



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ODONTOLOGÍA

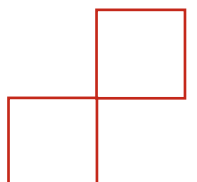
Trabajo Fin de Grado

**INTERVENCIÓN DE LAS CELULAS MADRES ADULTAS EN
LA REGENERACIÓN DE LA ARTROSIS POR DEGASTE
DEL ATM: REVISIÓN SISTÉMICA.**

Presentado por Agathe Laëtitia Sophie BECK

Tutor: Dra. Sandra ATIENZAR AROCA

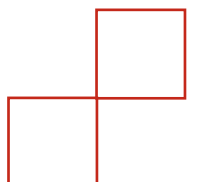
Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com





Universidad
Europea VALENCIA

Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com

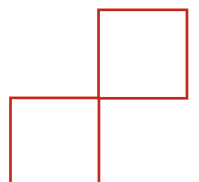




AGREDECIMIENTOS

Para mí estos 5 años han sido probablemente de los mejores que he vivido en mi vida. Me doy cuenta de que realmente soy una persona muy diferente tanto profesional como personalmente. Y por ello estoy muy agradecida. Pero realmente todo lo vivido no tiene sentido sin todas esas personas que han formado parte de esos 5 años, que han estado junto a mí y me han ayudado, enseñado, apoyado, inspirado y confiado en mí.

Quiero agradecer a Dr. Sandra Atienzar Aroca, por enseñarme y ayudarme durante mi grado, tanto como profesora como tutora. Gracias a ella, ha sido posible la realización de mi Trabajo de Fin de Grado. Quiero también agradecer a mis amigos, mi familia en Francia, mi segunda familia que se ha creado a lo largo, aquí en Valencia, mis queridos, por apoyarme en cualquier momento durante estos 5 años.



ÍNDICE

Tabla de contenido

I-INTRODUCCIÓN	1
1-CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DE LA ATM	1
1.1 Estructuras esqueléticas.....	2
1.2 Músculos	5
2-ENFERMEDAD ARTICULAR: LA ARTROSIS	5
2.1 Artrosis de la ATM.....	6
3- CÉLULAS MADRE	8
3.1 Definición	8
3.2 Células madre adultas	9
3.3 Implicación de la célula madre en la reparación tisular	11
4- JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	11
4.1 Justificación	11
4.2 Hipótesis.....	12
4.3 Objetivo general.....	12
4.4 Objetivos específicos.....	12
II- MATERIALES Y MÉTODOS	13
2.1 Criterios de elegibilidad.....	13
2.2 Fuente de información y estrategia de búsqueda.....	14
2.3 Selección de estudios	14
2.4 Extracción de los datos.....	15
2.5 Valoración de la calidad	15
III-RESULTADOS	16
3.1 Elección de estudios. Flow chart.	16
3.2 Análisis de las características de los estudios revisados	18
3.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo	20
3.4 Síntesis resultados.....	26
IV-DISCUSIÓN	34
4.1 Efecto del tratamiento de las células madre adultas en los componentes de la matriz cartilaginosa	34
4.2 Eficacia antiinflamatoria del tratamiento de las células madre adultas	37
4.3 Efecto de la inyección de las células madre adultas, tanto a nivel microscópico como macroscópico, si la inyección de las células madre adultas es exitosa para la regeneración del hueso y cartílago de la articulación temporomandibular en un paciente que padece de artrosis. .	38
4.4 Limitaciones del uso de las células madre adultas.....	41
4.5 Líneas futuras	42
V-CONCLUSIÓN	43
VI-BIBLIOGRAFÍA	44
VII-ANEXOS	46

Índice de tabla y figuras

Figura 1. Representación de la articulación temporomandibular. Producción propia	1
Figura 2 y 3. Representación de la mandíbula. Diferentes puntos de vista de los cóndilos mandibulares. Producción propia.	2
Figura 4. Representación de la superficie glenoidea del hueso temporal con su zona de trabajo. Producción propia.....	3
Figura 5. Representación de la cápsula articular y sus ligamentos de la articulación temporomandibular. Producción propia.	4
Figura 6. Representación de los principales ligamentos de la cápsula articular de la articulación temporomandibular. Producción propia.	5
Figura 7. Representación de la diferencia morfológica entre una articulación normal y una articulación con osteoartrosis. Producción propia.	6
Figura 8. Esquema representativo de los factores de riesgo de la artrosis de la articulación temporomandibular. Producción propia.	7
Figura 9. Clasificación de las células madre según su origen. Extraído de: Las células madre o progenitoras. Teresa Pérez de Prada. 2009. Libro de la salud cardiovascular.....	9
Figura 10. Demuestra la evolución de cada tipo de células. Extraído de: La investigación con células madre. Sandra TORRADES. 2003. OFFARM.....	10
Figura 11. Riesgo de sesgo según guía CASPE: Revisión de los argumentos de los autores de los estudios incluidos en esta revisión sistemática sobre cada ítem de riesgo de sesgo presentados como porcentaje.....	23
Figura 12. Riesgo de sesgo según guía ARRIVE: Revisión de los argumentos de los autores de los estudios incluidos en esta revisión sistemática sobre cada ítem de riesgo de sesgo presentados como porcentaje. Producción propia.....	26
Tabla 1. Demuestra los criterios de inclusión y criterios de exclusión. Producción propia.....	13
Tabla 2. Estrategia de búsqueda. Producción propia.	14
Tabla 3. Características generales de los estudios revisados.....	19
Tabla 4. Evaluación de los sesgos de los estudios individuales. Análisis del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la guía CASPE.....	22
Tabla 5. Evaluación de los sesgos de los estudios individuales. Análisis de riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la guía ARRIVE.....	24
Tabla 6. Resultados del objetivo específico: Evaluar la variación en la composición de la matriz del cartílago tras el tratamiento con las células madre adultas.....	29
Tabla 7. Resultados del objetivo específico: Evaluar el efecto de la inflamación artrósica con la inyección de las células madre adultas en la ATM.....	31
Tabla 8. Resultados del objetivo específico: Evaluar, a nivel microscópico y macroscópico, si la inyección de las células madre adultas es exitosa para la regeneración del hueso y cartílago de la articulación temporomandibular en un paciente que padece de artrosis.....	32
Tabla 9. Guía PRISMA	48

Listado de los símbolos y siglas

ATM = Articulación Temporomandibular

OA = Artrosis / Osteoartrosis

CMA = Células Madre Adultas

CME = Células Madre Embrionarias

CMM = Células Madre Mesenquimales

ASC = Células Madre Adiposas autólogas

BMSC = Células Madre mesenquimales derivadas de la Médula Ósea

GFP-BMSC = Células madre de Medula Ósea marcadas con proteína verde fluorescente GFP

hUCM-MSc = Células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical

SHED-CM = Células madre humanas de dientes caducos exfoliados, de la pulpa dental

DMEM = Medio Eagle modificado de Dulbecco

PBS = Suero fetal Bovino

TNF = Factor de necrosis tumoral

IL = Interleuquina

RESUMEN

Introducción: La artrosis es una enfermedad degenerativa que se manifiesta en la articulación temporomandibular con dolor, rigidez y limitación de la movilidad. Hoy en día, nuevos enfoques terapéuticos de la medicina regenerativa permiten restaurar morfofuncionalmente las estructuralmente las estructuras del cuerpo, dañadas por la artrosis.

Objetivo: Determinar el efecto del uso de las células madre adultas en la regeneración de la artrosis de la articulación temporomandibular.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión sistemática siguiendo la guía PRISMA. Se han empleado las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science. Se han incluido los artículos según la pregunta PICO y los criterios de inclusión y exclusión, se ha seleccionado los artículos eliminando los duplicados, analizando los títulos y resúmenes y por fin leyendo los textos completos.

Resultados: En la búsqueda inicial, se ha encontrado un total de 108 artículos, de los cuales se han incluido 8 en esta revisión sistemática. De este total, 2 se tratan de las células madre adiposas, 3 de las células madre mesenquimales de la médula ósea, 1 de las células madre mesenquimales, 1 de las células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical y 1 derivadas de la pulpa dental.

Conclusiones: Las células madre adultas tienen la capacidad de regenerar los componentes fundamentales de la matriz extracelular del cartílago de la articulación temporomandibular, como el colágeno de tipo I y II, y agregano. Al mismo tiempo, suprimen la inflamación producida por la artrosis y induce un efecto reparador y protector del cartílago y hueso subcondral.

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis is a degenerative disease that manifests itself in the temporomandibular joint with pain, stiffness and limited mobility. Nowadays, new therapeutic approaches of regenerative medicine allow to restore morphofunctionally and structurally the body structures damaged by osteoarthritis.

Objective: To determine the effect of the use of adult stem cells in the regeneration of osteoarthritis of the temporomandibular joint.

Material and methods: A systematic review was carried out following the PRISMA guidelines. PubMed, Scopus and Web of Science databases were used. The articles were included according to the PICO question and the inclusion and exclusion criteria, the articles were selected by eliminating duplicates, analyzing the titles and abstracts, and finally reading the full texts.

Results: In the initial search, a total of 108 articles were found, of which 8 were included in this systematic review. Of this total, 2 dealt with adipose stem cells, 3 with bone marrow mesenchymal stem cells, 1 with mesenchymal stem cells, 1 with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and 1 with dental pulp-derived mesenchymal stem cells

Conclusions: Adult stem cells can regenerate the fundamental components of the extracellular matrix of temporomandibular joint cartilage, such as type I and II collagen and aggrecan. At the same time, they suppress the inflammation produced by osteoarthritis and induce a reparative and protective effect on cartilage and subchondral bone.

Palabras clave:

“Stem cell”, “temporomandibular joint”, “arthrosis”

I-INTRODUCCIÓN

1-CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DE LA ATM

La articulación temporomandibular (ATM) es una articulación que relaciona la mandíbula, el único hueso capaz de movilidad de la cabeza, con la porción escamosa del hueso temporal ^{1,2}. La articulación es simétrica y se encuentra delante de la oreja ². Está formada por el cóndilo mandibular y la fosa glenoidea del hueso temporal y están separados por el disco articular ^{1,2}. (Figura 1).

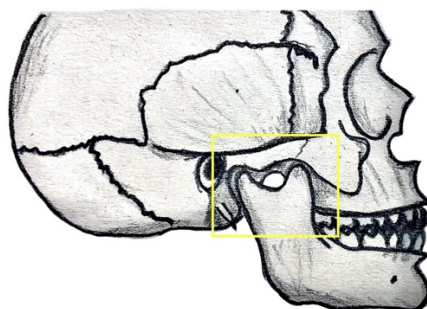


Figura 1. Representación de la articulación temporomandibular. Producción propia.

Este sistema forma un complejo funcional y permite una articulación diartrosis de tipo condílea, es decir que hay movimiento libre entre el hueso temporal y el cóndilo. Esa articulación hace posible la apertura y cierre de la boca mediante movimientos de bisagra y de desplazamiento, llamado también gínglimo y artrodia respectivamente ^{1,2,3}. Además, todos estos componentes se encuentran lubricados por el líquido sinovial, que permite tanto la realización de los movimientos mandibulares, como el transporte de nutrientes. Por tanto, a pesar de que la ATM posee características comunes con las demás articulaciones del cuerpo humano, lo que le diferencia de las otras articulaciones, es que tiene un punto final rígido gracias a la máxima intercuspidad de los dientes. La posición del cóndilo mandibular dentro de la fosa glenoidea no depende solamente de la propia anatomía de esos elementos, sino de un conjunto formado por la oclusión dentaria, de músculos, ligamentos ³. Dentro del sistema masticatorio, la ATM juega un papel esencial. Por tanto, la ATM está implicada en, además de la masticación, en el habla, la deglución, así como en las expresiones faciales ^{2,3}.

1.1 Estructuras esqueléticas

1.1.1 Cóndilo mandibular

El cóndilo mandibular es una eminencia elipsoidea que forma parte del maxilar inferior, en continuación de la rama mandibular, y que articula con el cráneo ^{1,2,3}. Está compuesto por dos elementos; una cabeza cuya parte superior se encuentra en contacto con el hueso temporal, y un cuello ^{2,3}. Además, la superficie articular del cóndilo está dividida en dos por una cresta transversal; una anterior que es mayor, recubierta de 2mm de fibrocartílago y una posterior, más pequeña, cubierta de tejido fibroso avascular. El cartílago del cóndilo se considera como el centro activo de crecimiento hasta la segunda década de la vida. Eso le permite adaptarse a las exigencias funcionales. Por eso, según la edad, puede cambiar de morfología ³. (Figura 2 y 3).

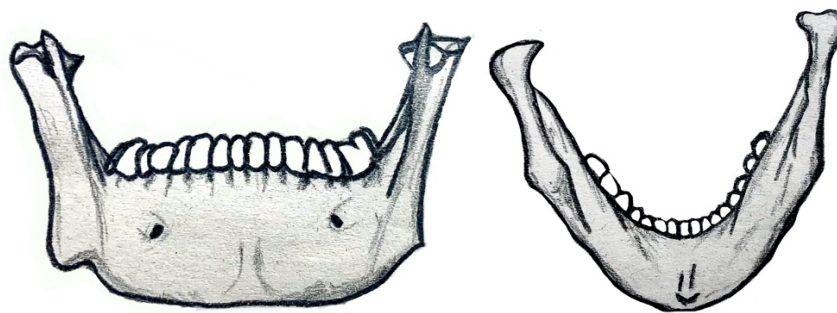


Figura 2 y 3. Representación de la mandíbula. Diferentes puntos de vista de los cóndilos mandibulares. Producción propia.

