. Arch.Oral Biol. 2021. Disponible: DOI:10.1016/j.archoralbio.2021.105104.
30. Zhao Y, Xie L. An Update on mesenchymal stem cell-centered therapies in temporomandibular joint osteoarthritis. Stem Cells Int. [Internet] 2021.20(15):1-15. Disponible: <https://doi.org/10.1155/2021/6619527>
31. Zakrzewski W, Dobrzyński M,Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. Stem Cell Research & Therapy. [Internet] 2019;10:68.Disponible: DOI.[10.1186/s13287-019-1165-5](https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5).
32. Sun J, Yan J, Li J, Wang W, Yu S. Conditional deletion of Adrb2 in mesenchymal stem cells attenuates osteoarthritis-like defects in temporomandibular joint. Bone. [Internet]2020; (133): 1-9. Disponible:<https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115229>.
33. Zhang G, Li Q, Yuan Q & Zhang S. Spatial distributions, characteristics and applications of craniofacial stem cells. [Internet] 2020;2020:1-9. Disponible: <https://doi.org/10.1155/2020/8868593>.
34. Werkman D, Feinberg S. Emerging technologies in the surgical management and treatment of the temporomandibular joint. Front Oral Maxillofac Med 2020;2:30.Disponible: DOI.10.21037/fomm-2020-tjddm-03
35. Tornero J, Fernández L. Plasma rico en plaquetas y células madre mesenquimales intraarticulares en artrosis. Rev Soc Esp.Dolor. 2021;28(1):80-84.Disponible:DOI.10.20986/resed.2021.3858/2020
36. Marei M K, Backly RM. Dental mesenchymal stem cell-based translational regenerative dentistry: from artificial to biological replacement.Front. Bioeng. Biotechnol. [Internet] 2018;6(49):1-14. Disponible: DOI.[10.3390/ijms221910632](https://doi.org/10.3390/ijms221910632).

37. Roberts W, Stocum D. Part II. Temporomandibular joint (TMJ) regeneration, degeneration, and adaptation: *Curr Osteoporos. Rep.*[Internet] 2018;16:369–379 Disponible: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0462-8>.
38. Ocansey, D.K.W, Pei, B., Yan YM, Hui Q, Zhang X, Xu W. *et al.* Improved therapeutics of modified mesenchymal stem cells: an update. *J Transl Med.* [Internet] 2020.18(42): 2-14. Disponible: DOI.[10.1186/s12967-020-02234-x](https://doi.org/10.1186/s12967-020-02234-x).
39. Lin Y,Umebayashi M, Abdallah MN,Polla G. Roskies MG, Zhao Y *et.al.* Combination of Polyetherketoneketone scaffold and human mesenchymal stem cells from temporomandibular joint synovial fluid enhances bone regeneration.*Sci. Rep.*[Internet] 2019; 24;9(1):472.Disponible: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36778-2>.
40. Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J.Mesenchymal stem cells for regenerativemedicine.*Cells.*[Internet] 2019;8(8):1-32.Disponible: <https://doi.org/10.3390/cells8080886>.
41. Liu W, Luo H, Wang R, Kang Y, Liao Y . *et.al.* Rapamycin induced autophagy promotes the chondrogenic differentiation of synovium-derived mesenchymal stem cells in the temporomandibular joint in response to IL-1 β . *Biomed Res Int.* [Internet] 2020. Disponible: <https://doi.org/10.1155/2020/4035306>
42. Katagiri E, Endo S, Takeuchi R, Suda D, Saito N. Kobayashi T. Conditioned medium from mesenchymal stem cells improves condylar resorption induced by mandibular distraction osteogenesis in a rat model. *Heliyon.* [Internet] 2021;7(3):1-8 Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06530>

9. GLOSARIO

1. ATM: Articulación temporomandibular.
2. CMM: Células madre mesenquimales
3. CMMO: Células madre mesenquimales óseas.
4. TTM: Trastornos temporomandibulares.
5. CMMA: Células madre mesenquimales adiposas.
6. EVA: Escala visual analógica del dolor
7. CMMS: Células madre mesenquimales derivadas del sinovio.
8. OA: Osteoartritis.
9. SNC: Sistema nervioso central.

10. ANEXOS**CERTIFICACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN**

Od. Esp. PhD Priscilla Medina Sotomayor

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN ODONTOLOGÍA

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado **“Efectividad del tratamiento con células madre aplicado a trastornos de la articulación temporomandibular”**, realizado por **LLivisaca Aucapiña Ana Gabriela**, ha sido inscrito y es pertinente con las líneas de investigación de la Carrera de Odontología, de la Unidad Académica de Salud y Bienestar y de la Universidad, por lo que está expedito para su presentación.

Azogues, 02 de junio del 2022





Universidad
Católica
de Cuenca

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

CÓDIGO: F – DB – 30
VERSION: 01
FECHA: 2021-04-15
Página 1 de 1

Ana Gabriela Llivisaca Aucapiña portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105253264**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Efectividad del tratamiento con células madre aplicado a trastornos de la articulación temporomandibular”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **02 de junio de 2022**

Ana Gabriela Llivisaca Aucapiña

C.I. 0105253264