



Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial

Publicación Oficial de la SECOM CyC Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial y de Cabeza y Cuello

Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Células madre en cirugía mínimamente invasiva de la articulación temporomandibular /
Stem cells in minimally invasive temporomandibular joint surgery

Autores / Authors:

Raúl González García

DOI: [10.20986/recom.2023.1420/2023](https://doi.org/10.20986/recom.2023.1420/2023)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

González García Raúl. Células madre en cirugía mínimamente invasiva de la articulación temporomandibular / Stem cells in minimally invasive temporomandibular joint surgery. *j.maxilo* 2023. doi: 10.20986/recom.2023.1420/2023.



Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de prepublicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores, lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*.

CÉLULAS MADRE EN CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR

STEM CELLS IN MINIMALLY INVASIVE TEMPOROMANDIBULAR JOINT SURGERY

Raúl González-García

Director de RECOM. Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, España. Active Member of the ESTMJS; International Member of the ASTMJS

Se ha ensayado la eficacia de distintas estirpes celulares pluripotenciales (células madre [CM]) en la regeneración de la articulación temporomandibular (ATM), mayormente en modelos animales, como fibrocondrocitos del cóndilo mandibular, condrocitos costales primarios o condrocitos sinoviales de otras articulaciones, CM de la cápsula sinovial que rodea la articulación, CM “mesenquimal-like” derivadas del cordón umbilical humano (HUCM), CM mesenquimales de médula ósea (BMSC), CM adiposas (ADSC), CM derivadas del diente (CM del ligamento periodontal [PDLSC], CM de la papila apical [SCAP], células progenitoras del folículo dental [DFPC] o CM de la pulpa dentaria [DPSC]). Paralelamente, algunas moléculas de andamiaje (“scaffold”) que han mostrado su eficacia en estudios *in vitro* e *in vivo* para la regeneración de fibrocartílago son el sebacato de poliglicerol (PGS), ácido poliglicólico (PGA), ácido poli-L-láctico (PLLA) o mixtos, mientras que las moléculas de andamiaje que promueven la regeneración osteocondral pueden ser de colágeno, colágeno-hidroxiapatita-plasma rico en plaquetas (PRP), gelatina derivada de la lisis del colágeno, nanofibras compuestas de polímeros sintéticos y naturales mediante la técnica de “electrospinning” (como la poly(ϵ -caprolactona) [PCL]), o la fibrina¹. Como apuntan Van Bellinghen y cols.¹ en una reciente revisión narrativa, lo ideal sería el uso de una única molécula de andamiaje de gradiente molecular osteocondral que contenga una única estirpe celular capaz de promover una regeneración osteogénica y condrogénica (como BMSC, ADSC o DPSC), promovida por moléculas activas como IGF-1, TGF- β 1 o b-FGF.

En 2022, Gong y cols.², en una revisión sistemática cualitativa en la que incluyeron 9 estudios, evaluaron la eficacia del uso de CM cultivadas *in vitro* bajo diferentes condiciones en la regeneración de las estructuras articulares de la ATM. Observaron un incremento significativo de la osteogénesis y de la condrogénesis en comparación con el grupo control en relación con la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP), y en la expresión de colágeno I (Col-I), colágeno II (Col-II), colágeno X (Col-X), factor de transcripción relacionado con *runt* (Runx-2), lipoproteínlipasa (LPL) y *Aggrecan* mRNA (glicosaminglicato que predomina en el cartílago), marcadores de potencial osteogénico y condrogénico. Todo ello evidencia el potencial de las terapias de CM en la regeneración de las estructuras relacionadas con la ATM. Sin embargo, aclaran que aún no puede concluirse que alguna línea de CM humanas o medio de cultivo concreto sea mejor que otro, requiriéndose nuevos ensayos clínicos controlados (ECC).

En una reciente revisión sistemática, Pagotto y cols.³ incluyeron 8 estudios, 6 de ellos en animales y 2 en humanos, observando que el uso de terapias combinadas por medio de poblaciones celulares con diferentes efectos (capacidad regenerativa e inhibición de procesos inflamatorios) puede potenciar los efectos de las CM, aunque son necesarios nuevos estudios clínicos que confirmen estos resultados, sobre todo para determinar cuáles son las líneas celulares más apropiadas, cuáles son los estadios en el proceso de reabsorción condilar en el que estaría indicado su uso, sus posibles contraindicaciones y efectos terapéuticos en el nivel clínico, radiológico y microscópico.