1.1.2 Superficie glenoidea del temporal

La superficie glenoidea se encuentra en el hueso temporal del cráneo. Corresponde a la cara inferior de la porción escamosa del temporal y está compuesta por la fosa glenoidea y la eminencia articular ^{1,2,3}. La fosa glenoidea es cóncava en todos los sentidos y la eminencia articular es convexa en sentido anteroposterior, lo que previene la luxación y la subluxación de la ATM ^{1,2,3}. La superficie glenoidea puede variar con la edad, según el aprendizaje de la masticación o por la pérdida dentaria ³. Asimismo, la superficie glenoidea presenta superficies funcionales que son la vertiente anterior y el polo medial de cóndilo mandibular, con la eminencia articular y la parte medial de la glenoides ¹. Estas superficies están recubiertas por una capa de 0,5mm tejido fibroso avascular con escasas células cartilaginosas (fibrocartílago), permitiendo resistir

a presiones ^{1,3}. Este sistema se vuelve frágil cuando las superficies son sometidas a presiones mantenidas en el tiempo ¹. (Figura 4).

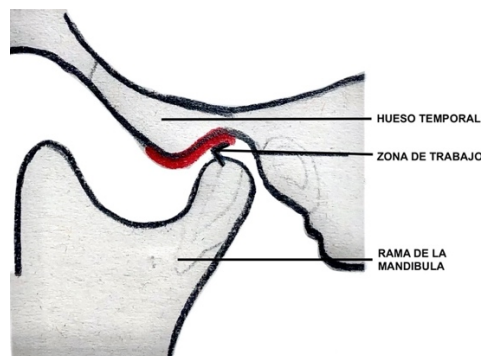


Figura 4. Representación de la superficie glenoidea del hueso temporal con su zona de trabajo. Producción propia.

Por otro lado, también presenta superficies afuncionales que constan únicamente de la parte profunda y posterior de la fosa glenoidea ¹. En esta zona y con el techo de la fosa glenoidea, el fibrocartílago está ausente, sino se encuentra una fina capa de periostio no adaptada para recibir presiones ¹. Las superficies articulares de trabajo son ambas convexas y con esta falta de coherencia, y para permitir la función normal de la articulación, se requiere la presencia del disco articular entre el cóndilo y la eminencia articular ^{1,2}.

1.1.3 Disco articular

El disco articular es una estructura formada de tejido conectivo denso, situada entre el cóndilo y la eminencia articular ^{1,3}. Tiene una morfología discoidea permitiendo resolver la disarmonía entre las caras articulares y divide la cavidad articular en un compartimiento infradiscal y supradiscal ^{1,2,3}. El disco articular se divide en cuatro zonas: anterior, intermedia, posterior y retrodiscal ¹.

- La zona anterior esta formada por tejido conectivo denso, con un espesor de 1 a 2 mm ^{1,3}.
- La zona intermedia es la parte más delgada con un espesor de 0,2 a 0,4 mm. Está formada por tejido conectivo denso, es avascular, no presenta inervación y representa la zona funcional. Eso permite soportar presiones más elevadas durante las funciones como la masticación y el apriete dentario ^{1,2}.

- La zona posterior es la parte más gruesa del disco, con un espesor de 3 a 4 mm ^{1,3}. Está compuesta de tejido fibroso menos compacto con un gran número de fibras elásticas y es una zona inervada y vascularizada ¹.
- La zona retrodiscal, situada hacia atrás, se compone por una gruesa capa de tejido ricamente vascularizado e inervado por el nervio trigémino. Por lo tanto, tiene una alta capacidad inflamatoria y sensibilidad por la presencia de los corpúsculos de Ruffini unidos con terminaciones nerviosas libres ^{1,2}. Por todo ello, el disco articular se mueve hacia delante y acompaña los movimientos del cóndilo y se conecta por delante a la cápsula articular ^{2,3}.

1.1.4 Cápsula articular

La cápsula articular es una envoltura fibrosa laxa que rodea la ATM. La recubre totalmente excepto la porción medio ventral por donde se insertan las fibras del músculo pterigoideo lateral ^{1,2,3}. Su función es unir y estabilizar los movimientos, siendo también un elemento sensible en el control neuromuscular ¹. Debido a su gran inervación, la cápsula articular proporciona una rica fuente de información propioceptiva respecto a los movimientos y la posición, y su irritación provoca dolor ^{1,2}. (Figura 5).

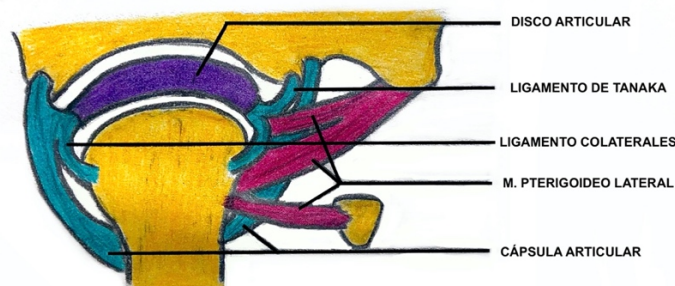


Figura 5. Representación de la cápsula articular y sus ligamentos de la articulación temporomandibular. Producción propia.

La cápsula está sostenida por dos tipos de ligamentos: los ligamentos directos o propios, que son los ligamentos discales colaterales y temporomandibular, e indirectos o a distancia, los ligamentos esfenomandibular e estilomandibular ^{1,3}. Existen cuatro tipos de ligamentos y ninguno de ellos interviene en la función masticatoria, sino que sirven de sistema de limitación pasiva en los movimientos ³. (Figura 6).

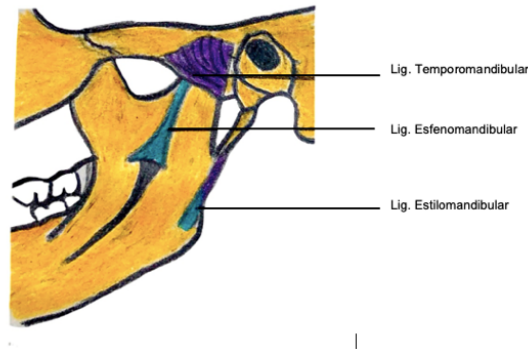


Figura 6. Representación de los principales ligamentos de la cápsula articular de la articulación temporomandibular. Producción propia.

1.2 Músculos

Los músculos posibilitan los movimientos masticatorios del sistema de la articulación temporomandibular. Dentro de ellos, se encuentran el músculo temporal, masetero, pterigoideo medial y lateral ¹. Los músculos digástricos genihioideos y milohioideos también tienen un papel importante dentro de la dinámica, pero no pertenecen a los músculos de la masticación ³. El músculo temporal se carga del cierre de la mandíbula y de su retrusión. El masetero también tiene como función el cierre, pero además permite la protrusión y lateralidad del lado contrario. Asimismo, el pterigoideo medial juega el mismo papel, excepto que provoca una lateralidad homolateral. Por fin, el pterigoideo lateral desempeña un papel diferente de los demás ya que faculta la tracción y del disco durante la apertura, la desviación lateral y protrusión, permitiendo su estabilización ^{1,2,3}.

2-ENFERMEDAD ARTICULAR: LA ARTROSIS

La artrosis (OA) es una enfermedad articular degenerativa crónica de origen multifactorial más frecuente en la actualidad, de hecho, su frecuencia ha incrementado un 30% en los últimos años ^{4,5,6}. La artrosis conlleva la pérdida localizada de cartílago y remodelación del hueso adyacente y afección de los tejidos circundantes por ello. Por ello es una de las principales causas de discapacidad y dolor en el mundo pudiendo comprometer la calidad de vida de la persona afectada ⁴. El cartílago condilar está formado por una abundante matriz extracelular con condrocitos. Los condrocitos secretan los componentes orgánicos de la matriz, que son colágeno tipo I principalmente y tipo II, ácido hialurónico, proteoglicanos y glucoproteínas. El agregado, junto con el colágeno

del tipo II es un componente fundamental en la función y estructura del cartílago. Según las características de la matriz, el cartílago del cóndilo se distingue en cartílago fibroso. Las personas afectadas sufren de dolor y rigidez así que diferentes grados de limitación funcional y psicológica. Pero a veces se puede presentar como asintomático ^{4,5}. Las principales áreas afectadas por esta enfermedad son las rodillas, las caderas y las articulaciones pequeñas de las manos ⁴. La incidencia es mayor en personas con edad avanzada y en mujeres, siendo la artrosis el cuarto factor de morbilidad en las mujeres mayores de 60 años en comparación con en los hombres, que es el octavo ⁵. (Figura 7).



Figura 7. Representación de la diferencia morfológica entre una articulación normal y una articulación con osteoartritis. Producción propia.

El proceso de envejecimiento se asocia con otros cambios a nivel molecular, que también juegan un rol en la aparición de artrosis con el progreso de la edad. La alteración morfológica de la articulación se debe a la reducción de las células productoras de cartílago llamadas condrocitos. Los condrocitos son las únicas células en el cartílago y son responsables de la mantención de los componentes de la matriz extracelular. Son células de vida larga cuyo número se ve disminuido por la edad y por la apoptosis, muerte celular ⁶. Por lo tanto, con el envejecimiento se observa un desequilibrio de la actividad anabólica/catabólica ya que los condrocitos son incapaces de suplir esta degradación enzimática de matriz extracelular, produciendo nueva matriz, con lo cual queda un balance negativo en la formación de matriz del cartílago lo que puede desembocar en artrosis ⁶.

2.1 Artrosis de la ATM

La artrosis de la ATM puede proceder por una serie de acontecimientos, empezando por un desplazamiento del disco anterior, y la perforación del disco

conduce a la disminución de la función de la ATM, terminando por la producción de la osteoartrosis ⁷. La artrosis es una de las enfermedades degenerativas más común de la articulación temporomandibular de origen mecánico y biológico ^{7,8}. El dolor y el deterioro funcional son signos que afectan a la calidad de vida ⁸. El tratamiento de la enfermedad es principalmente no invasivo, utilizando farmacoterapia, fisioterapia y adaptaciones conductuales. En los casos más avanzados, la artrocentesis, que permite un lavado intraarticular, es la intervención más directa en la ATM ⁸.

2.1.1 Factores de riesgo

La demografía como la edad y el sexo femenino, la genética, la maloclusión dentaria, la sobrecarga y la existencia de una enfermedad agravante son los principales factores de riesgo de la artrosis ^{5,6}. La artrosis provoca cambios anatómicos motivados por la inflamación, degradación y el proceso de reparación y eso conlleva el dolor característico de la enfermedad con destrucción articular ⁵. En los estados iniciales, el dolor aparece únicamente con la actividad, pero en estados avanzados, puede aparecer por el mínimo movimiento articular, incluso en reposo ^{5,6}. (Figura 8).

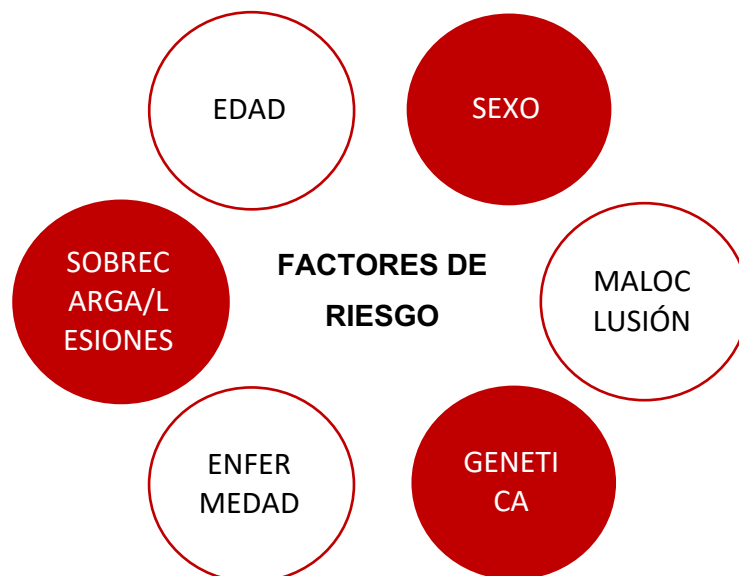


Figura 8. Esquema representativo de los factores de riesgo de la artrosis de la articulación temporomandibular. Producción propia.

2.1.2 Diagnostico

Analíticamente, los resultados son normales. A nivel radiológico, no se percibe nada en la fase inicial pero sí con el avance de la enfermedad. En efecto, se aprecia una disminución del espacio articular, con esclerosis del hueso subcondral y formación de osteofitos marginales y quistes ^{5,6}. La presencia de citoquinas proinflamatorias IL-1; IL-6, IL-8 y TNF-alfa indica una artrosis más inflamatoria. Las IL son interleucinas que principalmente se encargan de regular la activación de las células del sistema inmune. Algunas tienen funciones proinflamatorias y otras antiinflamatorias. El factor de necrosis tumoral es un regulador proinflamatorio central del sistema inmune. Es un importante modular de la función celular y participa de manera crítica en la homeostasis inmunológica, la carcinogénesis y el desarrollo de células madre.

2.1.3 Tratamiento

El tratamiento adaptado es difícil por razón farmacéutica, dosis no suficiente y no apropiada, diagnostico erróneo y otro ⁵. Se trata de aliviar el dolor y la inflamación, intentar la conservación de la funcionalidad y evitar la deformación de la articulación ⁵. Los diferentes tipos de tratamiento son la farmacoterapia, la terapia física, y la cirugía.

A veces, esos tratamientos no son suficientes y sigue evolucionando la enfermedad. De ahí, se buscan otras soluciones, como la sustitución articular. La búsqueda de nuevas opciones terapéuticas como la ingeniería tisular puede ser una solución a largo plazo mediante el trasplante de células madre ⁶.

3- CÉLULAS MADRE

3.1 Definición

Una célula madre es célula indiferenciada y con potencialidad, es decir, que es capaz de dividirse en células hijas sin limite y diferenciarse en diferentes tipos de células especializadas con sus propias funciones ^{9,10,11}. Las células madre se pueden clasificar dependiendo de dos criterios: origen y de su capacidad para diferenciarse en tipos celulares o potencialidad. Dependiendo del origen, se encuentran las células madre embrionarias (CME), que derivan de la masa celular interna de un blastocito como su nombre indica se encuentra únicamente en el embrión durante el desarrollo embrionario, y las células madre

adultas (CMA), que se encuentran en todo cuerpo del individuo adulto tras el desarrollo. En función de su potencialidad, se observan cuatro tipos de células: las células madre pluripotentes, multipotentes, totipotentes e unipotentes ^{9,12}. Las células madre totipotenciales se forman en el momento de la unión del ovulo con un espermatozoide para formar el cigoto y son capaces de producir cualquier tejido y desarrollar un organismo completo; las células madre pluripotenciales tienen la habilidad de diferenciarse a tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas embrionarias; las células madre multipotenciales, tienen una gran capacidad de división y auto renovación, y son capaces de diferenciarse a distintos tipos celulares procedentes de la misma capa embrionaria, esta característica hace que sean ideales para el uso de trasplantes de tejido. Por último, las células unipotentes pueden generar un único tipo de células y provienen a partir de las células pluripotentes. Las células madre embrionarias generan células pluripotentes, las células madre adultas generan células multipotentes ^{9,10,11,12}. (Figura 9).

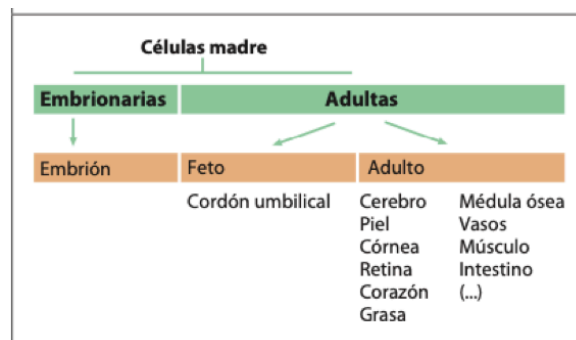


Figura 9. Clasificación de las células madre según su origen. Extraído de: *Las células madre o progenitoras*. Teresa Pérez de Prada. 2009. Libro de la salud cardiovascular¹¹

3.2 Células madre adultas

Las células madre adultas (CMA) derivan principalmente de la médula ósea, pero provienen también de la piel, los ligamentos periodontales, el sistema nervioso, el tejido adiposo, el hueso trabecular y membranas sinoviales ^{11,12}. Están presentes en diversos tejidos: hematopoyético, neuronal, epidérmico, gastrointestinal, músculo esquelético, músculo cardíaco, hígado, páncreas y pulmón ⁹. (Figura 10).

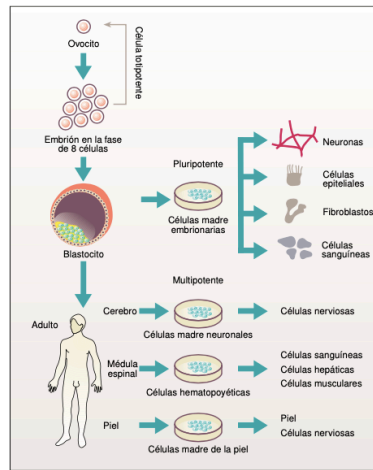


Figura 10. Demuestra la evolución de cada tipo de células. Extraído de: La investigación con células madre. Sandra TORRADES. 2003. OFFARM¹⁰

Dentro de ellas, se encuentran las células madre hematopoyéticas y las células madre mesenquimales (CMM). Tienen una capacidad de versatilidad o de transdiferenciación, lo que significa que el tejido de un órgano puede generar células de ese tejido, pero también de un otro tejido. Su versatilidad junto a sus otras características es muy interesantes y ideales para la ingeniería de tejidos, la medicina regenerativa y la terapia de sustitución celular ^{9,10,12}. Entonces, la idea es de utilizar las CMA como medicina regenerativa. Eso quiere decir obtener células madre y cultivarlas in vitro o in vivo, controlando su proliferación y diferenciación y luego poder trasplantarlas al paciente, siendo células maduras funcionales, con el objetivo de reparar las células dañadas ^{10,11,12}. Esa técnica puede evitar los problemas de rechazos inmune de los homotrasplantes, las consecuencias estéticas y funcionales de la zona donante de los autotrasplantes, las complicaciones por las implantaciones de materiales aloplásticos y problemas éticos con el uso de CME ^{11,12}. Sin embargo, puede presentar inconvenientes como el desarrollo de infecciones una vez inyectado en los humanos debido a los métodos de procedimiento en laboratorio que precise suplementos animales y medios de cultivo, los casos de rechazos si no son células madre autólogas y la posibilidad de desarrollo de tumores por la división celular no controlada ¹¹. Hoy en día, la médula ósea es la principal fuente de las CMA, más precisamente, de las CMM. ¹². En efecto, posee características que permiten un recurso celular propio, abundante y accesible para la terapia celular autóloga, pero sigue teniendo el problema de la cantidad en el cuerpo humano

¹².

3.3 Implicación de la célula madre adulta en la reparación tisular

En los últimos años, el campo investigador ha incrementado su interés sobre la terapia génica con las células madre debido a sus características y potencial terapéutico, esperando ser una solución futura para las enfermedades incurables, como la diabetes, el Parkinson, el infarto del miocardio ^{9,10,12}. Sin embargo, existen problemas técnicos y éticos ^{10,11}.

La ingeniería tisular es una solución alternativa al tratamiento quirúrgico de los trastornos de la ATM, reduciendo la necesidad de remplazo total de la articulación para regenerar las estructuras dañadas ¹². Lo ideal sería que los componentes de la ATM creados por ingeniería tisular proporcionan un equivalente estructural y funcional. Por eso, es necesario la buena selección de células, factores de crecimiento y materiales de andamiaje, tanto sintético como natural, que trabajan como un conjunto para conseguir un éxito ¹². Las CMA son las células ideales y prometedoras para el tratamiento de los trastornos de la ATM, así como para la ingeniería titular del disco y cóndilo para reparar y regenerar la ATM ¹². Dentro de las CMM, se encuentran las células madre derivadas de la medula ósea (BMSC), del tejido adiposo (ASC), sinovial y dental (SHED-CM), del músculo, de la dermis, así que del cordón umbilical (hUCM-MS). Su facilidad de aislamiento y su compatibilidad inmunológica para las terapias autólogas son las principales ventajas de estas células. Sin embargo, el manejo de las CMM para la regeneración de la ATM está todavía en fase de evaluación preclínica, pero los estudios in vivo en animales están demostrando la eficacia de las células en esta terapia ^{10,12}. Por tanto, la pregunta de investigación del presente trabajo es analizar qué efecto tendrá la inyección de CMA en la regeneración de la artrosis de la articulación temporomandibular.

4- JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 Justificación

La justificación de esta revisión sistemática es saber si existe un tratamiento contra la artrosis de la articulación temporomandibular, no solo aliviar el dolor y las molestias, ni reconstruir con técnicas quirúrgicas, pero encontrar un medio de regenerar los componentes celulares de la articulación. Eso permitiría

facilitar la vida cotidiana de las personas afectadas, mejorando su capacidad de movimiento de la mandíbula.

Por ello, el estudio de las células madre adultas puede ser un tratamiento con muchos beneficios, siendo no invasivo y durable en el tiempo.

4.2 Hipótesis

La hipótesis de la revisión sistemática considera la regeneración de los componentes de la articulación temporomandibular con artrosis mediante la inyección de células madre adultas.

4.3 Objetivo general

El objetivo de esta revisión sistemática es determinar el efecto del uso de las células madre adultas en la regeneración de la artrosis de la articulación temporomandibular.

4.4 Objetivos específicos

- Evaluar la variación en la composición de la matriz del cartílago tras el tratamiento con las células madre adultas.
- Evaluar el efecto de la inflamación artrósica con la inyección de las células madre adultas en la ATM.
- Evaluar, a nivel microscópico y macroscópico, si la inyección de las células madre adultas es exitosa para la regeneración del hueso y cartílago de la articulación temporomandibular en un paciente que padece de artrosis.

II- MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realiza siguiendo la guía de PRISMA¹³ para la preparación de la revisión sistemática.

2.1 Criterios de elegibilidad

Para llevar a cabo la revisión, y para dar respuesta a los objetivos, se han realizado una serie de preguntas clínicas estructuradas siguiendo el método PICO (Pacientes, Intervención, Comparación y Resultados). Se han incluido los estudios si cumplen los siguientes criterios:

- **Population (Población):** paciente con artrosis causada por el desgaste.
- **Intervention (Intervención):** inyección de las células madre adultas.
- **Outcome (Resultado):** éxito, complicación o no éxito de la regeneración del hueso y cartílago de la articulación temporomandibular.

¿En los pacientes con artrosis de la ATM, el efecto de la inyección de las células madre adultas en su regeneración producirá una mejora morfofuncional?

Se han incluido estudios, con animales presentando artrosis de la articulación temporomandibular como muestra, en que se analiza el efecto de la de las diferentes células madre adultas en la regeneración de la ATM con artrosis. La diferenciación de las células madre adultas se puede llevar a cabo in vitro, con su posterior inyección, o in vivo.

CRITERIOS DE INCLUSION	CRITERIOS DE EXCLUSION
<ul style="list-style-type: none">• Estudio experimental• Fecha entre 2011 y 2022• En animales• Inyección de células madre• Regeneración ósea• En la articulación temporomandibular• Con artrosis• En inglés o español	<ul style="list-style-type: none">• Revisiones sistemáticas, narrativas• Implantación células madre mediante andamiaje (procedimiento invasivo)• En la rodilla

Tabla 1. Demuestra los criterios de inclusión y criterios de exclusión. Producción propia.

2.2 Fuente de información y estrategia de búsqueda

Se ha realizado una búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science, restringiendo los artículos del 2011 al 2022, utilizando las palabras clave “stem cell”, “temporomandibular joint” y “arthrosis” combinadas con el operador booleano “AND” para obtener los artículos que incluían los términos de búsqueda utilizados (“stem cell” AND “temporomandibular joint” AND “arthrosis”) en todas las bases de datos. Se incluyen artículos adicionales mediante una búsqueda cruzada. La última búsqueda realizada en estas bases se ha realizado el 14 de febrero del 2022.

BASE DE DATOS	BUSQUEDA	FILTROS	FECHA
PUBMED	Stem cell AND temporomandibular joint AND arthrosis n = (104)	-Fecha entre 2011 y 2022 -No revisión -Estudios -Ensayos in vivo e in vitro -En animales -Inglés, español	2/02/22
SCOPUS	Stem cell AND temporomandibular joint AND arthrosis n = (2)	-Fecha entre 2011 y 2022 -No revisión -Estudios -Ensayos in vivo e in vitro	3/02/22
WEB OF SCIENCE	Stem cell AND temporomandibular joint AND arthrosis n = (2)	-Fecha entre 2011 y 2022 -No revisión -Estudios -Ensayos in vivo e in vitro	8/02/22

Tabla 2. Estrategia de búsqueda. Producción propia.

2.3 Selección de estudios

Tras realizar la búsqueda en las bases de datos, se han eliminado los artículos duplicados y se han examinado los títulos y los resúmenes de los estudios para asegurarse de que eran pertinentes.

Luego, se han incluido los estudios que cumplían los criterios de elegibilidad mediante la evaluación del texto completo. Los datos han sido revisados independientemente por dos revisores imparciales (Sandra Atienzar Aroca y Agathe Beck).

2.4 Extracción de los datos

Se ha leído detalladamente los artículos seleccionados, con el objetivo de extraer los conceptos clave y realizar un resumen de los datos para utilizarlos con posterioridad. De cada estudio se han obtenido los siguientes datos: el diseño del estudio (estudio experimental aleatorio controlado, in vivo, in vitro), el tipo y tamaño de la muestra (conejos, ratones), el tipo de células (BMSC, MSC diferenciadas in vitro o indiferenciadas, ASC, hUCM-MSC, SHED-CM), los métodos de evaluación de la exposición y el resultado (histología, radiológica, tinción inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real PCR, resultado clínico), la edad (meses), el período de seguimiento (semanas) y éxito, fracaso de la regeneración (resultados y conclusión).

2.5 Valoración de la calidad

Tras la búsqueda y el análisis de los resultados, se ha realizado una evaluación de los riesgos de sesgo individuales de cada artículo que forma parte de la revisión (*Tabla*). Para ello, se emplea la guía CASPE y ARRIVE ^{14,15}.