De forma paralela, Chęciński y cols.⁴, en una revisión sistemática y metanálisis de ECC que analizaban la disminución de dolor y el aumento de la máxima apertura oral (MAO) en pacientes con desórdenes de la ATM que recibieron como tratamiento la inyección intrarticular de CM (5 estudios con 51 pacientes/69 ATM, analizando 4 de ellos [50 pacientes/67 ATM]), concluyeron que los procedimientos fueron efectivos en términos de la disminución media del dolor (85 %) y del incremento de la MAO (> 40 %) a los 6 meses, con elevados coeficientes R^2 (0,90 y 0,89 para la disminución del dolor y el aumento de MAO, respectivamente) en el análisis de regresión, aunque con un elevado riesgo de sesgo, por lo que concluyeron que la administración intrarticular de CM en la ATM, basado en una evidencia débil, puede ser altamente efectiva en la disminución del dolor y en el incremento de la apertura oral.

En el nivel de los ECCs aislados, Sembronio y cols.⁵, en un ECC con 20 pacientes que recibieron tejido adiposo microfragmentado tras artrocentesis de la ATM, observaron resultados estadísticamente superiores en términos de disminución de dolor y aumento de la función mandibular en comparación con el grupo control que solamente recibió artrocentesis ($p = 0,018$). Igualmente, de Riu y cols.⁶, en un ECC que comparaba pacientes tratados con células nucleadas de médula ósea (grupo de estudio) *versus* instilación de ácido hialurónico (grupo control) en pacientes con desórdenes temporomandibulares degenerativos, observaron una disminución superior del dolor en los pacientes y de la eficiencia masticatoria a los 6 y 12 meses en el grupo de estudio, aunque no pudo demostrarse evidencia en la regeneración de cartílago en la RMN. En un nivel inferior de evidencia científica, de Souza Tesch y cols.⁷ emplearon células autólogas *in vitro* expandidas desde el septo nasal en un paciente con cambios degenerativos en ambas ATM, que fueron introducidas en la articulación por medio de artrocentesis. A los 6 meses de la aplicación, por medio de test funcionales y tomografía computarizada (TC), observaron la regeneración estructural completa con la formación de nueva cortical ósea y cartílago en la zona reabsorbida.

En resumen, el campo de conocimiento y aplicación clínica de la regeneración de la ATM se encuentra en su fase más incipiente, pero en base al desarrollo de diversas líneas celulares de CM, se presenta como una terapia prometedora en el tratamiento de los trastornos o desórdenes de la ATM, sobre todo en aquellos que cursan con cambios degenerativos del fibrocartílago articular y del hueso condíleo, como los observados en los procesos de osteoartritis (o artrosis) y de reabsorción condilar. Su uso combinado con los procedimientos mínimamente invasivos, cuya eficacia y seguridad ya han sido demostrados en el tratamiento de los trastornos internos de la ATM⁸, pueden suponer un paso adelante en el tratamiento definitivo de estos procesos, que actualmente constituyen, en muchos casos, la fase terminal de la enfermedad articular. Aunque aún son necesarios numerosos ECC para poder determinar su eficacia y seguridad en clínica humana, es muy probable que los próximos años alumbren la llegada de terapias basadas en el uso de células madre que supongan un cambio de paradigma en el tratamiento de la patología de la articulación temporomandibular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Bellinghen X, Idoux-Gillet Y, Pugliano M, Strub M, Bornert F, Clauss F, et al. Temporomandibular Joint Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):446. DOI: 10.3390/ijms19020446.
2. Gong S, Emperumal CP, AL-Eryani K, Enciso R. Regeneration of temporomandibular joint using in vitro human stem cells: a review. *J Tissue Eng Regen Med.* 2022;16(7):591-604. DOI: 10.1002/term.3302.
3. Pagotto LEC, de Santana Santos T, Pastore GP. La eficacia de las células madre mesenquimales en la regeneración de estructuras asociadas con la articulación temporomandibular: Una revisión sistemática. *Arch Biol Oral.* 2021;125:105104. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2021.105104.
4. Chęciński M, Chęcińska K, Turosz N, Kamińska M, Nowak Z, Sikora M, et al. Autologous stem cell transplants in the treatment of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Cells.* 2022;11(17):2709. DOI: 10.3390/cells11172709.
5. Sembronio S, Tel A, Tremolada C, Lazzarotto A, Isola M, Robiony M. Temporomandibular joint arthrocentesis and microfragmented adipose tissue injection for the treatment of internal derangement and osteoarthritis: a randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021;79(7):1447-56. DOI: 10.1016/j.joms.2021.01.038.
6. de Riu G, Vaira LA, Carta E, Meloni SM, 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.* 2019;47(11):1728-38. DOI: 10.1016/j.jcms.2018.11.025.
7. de Souza Tesch R, Takamori ER, Menezes K, Carias R, Dutra C, de Freitas 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. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):94. DOI: 10.1186/s13287-018-0806-4.

8. González-García R, Rodríguez-Campo FJ, Escorial-Hernández V, Muñoz-Guerra MF, Sastre-Pérez J, Naval-Gías L, et al. Complications of temporomandibular joint arthroscopy. A retrospective study of 670 arthroscopic procedures. J Oral Maxillofac Surg. 2006;64(11):1587-91. DOI: 10.1016/j.joms.2005.12.058.

Prepublicación