III-RESULTADOS

3.1 Elección de estudios. Flow chart.

Para realizar el Flow chart, se realiza la identificación de los estudios mediante búsquedas en bases de datos; Pubmed (n = 104), Scopus (n =2) y Web of Science (n = 2). Las palabras clave “stem cell”, “temporomandibular joint” y “arthrosis” combinadas con el operador booleano “AND” permiten identificar 108 artículos. Se eliminan los duplicados (n =4) y obtenemos 104 artículos. Se excluyen los artículos (n = 78) mediante la lectura del título y resumen, así que nos quedan 26 artículos. Todos los artículos encontrados fueron completos, por ello se evalúan 26 artículos para la elegibilidad de la inclusión en nuestra revisión sistemática. Después de revisar todos los artículos en la etapa de selección del texto completo para comprobar su elegibilidad, se introduce el número total de artículos que se excluyen (n = 18), con el motivo de exclusión. Para terminar, obtenemos los artículos incluidos en la revisión (n = 8).

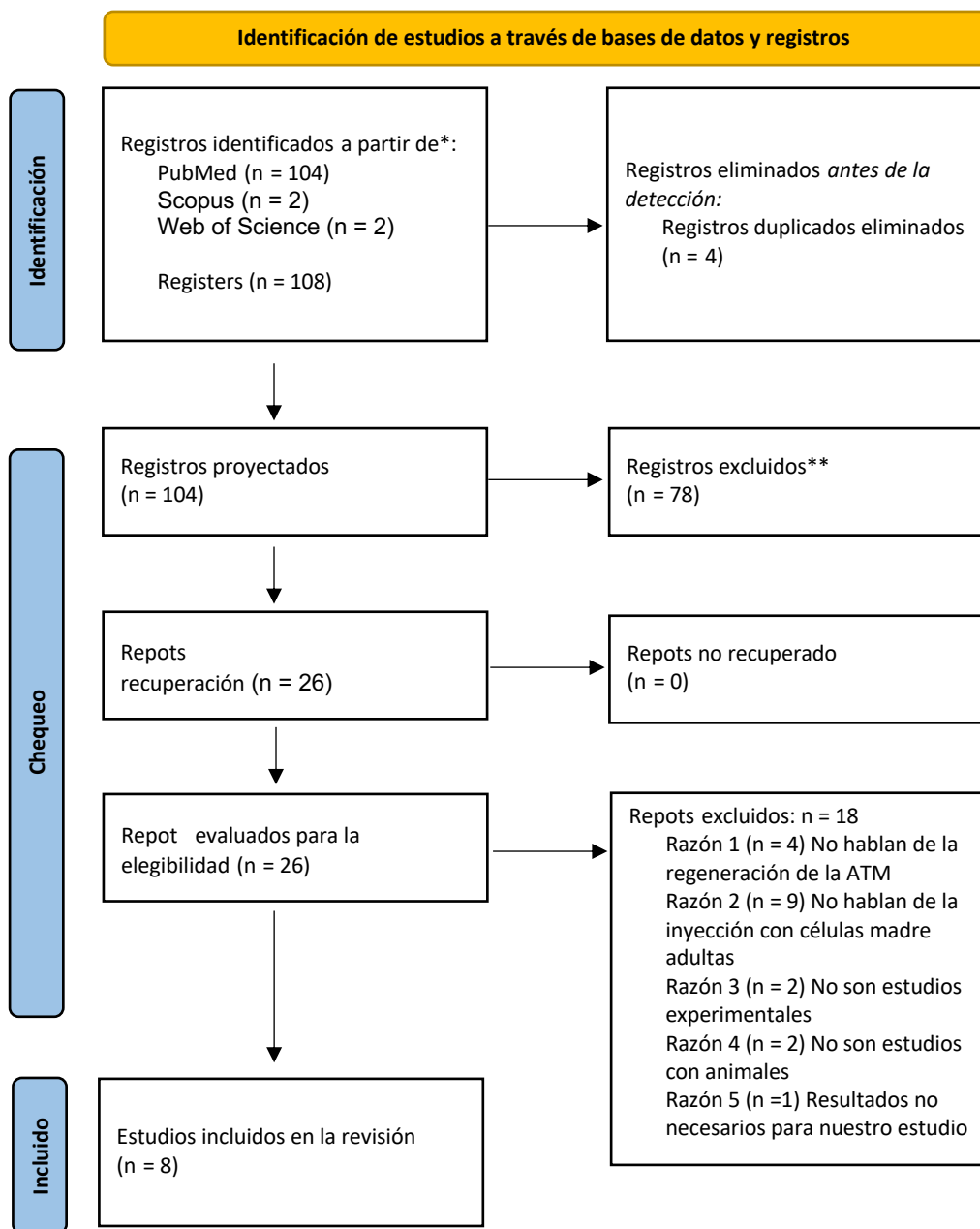
Estudios que cumplían criterios de inclusión pero que han sido excluidos, con el motivo

Zhi-Ming Liu y cols. ¹⁶	No habla de la regeneración de la ATM, sino de su degeneración.
Jin-Long Sun y cols. ¹⁷	No habla de la regeneración de la ATM, sino de su degeneración.
Y. Ishizuka y cols. ¹⁸	No habla de la regeneración de la ATM, sino de su degeneración.
Xin-Tong Xue y cols. ¹⁹	No habla de la regeneración de la ATM, sino de su degeneración.
Chen Cui y cols. ²⁰	No se trata de la inyección con las células madre adultas.
Shipin Zhang y cols. ²¹	No se trata de la inyección con las células madre adultas.
Jiao K. y cols. ²²	No se trata de la inyección con las células madre adultas.
Guomin Wu y cols. ²³	No se trata de la inyección con las células madre adultas.
Yabing Dong y cols.	No se trata de la inyección con las células madre adultas.
J.L Sun y cols. ²⁴	No se trata de la inyección con las células madre adultas.
Yue Zhou y cols. ²⁵	No se trata de la inyección con las células madre adultas.
Till E. Bechtold y cols. ²⁶	No se trata de la inyección con las células madre adultas.
X.D Whang y cols. ²⁷	No se trata de la inyección con las células madre adultas.
Ng Johnathan y cols. ²⁸	No son estudios experimentales
P. Donahue Ryan y cols. ²⁹	No son estudios experimentales

Sembronio Salvatore y cols. ³⁰	Estudios en humanos
De Riu Giacomo y cols. ³⁰	Estudios en humanos
Kobayashi Eizaburo y cols. ³¹	Resultados no necesarios para nuestro estudio

Estudios incluidos y sus características

- *Ahtiainen K. y cols.*³²: Inyección de ASC mediante disco de polilactida
- *Chen K. y cols.*³³: Inyección de CMM
- *Zhang. M y cols.*³⁴: Inyección de BMSC
- *Lu. L y cols.*³⁵: Inyección de BMSC
- *Kim.H y cols.*³⁶: Inyección de hUCM-MSC
- *Ogasawara N. y cols.*³⁷: Inyección de SHED-CM
- *Köhnke R y cols.*³⁸: Inyección de ASC
- *Zaki A. y cols.*³⁹: Inyección de BMSC



3.2 Análisis de las características de los estudios revisados

Autor/Título	Tipo de estudio	Periodo de seguimiento (semanas)	Muestra (Conejo/ ratón)	Sexo	Edad (meses)	Grupos	Tipo de células	Métodos de evaluación	Resultados	Conclusión
<i>Katja Ahtiainen y cols.</i> ³²	Estudio experimental no aleatorio In vivo + in vitro	26 y 52	10 C	H	30-36	-Control -Diferenciado: Después implantación, dividimos 10/2	ASC	-TC -Histología -qRT-PCR	-Cóndilos más lisos y calcificados -Cartilago superficial más regular -Aumento expresión colágeno tipo II	Los discos de ASC diferenciados conducen a una morfología más regular y a una mayor calcificación del cóndilo en la ATM. No aparecieron signos de reacción inflamatoria.
<i>K. Chen y cols.</i> ³³	EEAC in vitro + in vivo	4, 12 y 24	46 C blancos		6	-A n = 12 -B n = 12 -C n = 12 -D n = 6 n=4 con inducciones OA para el etiquetado de las MSC autólogas implantadas	CMM	-Micro-TC -Histología -qRT-PCR	-Fibrocartilago engrosado + positivos para el colágeno tipo II -Aumento expresión ARNm de colágeno tipo II y agregano	La inyección intraarticular de CMM podría retrasar la progresión de las lesiones del cartilago y del hueso esponjoso subcondral en la ATM. La inducción condrogénica in vitro de las CMM podría potenciar estos efectos terapéuticos en mayor medida.
<i>Mian Zhang y cols.</i> ³⁴	Estudio experimental no aleatorio In vivo + in vitro	12	10 R	H	1,5	-G. control -G. n = 5 para histología -G. n = 5 para microscopía electrónica de transmisión	GFP-BMSC	-Histología -Microscopía electrónica de transmisión	-Actividad reparadora principalmente antes de las 12 semanas -Aumento colágeno tipo II -Disminución colágeno tipo I -Disminución de la anoikis en matriz del cartilago	La reposición de la matriz es el requisito inicial para la reparación del cartilago osteoartrítico. Un suministro celular continuo de BMSC logra los efectos reparadores.
<i>L. Lu y cols.</i> ³⁵	Estudio experimental no aleatorio in vivo + in vitro		9 R	H	1,5	-Micro-TC n = 3 -Histología n = 3 -PCR n = 3 -Control	GFP-BMSC	-Micro-TC -Histología -PCR -Imágenes de bioluminiscencia -Tinción inmunohistoquímica (IHC) e inmunofluorescencia	-Mejora del grosor del cartilago y arquitectura del hueso subcondral -Disminución de la cantidad de osteoclastos -Aumento niveles de ARNm para el colágeno tipo I y II -Disminución de la inflamación	Las inyecciones múltiples de BMSC muestran un efecto reparador inspirador el la OA inducida por UAC de la ATM en ratones. Las BMSC inyectadas localmente pudieron implantarse en el cartilago de la OA y diferenciarse en condrocitos.
<i>Hyunjeong Kim y cols.</i> ³⁶	EEAC in vitro + in vivo	12	25 C blancos	M		-Control n = 5 -inducido n = 5 -DEX n = 5 -hUCM-MSC MSC-L n = 5, MSC-M n = 5, MSC-H n = 5	hUCM-MSC	-Citometría de flujo -Análisis de proliferación celular -Histología -Micro-TC -Inmunohistoquímica -qRT-PCR	-Superficies claras, suaves, continuas y leve reducción de la tinción SO en comparación con el grupo de cóndilos normales -Alivio de la pérdida de las superficies óseas condilares -Eliminación de la inflamación -Aumento nivel de expresión de colágeno tipo I, II y agregano	Las hUCM-MSC mejoraron significativamente en efecto protector del cartilago, aumentaron el potencial de regeneración del cartilago y ejercieron efectos antiinflamatorios sin efectos secundarios locales o generales en un modelo de conejo de ATM-OA. Además, las células trasplantadas ejercen su efecto paracrino durante un periodo de tiempo suficientemente largo.

<i>N. Ogasawara y cols.</i> ³⁷	EEAC In vitro + in vivo	10 días	11 R	M	2,5	-G. control -G. pretratamiento -G. SHED-CM -G. DMEM	SHED-CM	-Inmunohistología -Nivel de proteína C reactiva PCR -Micro-TC -Histología -Medición del comportamiento del dolor	-Superficie más suave y disminución de la resorción hueso trabecular subcondral -Eliminación de la inflamación y dolor masticatorio	SHED-CM contiene múltiples factores terapéuticos con potencial para el tratamiento de la ATM. No observamos ningún efecto secundario adverso. No solo inhibe la cascada de degradación articular, sino que también regenera la lesión articular mediante la promoción de la proliferación de la capa de células polimórficas multipotentes y la producción de matriz de cartílago en ratones con OA de ATM.
<i>Robert Köhnke</i> ³⁸	EEAC In vivo + in vitro		28 C	H		-G1 n = 7 -G2 n = 7 -G3 n = 7 -G4 n = 7	ASC	-Histología -Microscopia electrónica de barrido	-Sin complicaciones, sin reacción inmunológica adversa -Aumento tejido condral -Aumento significativo del grosor del cartílago	Las células madre intraarticulares pueden ser una opción de tratamiento eficaz para la osteoartritis de la ATM gracias a su potencial condroregenerativo significativo.
<i>Ahmed ZaKi</i> ³⁹ <i>Abdelfatah</i>	EEAC In vivo	3	50 C de Nueva Zelanda		Adulto	-G. I n = 10 -G. II 2 subgrupos n = 10 y n = 10 -G. III n = 20	BMSC autóloga	-Microscopia de contraste de fase invertido -Citometría de flujo -Observación clínica -Histología -Histomorfométrica	-Aumento de la placa condilar cartilaginosa, hueso subcondral y eminencia articular -Eficiencia masticatoria normal si complicación postoperatoria	BMSC reparan de forma segura y eficaz los cambios degenerativos de la ATM de los conejos asociados a la artritis inducida.

Tabla 3. Características generales de los estudios revisados

3.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Se analiza el riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la guía CASPE¹⁴ que es una guía para los estudios in vitro. Estudiando todos los artículos a través de las preguntas, se obtiene 100% de bajo riesgo de sesgo para los ítems 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11. A contrario, el ítem 1 presenta 7/8 (87,5%) de artículos con bajo riesgo, el ítem 2, 3/8 (37,5%) y el ítem 4, 2/8 (25%). Eso indica

Leyenda: EEAC, Estudio experimental aleatorio y controlado; R, Ratón; C, Conejo; M, Macho; H, Hembra; G, Grupo; Micro-TC, Tomografía microcomputada

que la mayoría de los artículos estudiados presentan una buena calidad metodológica con bajo riesgo de sesgo. Se completa con un diagrama en columnas en 2D.

Tabla 4. Evaluación de los sesgos de los estudios individuales. Análisis del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la guía CASPE.

Identificación	Katja Ahtiainen y cols. ³²	K. Chen y cols. ³³	Mian Zhang y cols. ³⁴	L. Lu y cols. ³⁵	Hyunjeong Kim y cols. ³⁶	N. Ogasawara y cols. ³⁷	Robert Köhnke y cols. ³⁸	Ahmed Abdelfatah ZaKi y cols. ³⁹
Ítem 1	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Ítem 3	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 4	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Ítem 5	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 6	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 7	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 8	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 9	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 10	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 11	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

Leyenda: Ítem 1: pregunta claramente definido. Ítem 2: asignación de los pacientes aleatoria. Ítem 3: adecuadamente considerados hasta el final todos los pacientes. Ítem 4: cegamiento a pacientes/clínicos/personal del estudio. Ítem 5: ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? Ítem 6: grupos tratados de igual modo. Ítem 7: ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? Ítem 8: ¿Cuál es la precisión de este efecto? Ítem 9: ¿Puede aplicarse estos

resultados en tu medio? Ítem 10: ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? Ítem 11: ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y costes?

Símbolos:

- (+) Bajo riesgo de sesgo
- (-) Alto riesgo de sesgo

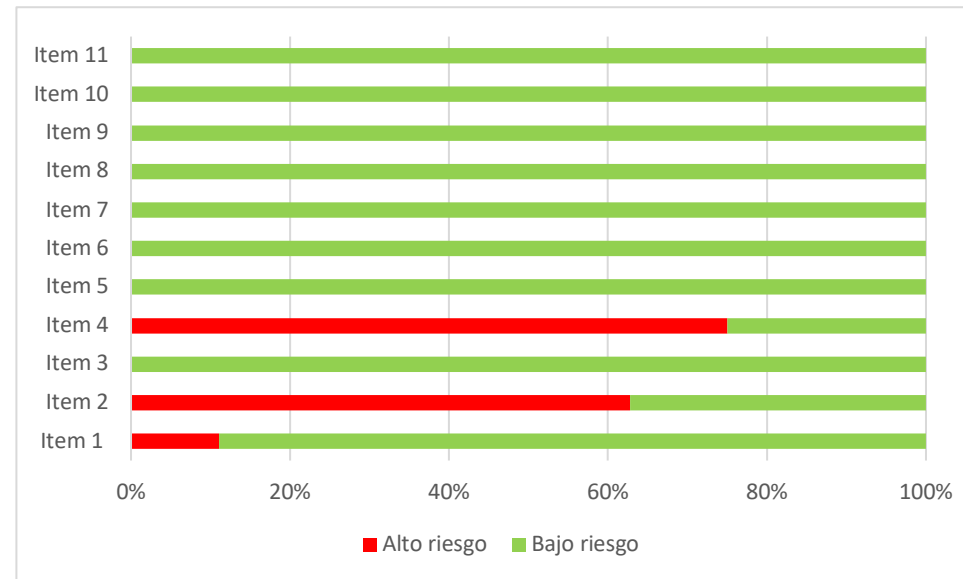


Figura 11. Riesgo de sesgo según guía CASPE: Revisión de los argumentos de los autores de los estudios incluidos en esta revisión sistemática sobre cada ítem de riesgo de sesgo presentados como porcentaje. Producción propia.

Se analiza el riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la guía ARRIVE¹⁵ que es una guía para los estudios in vivo. Los ítems 5, 7, 8, 12 y 13 son los únicos con 100% de los artículos presentando bajo riesgo de sesgo. Cada estudio presenta al menos un ítem de alto riesgo. Se observa que el riesgo de sesgo es mayor en comparación con la guía CASPE⁴⁰.

Tabla 5. Evaluación de los sesgos de los estudios individuales. Análisis de riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la guía ARRIVE¹⁵.

	Katja Ahtiainen y cols. ³²	K. Chen y cols. ³³	Mian Zhang y cols. ³⁴	L. Lu y cols. ³⁵	Hyunjeong Kim y cols. ³⁶	N. Ogasawara y cols. ³⁷	Robert Köhnke y cols. ³⁸	Ahmed Abdelfatah ZaKi y cols. ³⁹
Ítem 1	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 2	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 3	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Ítem 4	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 5	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 6	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 7	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 8	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 9	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Ítem 10	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Ítem 11	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 12	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 13	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 14	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Ítem 15	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Ítem 16	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 17	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Ítem 18	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Ítem 19	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)

Ítem 1: Título; Descripción del contenido del artículo de forma precisa y concisa. Ítem 2: Abstracto; Resumen preciso, con objetivos, detalles de especies, métodos, resultados y conclusión. Ítem 3: Resumen; referencias pertinentes, cómo y por qué la especie animal y modelo se utiliza. Ítem 4: describe claramente los objetivos principales y secundarios, o hipótesis. Ítem 5: Métodos; Naturaleza de los permisos de revisión ética. ítem 6: Métodos; N° de grupos experimentales y control, medida para minimizar los efectos del sesgo, unidad experimental. ítem 7: Métodos; Detalles de todos los procedimientos realizados. ítem 8: Métodos; Detalles de los animales utilizados. ítem 9: Métodos; Detalles de alojamiento, condiciones de cría, evaluaciones e intervenciones por el bienestar. ítem 10; Métodos; N° total de animales. ítem 11: Métodos; Asignación de los animales a los grupos experimentales. ítem 12: Métodos: Definir los resultados de los experimentos. ítem 13: Métodos; Métodos estadísticos. ítem 14: Resultados; Datos de referencia, estado de salud de los animales. ítem 15: Resultados, N° de animales incluidos en cada análisis. ítem 16: Resultados; Resultados con medida de precisión. ítem 17: Resultados; Eventos adversos. ítem 18: Discusión; Interpretación y implicación científica. ítem 19: Discusión; Comentar si es probable que los resultados se apliquen a otras especies. ítem 20: Discusión; Fuente de financiación.

Símbolos:

- (+) Bajo riesgo de sesgo
- (-) Alto riesgo de sesgo

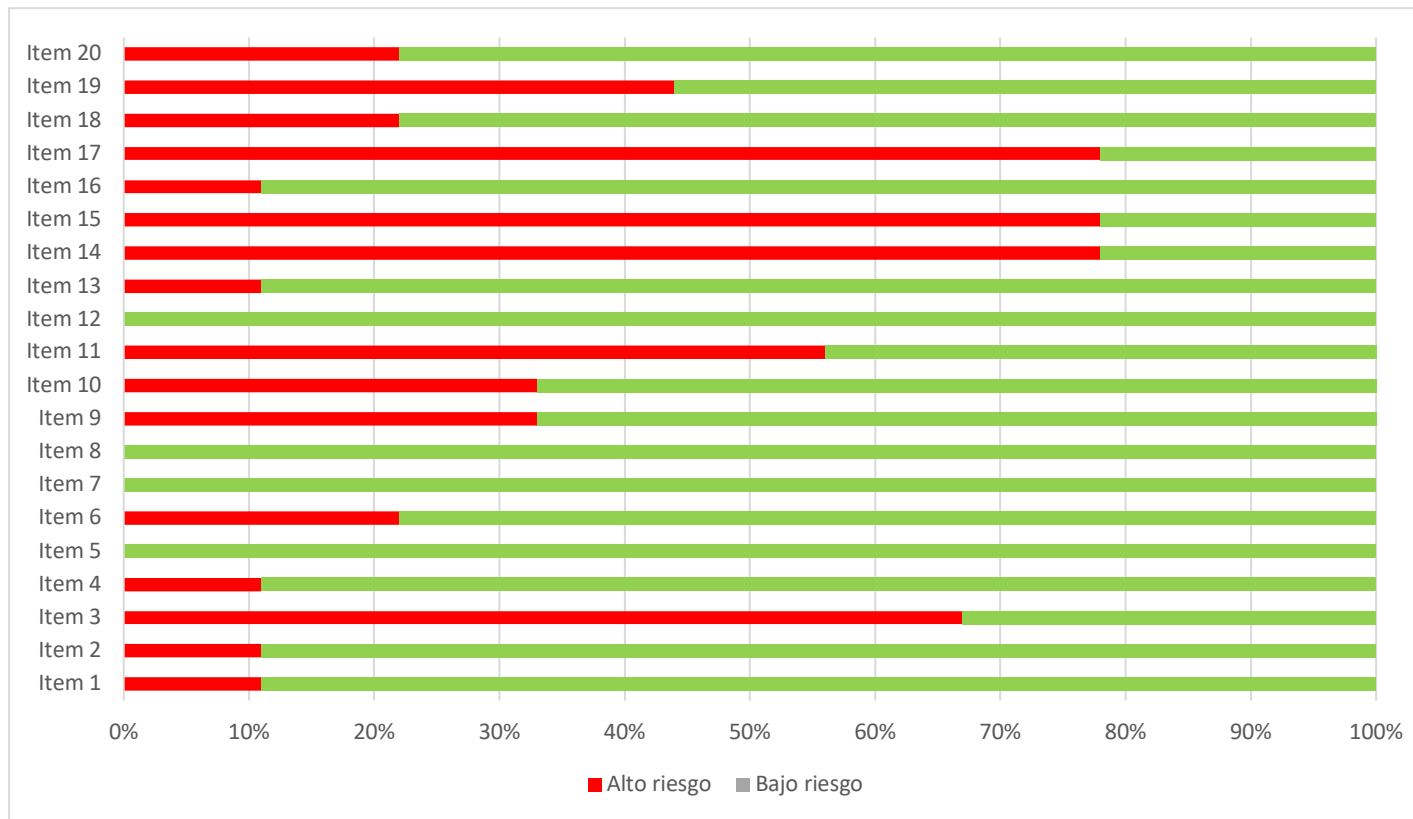


Figura 12. Riesgo de sesgo según guía ARRIVE: Revisión de los argumentos de los autores de los estudios incluidos en esta revisión sistemática sobre cada ítem de riesgo de sesgo presentados como porcentaje. Producción propia.

3.4 Síntesis resultados

3.4.1 Síntesis de los resultados: evaluar la variación de la composición de la matriz del cartílago tras el tratamiento con células madre adultas.

Como se resume en la Tabla 6, del total de los 8 artículos seleccionados en esa revisión sistemática, analizamos 6, los cuales evalúan la variación de la composición de la matriz del cartílago tras el tratamiento con CMA. Respecto al tipo de componentes en estos artículos, el 83,3% (5/6) hablan del colágeno (de tipo I o de tipo II) y el 66,7% (4/6) de agregano. Uno de los artículos muestra una disminución del nivel de colágeno de tipo I. Asimismo, un artículo compara CMM diferenciados in vitro con CMM indiferenciados. Ambos tienen la capacidad de mejorar el cartílago y el hueso subcondral. No obstante, las CMM diferenciados in vitro tienen un mayor potencial de regeneración. Con cualquier tipo de CMA, como BMSC, CMM, ASC y otras, se puede observar un aumento de los componentes fundamentales de la matriz cartilaginosa de la ATM atrósica, que son el colágeno tipo I y II, y agregano.


















3.4.2 Síntesis de los resultados: evaluar el efecto de la inflamación artrósica con la inyección de las células madre adultas en la ATM.

Del total de todos los artículos seleccionados, el 50% (4/8) evalúan el efecto de la inflamación, producida por la artrosis de la ATM, con la inyección de las CMA. Como se observa en la Tabla 7, se encuentra un nivel alto de citosinas proinflamatorias en la artrosis de la ATM, que se ve revertido a la baja hasta un nivel normal, mediante la inyección de células madre adultas. Dentro de las citosinas proinflamatorias evaluadas se encuentran TNF-a, IL-1, IL-1B, IL-6 y IL-7.

3.4.3 Síntesis de los resultados: evaluar, a nivel microscópico y macroscópico, si la inyección de células madre adultas es exitosa para la regeneración del hueso subcondral y cartílago de la articulación temporomandibular en un paciente que padece de artrosis.

Como se muestra en la Tabla 8, se analiza todos los artículos (8/8, 100%). Se estudia el efecto sobre el cartílago y el hueso subcondral de la inyección de las CMA, a nivel microscópico y macroscópico, en cuanto a la regeneración de la ATM con OA. Cada estudio compara varios grupos entre ellos, generalmente

compuesto por un grupo control y un grupo con un tipo de CMA. Globalmente, la cantidad y grosor de cartílago y hueso subcondral aumenta tras la inyección de las CMA en una lesión con OA, dejando una superficie lisa y continua, con una arquitectura bastante similar al del cartílago y hueso subcondral control. Sin embargo, para seguir el tratamiento de la lesión y tener CMA vivas, se recomienda inyecciones repetitivas según el tipo de células. Así, el tratamiento puede ser durable en el tiempo.

AUTOR	TIPO DE CELULA	COLAGENO TIPO I	COLAGENO TIPO II	AGRECANO	ÉXITO/FRACASO DEL TRATAMIENTO OBSERVACIÓN
<i>Katja Ahtiainen y cols.</i> ³²	ASC	 Menor con ASC	 ASC: x5 en 12 meses en comparación con A	 ASC: X7 en 6 meses x14 en 12 meses	-Éxito en la reparación de la matriz del cartilago
<i>K. Chen y cols.</i> ³³	CMM	NA	<u>4 semanas</u> -A < B + C  Tinción y expresión ARNm <u>12 y 24 semanas</u> -A Tinción  -C > B  Tinción -B + C  Expresión ARNm, pero < D	<u>4 semanas</u> -C > B  Expresión ARNm en comparación con A <u>12 y 24 semanas</u> -B + C  Expresión ARNm, pero < D	-La diferenciacion in vitro de las MSC aumenta significativamente la expresion de colageno tipo II y agrecano en comparacion con MSC indiferenciadas -Éxito en la reparación de la matriz del cartilago
<i>Mian Zhang y cols.</i> ³⁴	BMSC	- Control: fibras delgadas y organizadas - UAC 15w (BMSC 12w): revertieron el aumento =disminución de la fibrilación - GFP-BMSC rara vez expresan Col-I 	- Control: fibras delgadas y organizadas - GFP-BMSC: atenuación de la reducción en UAC 15W (BMSC 12w) en comparación con 15w UAC 	NA	-Capacidad de producir matriz cartiaginosa, efecto reparador de las BMSC en matriz del cartilago en la OA. -Actividad proliferativa de las BMSC pobre -Baja actividad mitotica -Matriz del cartilago reparada por las fibras de colageno bien organizadas con el tiempo
<i>L. Lu y cols.</i> ³⁵	BMSC	- Grupo UAC:  - GFP-BMSC: revertir el nivel  vuelve hasta nivel control a las 12 semanas	- Grupo UAC:  - GFP-BMSC: revertir el nivel  vuelve hasta nivel control a las 8 semanas	- Grupo UAC:  - GFP-BMSC: revertir el nivel  vuelve hasta nivel control a las 8 semanas	-Supervivencia de BMSC disminuye a los 7 días después de la inyección: realizar multiples inyecciones semanales para suministrar constantemente BMSCS a las lesiones, donde segregan colágeno de tipo II lo que permite el éxito de la terapia celular. -Efecto reparador en la OA de la ATM

<p><i>Hyunjeong Kim y cols.</i> 36</p>	<p>hUCM- MSC</p>	<p>-Grupo inducido: tinción positiva</p> <p>-Grupo MSC: nivel de expresión mayor que grupo inducida: aumento de nivel de ARNm, especialmente MSC-M</p> <p>-Grupo DEX: no diferencia en la expresión con grupo MSC</p> <p style="text-align: center;">↑</p>	<p>-Grupo MSC: aumento de nivel de ARNm, especialmente MSC-M</p> <p style="text-align: center;">↑</p>	<p>-Grupo inducido: tinción positiva</p> <p>-Grupo MSC: nivel de expresión mayor que grupo inducida: aumento de nivel de ARNm, especialmente MSC-M</p> <p>-Grupo DEX: no diferencia con grupo MSC</p> <p style="text-align: center;">↑</p>	<p>-hUCM-MSC aumentan el potencial de regeneración de los componentes del cartilago</p> <p>-Mejoran significativamente el efecto protector del cartilago</p>
<p><i>Robert Köhnke y cols.</i> 38</p>	<p>ASC</p>	<p>Grupo células estromales > Grupo suero, Grupo células estromales + AH, Grupo AH</p> <p style="text-align: center;">↑</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>-Éxito de la reparación de la matriz del cartilago</p>

Tabla 6. Resultados del objetivo específico: Evaluar la variación en la composición de la matriz del cartilago tras el tratamiento con las células madre adultas.

Leyenda: NA, No analizado; DEX, Dexametasona; UAC, Mordida anterior cruzada unilateral; MSC, Mesenchymal stem cell = CMM









AUTOR	TIPO DE CELULA	CITOCINAS PROINFLAMATORIAS	CITOCINAS ANTIINFLAMATORIAS	ÉXITO/FRACASO DEL TRATAMIENTO OBSERVACIÓN
L. Lu y cols. ³⁵	ASC	<p>OA BMSC</p> <p> </p> <p>TNF-a IL-1B</p> <p>Nivel en lesiones de OA vuelve a nivel control a las 12 y 8 semanas después de una inyección, respectivamente</p>	NA	-MSC tiene propiedades inmunosupresoras -Éxito en la disminución de la inflamación de la OA
Hyunjeong Kim y cols. ³⁶	hUCM-MSC	<p>MSC y DEX Inducido sin tto³</p> <p> </p> <p>TNF-a IL-1B</p> <p>IL-1B IL-6</p> <p>IL-7</p>	<p>MSC Inducido sin tto</p> <p> </p> <p>TGF-B1 IL-10</p> <p>IL-1RA = inhibición natural de los efectos de IL-1B</p>	-MSC revierte la cantidad de factores proinflamatorios y promueve las citosinas antiinflamatorias -Éxito en la disminución de la inflamación de la OA
N. Ogasawara y cols. ³⁷	SHED-CM	<p><u>IL-1B</u></p> <p>-Grupo DMEM: 95,56 ± 2,02</p> <p>-Grupo SHED-CM: 80,60 ± 4,95 %</p> <p>-Grupo control: 79,96 ± 4,81 %</p> <p></p>	NA	-SHED-CM suprime la expresión de factores asociados a la degradación del cartílago -Éxito en la disminución de la inflamación de la OA
Ahmed Abdelfatah ZaKi y cols.	BMSC autóloga	<p> N° de células</p>	NA	-Éxito en la disminución de la inflamación de la OA

Tabla 7. Resultado del objetivo específico: Evaluar el efecto de la inflamación artrósica con la inyección de las células madre adultas en la ATM.

Leyenda: Tto, Tratamiento; NA, No analizado

AUTOR	TIPO DE CELULA	TÉCNICA	EFFECTO SOBRE EL CARTILAGO	EFFECTO SOBRE EL HUESO SUBCONDAL	ÉXITO/FRACASO DE LA REGENERACIÓN + OBSERVACIÓN
<i>Katja Ahtainen y cols.</i> ³²	ASC	Inyección mediante disco de PLA	-Superficies lisas y regulares con hipertrofia	-Adelgazamiento del hueso temporal medial al cóndilo -Hueso más radiopaco que grupo control	-No efectos adversos -Disco ASC dislocado
<i>K. Chen y cols.</i> ³³	CMM	Inyección	<u>4 semanas</u> -A: 7,5 +- 0,9 engrosado -B: 4,1 +- 0,7 leve irregularidad superficial en comparación con grupo C -C: 1.3 +- 0,5 -D: 0,8 +- 0,2 <u>12 semanas</u> -A: 10,0 +- 1,1 reducción grosor -B: 6,8 +- 0,9 engrosado mayor -C: 4,7 +- 0,8 engrosado -D: 0,7 +- 0,2 <u>24 semanas</u> -A: 14.6 +- 1.4 casi no cartílago -B: 10.2 +- 0,9 ligera reducción -C: 8,9 +- 1,1 ligera reducción -D: 0,7 +- 0,3	<u>4 semanas</u> -A: mayor fracción de volumen óseo, grosor trabecular y densidad de superficie ósea, menor separación trabecular -B: fracción de volumen óseo, grosor trabecular mayores, menor separación trabecular en comparación con grupo C y D. -C: no diferencias con grupo D <u>12 semanas</u> Cambios similares entre los grupos <u>24 semanas</u> -A + B + C tendencias consistentes -C: fracción volumen óseo y grosor trabecular significativamente mayores, menor espaciado trabecular en comparación con grupo D	-Leve mejora en las lesiones cartilaginosas y del hueso esponjoso gracias al tratamiento de las CMM.
<i>Mian Zhang y cols.</i> ³⁴	BMSC	Inyección	-UAC 7w (BMSC 4w), UAC 11w (BMSC 8w), UAC 15W (BMSC 12W): Atenuación de la reducción del grosor del cartílago + aumento de la cantidad de matriz -Actividad reparadora principalmente antes de las 12 semanas -Disminución de la anoikis en matriz -Actividad proliferativa pobre de la BMSC	-Aumento grosor trabecular	-Requerir inyecciones continuas para reparar el cartílago osteoartrítico
<i>L. Lu y cols.</i> ³⁵	BMSC	Inyección	-Mejora del grosor	-Mejora de la arquitectura	Se debe repetir las inyecciones semanalmente:

				-Aumento grosor trabecular -Disminución osteoclastos	asegurar suficientes BMSC vivas para el tratamiento de la OA
<i>Hyunjeong Kim y cols.</i> ³⁶	hUCM- MSC	Inyección	- Grupo inducido: grosor anormal - Grupo DEX: fibrilación de la superficie - Grupo MSC: superficie clara y leve reducción de la tinción SO en comparación con grupo control -Alivio de la degeneración	- Grupo inducido sin tto: reabsorción horizontal y vertical de las trabéculas - Grupo MSC como DEX: alivio de las pérdidas de las superficies óseas condilares Aumento - Grupo DEX: pérdida regional significativa - Grupo MSC: superficies suaves y continuas, osteoclastos, pero trabéculas con continuidad en comparación con grupo inducido	-Mejora significativa del efecto protector del cartílago, aumento del potencial de regeneración del cartílago -Periodo de tiempo suficientemente largo
<i>N. Ogasawara y cols.</i> ³⁷	SHED- CM	Inyección	- Grupo pretratamiento y DMEM: superficie más áspera, disminución grosor - Grupo SHED-CM: más suave y similar al grupo control, eliminación de la expresión de factores asociados a la degradación, protege contra la destrucción del cartílago y mejora su formación	- Grupo pretratamiento y DMEM: severa pérdida - Grupo SHED-CM: Disminución reabsorción + Restauración de la integridad ósea <u>BV/TV</u> - SHED-CM: 0,42 ± 0,05 % - Pretratamiento: 0,25 ± 0,07 % - DMEM: 0,27 ± 0,06 % <u>Tb.Th</u> - SHED-CM: 0,16 ± 0,08 mm - Pretratamiento: 0,09 ± 0,02 mm - DMEM: 0,11 ± 0,03 mm <u>Tb.Sp</u> - SHED-CM: 0,21 ± 0,11 mm - Pretratamiento: 0,39 ± 0,25 mm - DMEM: 0,11 ± 0,03 mm	-SHED-CM inhibe la cascada de degradación articular + regenera la lesión articular mediante la producción de matriz de cartilago en ATM artrosica.
<i>Robert Köhnke y cols.</i> ³⁸	ASC	Inyección	- Grupo MSC: más tejido condral en zonas marginales del defecto cartilaginoso, aumento significativo del grosor	-No esclerosis en ningún grupo	-No reacción inmunológica adversa -Regeneración articular en la OA de la ATM

<p>Ahmed Abdelfatah ZaKi y cols.³⁹</p>	<p>BMSC autólogas</p>	<p>Inyección</p>	<p>-Grupo I: microestructuras cartilaginosas bien organizadas, tinción SO normal -Grupo II PBS: tinción SO bien teñida similar a grupo I -Grupo II PBS + BMSC: grosor adecuado y tinción consistente con aumento muy leve de la superficie de la capa fibrosa -Grupo III PBS: exposición de hueso subcondral en la región cartilaginosa articular del cóndilo, cartílago más delgado, especialmente en la región anterior con una matriz destruida, marcada reducción tinción SO -Grupo III PBS + BMSC: marcada reducción de la erosión y degeneración cartilaginosa, intensa tinción SO</p>	<p>-Grupo I: contornos suaves, redondeados, cubierto de conectividad trabecular -Grupo II PBS: sin cambio en la arquitectura -Grupo II PBS + BMSC: superficies lisas -Grupo III PBS: superficies rugosas y aplanadas, trabéculas óseas delgadas y osteoporóticas. -Grupo III PBS + BMSC: mejora de la calidad ósea de la eminencia articular y subcondral, reducción de la reabsorción, superficies lisas y redondeadas</p>	<p>-Eficiencia masticatorio normal, no complicación postoperatoria -BMSC repara los cambios degenerativos de OA en la ATM.</p>
---	---------------------------	------------------	---	--	---

Tabla 8. Resultados del objetivo específico: Evaluar, a nivel microscópico y macroscópico, si la inyección de las células madre adultas es exitosa para la regeneración del hueso y cartílago de la articulación temporomandibular en un paciente que padece de artrosis.

Legenda: BV/TV, Relación de volumen trabecular; Tb.Th, Espesor trabecular; Tb.Sp, Separación trabecular; MSC, Mesenchymal stem cell = CMM

IV-DISCUSIÓN

En esa revisión sistemática, hemos podido observar una gran variedad de células madre adultas para abordar el tratamiento de la artrosis de la articulación temporomandibular. Como es bien sabido, la artrosis de la articulación temporomandibular constituye un trastorno degenerativo de las articulaciones que afecta cada vez a más y más personas. Ocasiona no solo dolor intenso, sino también incapacidad para realizar movimientos y tener una vida cotidiana normal. Al principio, el tratamiento de la artrosis era por fármacos, como AINES, fisioterapia o cirugía de implante articular. Sin embargo, este tipo de tratamiento no permitía la detención real de la artrosis. Hace poco, se ha demostrado una solución alternativa eficaz: el tratamiento con células madre adultas. El objetivo principal de esta revisión sistemática es determinar el efecto del uso de las células madre adultas en la regeneración de la artrosis de la articulación temporomandibular.

4.1 Efecto del tratamiento de las células madre adultas en los componentes de la matriz cartilaginosa

Se sabe que los componentes principales del cartílago condilar son los condrocitos junto con la matriz extracelular, formada principalmente por colágeno de tipo I, colágeno de tipo II y agregano, ejerciendo los tres juntos una acción sinérgica, y de proteoglicanos que permiten atraer el agua. Con el proceso degenerativo e inflamatorio de la OA, estos componentes se desgastan, su producción se hace menor y su cantidad disminuye. Desencadenando finalmente una pérdida de función y morfología de la ATM.

Hoy en día, la terapia celular permite el tratamiento no invasivo con las CMA. Su efecto se puede producir en diferentes sitios del cuerpo humano, como la rodilla, las caderas, el tobillo⁴¹, ATM y otras articulaciones. Se estudian las inyecciones de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (BMSC) en los estudios de Mian Zhang³⁴ y L. Lu³⁵. Se observa que, al principio, cuando las lesiones aún no son tratadas, la cantidad de colágeno de tipo II y de agregano disminuyen. Pero con el tratamiento de las BMSC, los niveles se revierten y se observa un aumento de los componentes de la matriz extracelular.

Respeto al colágeno de tipo I, Mian Zhang³⁴ revela que las BMSC rara vez expresan el colágeno y, por tanto, disminuye su cantidad. Igualmente, con el estudio de L. Lu³⁵, la OA produce un aumento de colágeno de tipo I, que se ve revertido por la inyección de BMSC. Además, la supervivencia de las BMSC disminuye a los 7 días, por ello la cantidad de colágeno de tipo I vuelve hasta el nivel control a las 12 semanas. Por otro lado, Feiyu Wang⁴² y colaboradores, realizan una tinción positiva del colágeno de tipo I y II, observando una elevada capacidad de regeneración de los componentes mediante la inyección de BMSC, concordando así con los experimentos de Mian Zhang^{34,35} y L. Lu³⁵. La médula ósea es una de las fuentes más conocidas de las CMM. Las células fluyen hacia el defecto y luego en función del microambiente y la estimulación mecánica se diferencian en condrocitos. A contrario, algunos estudios no encuentran beneficios notables con el uso de BMSC en la reparación de defectos del cartílago, debido a que, este tratamiento, puede generar cartílago de naturaleza no específica según el sitio o incluso calcificado. Por fin, la morbilidad de la zona donante para la obtención de estas células hace necesario la búsqueda de otras fuentes de CMA⁴³.

Al mismo tiempo, Los estudios de Katja Ahtiainen³² y Robert Köhnke³⁸ examinan el efecto de las células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo (ASC) en la lesión de la OA de la ATM. Las ASC son una fuente viable de las CMA que se obtienen fácilmente mediante lipoaspiración y alternativa a la extracción de médula ósea que es un procedimiento doloroso^{43,44}. Ambos estudios encuentran resultados exitosos, con regeneración de los componentes de la matriz extracelular del cóndilo tras el tratamiento. El estudio de Katja Ahtiainen³² enseña un aumento mayor de colágeno de tipo II y agregano a lo largo del tiempo comparado al grupo control, siendo la cantidad proporcional al tiempo. Igualmente, el nivel de colágeno de tipo I expresa un ligero aumento en comparación al grupo control. Los estudios de Yap⁴⁴ y de María Oliver Ferrándiz⁴³ confirman el hecho de que las ASC permiten la regeneración, pero no tanto como lo hace las BMSC que tienen un potencial condrogénico mayor. Además, la tesis doctoral de María Olivier Ferrándiz⁴³ señala la ventaja del rendimiento de las ASC, ya que con una cantidad de 100g de tejido adiposo se puede obtener 300 veces más células que con 100ml de BMSC.

En cuanto a las CMM en la investigación de K. Chen y colaboradores³³, los resultados muestran una elevada tinción y sobreexpresión de ARNm de colágeno de tipo II y agrecano, permaneciendo constante a lo largo del tiempo y siendo mayor que el nivel del grupo normal. Además, al comparar un grupo de MSC diferenciadas in vitro con un grupo de CMM indiferenciada, se observa que el uso de CMM inyectado en la lesión de OA de la ATM permite la regeneración eficaz del colágeno de tipo II y agrecano, siendo aún mayor con CMM diferenciadas in vitro previamente. Las CMM son una fuente celular valiosa, con características como su adherencia a la superficie de plástico del frasco de cultivo, su morfología fibroblástica, su capacidad de proliferación prolongada en cultivo manteniendo sus características de células madre, su capacidad para diferenciarse in vitro en células de origen mesodérmico (condrocitos, adipocitos, osteoblastos) y así permitir la producción de los elementos de la matriz extracelular del cartílago que son el agrecano y el colágeno de tipo I y II⁴³.

Por último, se examinan las células madre humanas derivadas del cordón umbilical (hUCM-MS). El cordón umbilical humano comienza a desarrollarse en la quinta semana de gestación y sigue creciendo hasta unos 50 cm de longitud. Las células madre pueden derivarse de varias partes del cordón umbilical, incluyendo la gelatina de Wharton, el revestimiento del cordón y la región perivascular⁴⁵. Hyunjeong Kim³⁶ compara los resultados de diversos tipos de inyecciones entre ellos como el grupo DEX (dexametasona) que es un potente glucocorticoide sintético que actúa como antiinflamatorio e inmunosupresor, y el grupo CMM, pero también compara el número de células inyectadas por el grupo hUCM-MS. Se produce un aumento considerable tanto del colágeno de tipo I y II, como agrecano tras la inyección de estas CMM, pero se observa una agregación mayor en el grupo MSC-M con 5×10^5 células. Así mismo Chiara Arrigoni⁴⁶ y colaboradores sostienen que las CMM derivadas del cordón umbilical tienen la habilidad de crear colágeno de tipo I, II y agrecano en humanos. Incluso, refiere poder extraer las MSC tanto de la gelatina de Wharton como de la sangre del cordón umbilical. Muchos estudios describen que las CMM de gelatina de Wharton presenta características muy similares a las BMSC, siendo mucho más fácil extraer⁴⁶. Por tanto, podemos concluir que de todas las células madre utilizadas, las hUCM-MS tienen un potencial de regeneración de componentes del cartílago, en presencia de OA.

4.2 Eficacia antiinflamatoria del tratamiento de las células madre adultas

La artrosis es un proceso inflamatorio producido por citocinas proinflamatorias, proteínas que favorecen el desarrollo de inmunidad celular y/o citotóxica y que participan en la respuesta inmune innata, inespecífica o inflamación. Para tratar la OA, no sólo es necesario encontrar un tratamiento reparador, sino también es importante disminuir las citosinas hasta reestablecer los niveles basales.

Mediante la inyección de células madre humanas de dientes caducados exfoliados (SHED-CM), varios investigadores muestran la eficacia de las CMA frente a la OA. Son células madre proviniendo de la pulpa dental y que se propone como una alternativa a las células madre pluripotentes para estudiar su aplicación terapéutica⁴⁷. En efecto, en el estudio de N. Ogasawara³⁷, la presencia de citocinas IL-1B es más importante en el grupo Medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM), que es un medio líquido definido químicamente que se usa para proporcionar nutrientes para el crecimiento del cultivo celular en aplicaciones de investigación, en comparación al grupo SHED-CM. Teniendo este último grupo experimental, un valor muy similar al grupo control. Por ello, quiere decir que el uso de SHED-CM permite volver el número de citosinas inflamatorias a la normalidad. Las propiedades inmunoduladoras de las SHED-CM las posicionan como una fuente celular más útil para las terapias celulares de las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario y la inflamación⁴⁸.

Ahmed Abdelfatah ZaKi³⁹, que estudia las BMSC, menciona la disminución de número de células inflamatorias, sin profundizar más en la investigación. En un estudio realizado por Jaskarndip Chahal⁴⁹, destaca que con dosis de 50 y 10 millones de BMSC, se reduce la inflamación sinovial, con mayor eficacia con dosis de 50 millones, y apoyándose su hipótesis de que la inflamación de la OA viene de la inflamación sinovial. Su búsqueda confirma los resultados de nuestra revisión sistemática.

En cambio, en el artículo de L. Lu³⁵, las ASC provocan una disminución de las células inflamatorias, no obstante, los niveles de TNF- α y IL-1B vuelven a un nivel control a las 12 y 8 semanas después de la última inyección, respectivamente.

Además, las células madre adultas como hUCM-MSC promueven la aparición de factores antiinflamatorios como el IL-1RA, que permite la inhibición natural de los efectos de IL-1B, TGF-B1, IL-10³⁶. Estos resultados se confirman en el estudio de C. Randall Harrell⁵⁰ donde demuestra las capacidades inmunorreguladoras de las CMA, que son capaces de suprimir todas las células inmunitarias que desempeñan un importante papel patogénico en el desarrollo y progresión de la OA. Inhiben la activación de los macrófagos inflamatorias M1 y promueven su conversión en fenotipo M2 antiinflamatorio; atenúan la proliferación y citotoxicidad de las células NK, y muchas otras acciones que permiten atenuar la inflamación articular, a favor del tratamiento de la OA. Por consiguiente, se puede concluir que las CMA tienen propiedades inmunosupresoras, independientemente de su origen, permitiendo suprimir la expresión de factores asociados a la degradación del cartílago del cóndilo. Como consecuencia, se consigue el descenso de la inflamación inducida por la OA.

4.3 Efecto de la inyección de las células madre adultas, tanto a nivel microscópico como macroscópico, si la inyección de las células madre adultas es exitosa para la regeneración del hueso y cartílago de la articulación temporomandibular en un paciente que padece de artrosis.

El cartílago y el hueso subcondral forman una unidad integral que sufre una remodelación catabólica y anabólica incontrolada durante el desarrollo de la OA⁵¹. Tanto a nivel microscópico mediante la histología de los tejidos, como a nivel macroscópico mediante tomografía computarizada, se puede evaluar la consecuencia de la inyección de las CMA sobre el cartílago y el hueso subcondral. Diversos estudios estudian el efecto del uso de ASC. El estudio de Katja Ahtiainen³² se trata de la inyección de ASC mediante un disco de polilactida y se observa adelgazamiento del hueso temporal medial al cóndilo y hueso más radiopaco que grupo control. Sin embargo, en el estudio de Robert Köhnke³⁸ no se observa ningún signo de esclerosis. En ambos artículos, el grosor del cartílago incrementa tras la inyección de las células, con superficies lisas y regulares. En la revisión sistemática de Rui Zhang⁵¹, los resultados apoyan la idea del éxito de la regeneración del cartílago articular con las ASC, en modelos de ovejas con OA frenando la progresión de la OA y regenerando la matriz extracelular.

Además, esta revisión compara diferentes cantidades de ASC en la rodilla. Obteniéndose resultados satisfactorios con ASC de grupo de dosis altas, con mejora de dolor, función sin causar eventos adversos y reduce el tamaño de los defectos del cartílago a través de la regeneración de cartílago articular grueso de tipo hialino. Los pacientes del grupo de dosis media muestran una mejora en algunos resultados clínicos, pero los del grupo de dosis baja no muestran ninguna mejora en la mayoría de los casos⁵¹. En resumen, los estudios enseñan que las ASC pueden inhibir con éxito la degeneración del cartílago y del hueso subcondral en la OA.

A contraposición, se observa que la inyección de BMSC también provoca la atenuación de la reducción del grosor del cartílago, el aumento y la mejora del grosor de este, junto a un incremento del grosor trabecular del hueso subcondral, con una mejora de la arquitectura y disminución de osteoclastos en los estudios de Mian Zhang³⁴, L. Lu³⁵ y Ahmed Abdelfatah ZaKi³⁹. La diferencia entre estos estudios experimentales es que la investigación de Mian Zhang³⁴ proporciona muchas más informaciones en cuanto al tipo de fuerza que produce la OA y el tipo de BMSC (4w, 8w, 12w) sobre el efecto del cartílago, precisando que se presenta una disminución de la anoikis en matriz y que también que la actividad proliferativa de las BMSC es pobre. Sin embargo, ambos estudios afirman que es necesario inyecciones continuas³⁴ o semanalmente³⁵ para asegurar suficientes BMSC vivas para reparar el cartílago osteoartrítico y así conseguir el tratamiento de la OA. Por tanto, el uso de las BMSC permite la reparación de los cambios degenerativos de la OA en la ATM, con una eficiencia masticatoria normal y sin complicación postoperatoria.

Las MSC tienen diversos efectos con el tiempo. En efecto, K. Chen y colaboradores³³ observan que las inyecciones de CMM parecen tener el efecto buscado sobre el cartílago a partir de las 12 semanas, donde los valores son mayores en comparación a los de los grupos control y normal. Pero, a las 24 semanas, se refiere una ligera reducción con las CMM. Asimismo, se observa que el cartílago es mayor con MSC indiferenciadas en comparación con las diferenciadas in vitro, durante cualquier momento de la investigación (4, 12, 24 semanas). Por otro lado, las CMM diferenciadas in vitro consiguen mayores resultados respecto al hueso subcondral a las 4 semanas, y con respecto a las 12 semanas todos los grupos tienen cambios similares. Sin embargo, a las 24

semanas, el grupo con CMM diferenciadas in vitro obtienen características de saneamiento del hueso mejor que los demás grupos. De acuerdo con estos resultados, N. Serakinci⁷ explica que la aplicación de las CMM en la generación de tejido cartilaginoso estudiada de forma significativa tanto in vivo como in vitro proporciona resultados prometedores para su aplicación y que, si se tiene en cuenta la seguridad del paciente y la generación de cartílago hialino, se puede obtener resultados prometedores en los ensayos clínicos en humanos. A su vez, el trasplante de CMM autólogas, es capaz de revertir la hipertrofia y tumorigenicidad, sin provocar ninguna actividad tumorigénica ni infecciosa al igual que el trasplante con MSC exógenas⁷.

Con lo que respecta al tejido cartilaginoso, la inyección de hUCM-MSC desarrolla una disminución de la degeneración y una leve reducción de la tinción SO en comparación con el grupo control. A nivel óseo, el grupo con las CMA facilita la generación de superficies suaves y continuas, con osteoclastos y trabéculas con continuidad, aunque el grupo con OA sin tratamiento presenta reabsorción horizontal y vertical de las trabéculas. Hyunjeong Kim³⁶ indica una mejora significativa del efecto protector del cartílago y del hueso subcondral, durante un periodo de tiempo suficientemente largo. El estudio in vitro en cocultivos entre hUCM-MSC de gelatina de Wharton y condrocitos estimulados con ILB1 muestra una reducción de la expresión de enzimas degradantes del cartílago, en comparación con condrocitos estimulados con ILB1. La misma disminución se observa también en los condrocitos de la OA después de los cocultivos con hUCM-MSC de gelatina de Wharton. Los efectos terapéuticos de las hUCM-MSC exploran otros modelos animales de gran tamaño, como los perros, mostrando una mejora de las características distintivas de la enfermedad de la OA, detectada con evaluaciones clínicas por imagen, análisis de las superficies del cartílago cosechadas y la disminución de las citosinas inflamatorias⁴⁶. Sin embargo, el aislamiento de estas células resulta difícil y las células de gelatina de Wharton parecen tener un menor potencial de diferenciación hacia células óseas, adipocito y condrocitos en comparación con las MSC de la sangre del cordón umbilical y las BMSC⁴⁶.

Por último, otros estudios como N. Ogasawara³⁷ evalúan la eficacia de las SHED-CM. En este artículo, se comparan tres grupos diferentes: pretratamiento, DMEM y SHED-CM. De todos ellos, se observa que el grupo SHED-CM es el

que presentaba mejores resultados a nivel de regeneración de tejido cartilaginoso y óseo. En efecto, mientras el grupo pretratamiento y DMEM muestran una superficie más áspera, con una disminución del grosor, el de SHED-CM presenta una superficie más suave y similar al grupo control. Respecto al efecto sobre el hueso subcondral, se observa efecto similar al efecto al del cartílago, con la disminución de la reabsorción y la restauración de la integridad ósea. Se concluye que la inyección de SHED-CM tiene un impacto positivo inhibiendo la cascada de degradación articular y regenerando la lesión articular en ATM. Tiago Lazzaretti Fernandes⁴⁸ describe, en su revisión sistemática, varios métodos de ingeniería tisular con los cuales se consiguen buenos resultados en cuanto al potencial tisular de las SHED-CM para la regeneración del cartílago y del hueso. Además, indica que ninguno estudio realiza una inyección intraarticular de SHED-CM para el tratamiento salvo Ishikawa y colaboradores que realizan una inyección sistemática para el tratamiento de la OA de la rodilla. Igualmente, confirman que la inyección promueve la regeneración del cartílago y del hueso, dando resultados casi normales después de 6 meses, pero se observa un descenso del número de CMM con el tiempo⁴⁸.

Cada tipo de CMM, que sea BMSC, hUCM-MS, SHED-CM o ASC, tienen sus propias características que les diferencian uno del otro. Cada una tiene sus ventajas y desventajas. Pero en cada caso de nuestro estudio, se obtiene resultados prometedores acerca del potencial tisular regenerador del cóndilo y del hueso subcondral sufriendo de OA, además de ser confirmado por investigaciones o revisiones bibliográficas externas.

4.4 Limitaciones del uso de las células madre adultas

Las limitaciones de esta revisión sistemática son varias. Para empezar, no se sabe exactamente la cantidad de CMA en cada inyección excepto el estudio de Hyunjeong Kim y colaboradores³⁶. Puede ser que el tipo de inyección, con un tipo de suero vehículo, otros componentes adicionales y la interacción de CMA con los modelos y muchas otras variables cambian las consecuencias. Además, en todos los estudios experimentales, la OA es inducida. Por ello, se obtiene resultados a partir de una OA producida experimentalmente, sin saber si una OA iatrogénica podría tener efectos similares tras la inyección de las CMA.

El tamaño de la muestra (entre 9 y 50) en cada estudio no es suficientemente amplia para realizar análisis estadísticos con un menor riesgo de sesgo posible. Para continuar, el origen, la viabilidad, la calidad y cantidad disponible de las diferentes CMA cambian aún más las consecuencias en el cuerpo de los modelos de experiencia. La cuestión de la morbilidad de la zona donante con las BMSC también es un factor limitante. A contrario, no se encuentran problemas éticos, legales, con riesgo de teratomas y rechazo inmunológico, que son limitaciones de las células madre embrionarias. Para terminar, se aplica este experimento de inyección en modelos pequeños, con un estilo de vida controlado y un buen estado de salud, sin padecer enfermedades. Este esquema no es una representación realista de la vida cotidiana humana. Por ello, se necesitan más estudios para investigar el uso de las CMA en aplicaciones clínicas para el tratamiento de la OA de la ATM, y realizar aún más experimentos en humanos.

4.5 Líneas futuras

Después de haber realizado este análisis, consideramos que es necesario la búsqueda de otras células madre adultas. Sería lo ideal encontrar una CMA fácil de encontrar, fácil de acceso y de cultivar, de calidad y cantidad razonable, con un procedimiento de recogida indoloro y rápido. Además, hay que optimizar y buscar soluciones para mantener las células vivas en un mayor periodo de tiempo, así que reflexionar en cuanto a otra forma de administración de las CMA, como mediante pastillas o comprimidos, que sea un tratamiento sencillo de tomar a casa, con capacidad de autonomía.

V-CONCLUSIÓN

De todo lo anteriormente expuesto obtenemos las siguientes conclusiones:

1. La inyección de las células madre adultas induce la regeneración del cartílago y del hueso subcondral y mejora la morfofuncionalidad de la articulación temporomandibular.
2. La terapia con células madre adultas aumenta los componentes de la sustancia fundamental amorfa (matriz celular) del tejido cartilaginoso.
3. El tratamiento con las células madre adultas disminuye la expresión de citocinas inflamatorias en el cartílago.
4. Líneas futuras: Lo ideal sería encontrar una célula madre adulta más precisa, con muchas más ventajas y comodidad para tratar la artrosis, no sólo de la articulación temporomandibular de modelos pequeños, pero de todas las articulaciones en humanos, mediante un método de administración sencillo que permite a los pacientes una toma con autonomía.

VI-BIBLIOGRAFÍA

1. Plaza Manzano GP, López Uralde de Villanueva. Fisiología de la Articulación Temporomandibular. Universidad Complutense de Madrid. 2018:1-19.
2. Blanco YQ. Anatomía clínica de la articulación temporomandibular (ATM). Morfolia. 2011;3(4):23-33.
3. Navarro C, García N, García M. Fisiología de la articulación temporomandibular. Canarias Médica y Quirúrgica. 2006:10-6.
4. Jaime J, Arabia M, Henry W. Artrosis y actividad física. Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología. 2014;28(1):83-100.
5. Javier Viteri Tapia F, Alejandro Muñoz Suárez D, Javier Rosales Pérez G, Paul Hernández Izurieta J, Sofía Jaramillo Villalobos J, Wilfrido Cortés Naranjo C, et al. Osteoartrosis. Una revisión de literatura. Revista Cubana de Reumatología. 2019;21(2):e91
6. María M, Martín S. ARTROSIS. ETIOPATOGENIA Y TRATAMIENTO ETIOLOGY AND TREATMENT. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. 2013;50:181-203.
7. Serakinci N, Savtekin G, Savtekin G. Modeling Mesenchymal Stem Cells in TMJ Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Therapy. Begell House. 2017;27(3):205-10.
8. Van Bellinghen X, Idoux-Gillet Y, Pugliano M, Strub M, Bornert F, Clauss F, et al. Temporomandibular joint regenerative medicine. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(2):446.
9. Prósper F, Verfaillie. Anales de Sistema Sanitario de Navarra. 2003;26(3):345-356.
10. SANDRA TORRADES. La investigación con células madre. BIÓETICA. 2003;22(3):90-94.
 11. M^a Teresa Pérez de Prada D. Las células madre o progenitoras. Libro de la Salud Cardiovascular. 2009. 321-6
12. Lidyce D, Leyva Q, Cira D, Ramentol CL, Sandra L, Torres F, et al. Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. MEDISASN. 2017;21(5):574-581.
 13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009;6:e1000097.
14. Cabello López JBautista, Maciá Soler Loreto. Lectura Crítica de La Evidencia Clínica. Elsevier; 2015.
 15. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. The arrive guidelines. National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research. 2010;8(6).
 16. Zhi-ming Liu, You-Jian Peng, Xing Long, Jian Li, Jin Ke, Wei Fang. Mutual effect between neuropeptides and inflammatory cytokines in neurogenic SMSCs of human temporomandibular joint. Journal of Huazhong University of Science and Technology . 2014;34:602-607.
 17. Jin-Long Sun, Jian-Fei Yan, Jing Li, et al. Conditional deletion of ADRB2 in mesenchymal stem cells attenuates osteoarthritis-like defects in temporomandibular joint. Bone. 2020;133:115-229.
 18. Y. Ishizuka, Y. Shibukawa, M. Nagayama, et al. tMJ Degeneration in sAMP8 Mice is Accompanied by Deranged Ihh signaling. Journal of Dental Research. 2014;93(3):281-287.
 19. Xin-Tong Xue, Ting Zhang, Sheng-Jie Cui, et al. Sexual dimorphism of estrogen-sensitized synoviocytes contributes to gender difference in temporomandibular joint osteoarthritis. Oral Dis. 2018;24(8):1503-1513.
20. Cui C, Zheng L, Fan Y, et al. Parathyroid hormone ameliorates temporomandibular joint osteoarthritic-like changes related to age. Cell Proliferation. 2020;53(4):e12755
 21. Zhang Shipin, Ye Wen Teo Kristeen, Jiunn Chuah Shang, Chai Lai Ruenn, Kiang Lim, Seong Toh Wei. MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis. Biomaterials. 2019;200:35-47.
22. Jiao K, Niu LN, Li QH, et al. β 2-adrenergic signal transduction plays a detrimental role in subchondral bone loss of temporomandibular joint in osteoarthritis. Scientific Reports. 2015;5.

23. Wu G, Zhu S, Sun X, Hu J. Subchondral Bone Changes and Chondrogenic Capacity of Progenitor Cells from Subchondral Bone in the Collagenase-Induced Temporomandibular Joints Osteoarthritis Rabbit Model. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(9):9782-9.
24. J.L Sun, Yan J.F, S.B. Yu, S.B Zhao, Q.Q Lin, K. Jiao. MicroRNA-29b Promotes Subchondral Bone Loss in TMJ Osteoarthritis. *Journal of Dental Research*. 2020;99(13):1469-1477.
25. Zhou Y, Chen M, Ricupero CL, et al. Profiling of Stem/Progenitor Cell Regulatory Genes of the Synovial Joint by Genome-Wide RNA-Seq Analysis. *BioMed Research International*. 2018.
26. Bechtold TE, Koyama E, Kurio N, Nah HD, Saunders C, Billings PC. The roles of Indian hedgehog signaling in TMJ formation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(24).
27. Wang X.D, Zhang J.N, Gan Y.H, Zhou Y.H. Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis. *Journal of Dental Research*. 2015;94(5):666-673.
28. Ng J, Bernhard J, Vunjak-Novakovic G. Mesenchymal stem cells for osteochondral tissue engineering. *Methods in Molecular Biology*. 2016;1416:35-54.
29. P. Donahue Ryan, C. Hu Jerry, A. Athanasiou Kyriacos. Remaining Hurdles for Tissue-Engineering the Temporomandibular Joint Disc. *Trends in Molecular Medicine*. 2019;25(3):241-256.
30. 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. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2019;47(11):1728-1738.
31. Kobayashi E, Nakahara T, Inoue M, Shigeno K, Tanaka A, Nakamura T. Experimental study on in situ tissue engineering of the temporomandibular joint disc using autologous bone marrow and collagen sponge scaffold. *Journal of Hard Tissue Biology*. 2015;24(2):211-218.
32. Ahtiainen K, Mauno J, Ellä V, et al. Autologous adipose stem cells and polylactide discs in the replacement of the rabbit temporomandibular joint disc. *Journal of the Royal Society Interface*. 2013;10(85).
33. Chen K, Man C, Zhang B, Hu J, Zhu SS. Effect of in vitro chondrogenic differentiation of autologous mesenchymal stem cells on cartilage and subchondral cancellous bone repair in osteoarthritis of temporomandibular joint. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013;42(2):240-248.
34. Zhang M, Yang H, Lu L, et al. Matrix replenishing by BMSCs is beneficial for osteoarthritic temporomandibular joint cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25(9):1551-1562.
35. Lu L, Zhang X, Zhang M, et al. RANTES and SDF-1 are keys in cell-based therapy of TMJ osteoarthritis. *Journal of Dental Research*. 2015;94(11):1601-1609.
36. Kim H, Yang G, Park J, Choi J, Kang E, Lee BK. Therapeutic effect of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord in rabbit temporomandibular joint model of osteoarthritis. *Scientific Reports*. 2019;9(1).
37. Ogasawara N, Kano F, Hashimoto N, et al. Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating experimental temporomandibular joint osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2020;28(6):831-841.
38. Köhnke R, Ahlers MO, Birkelbach MA, et al. Temporomandibular joint osteoarthritis: Regenerative treatment by a stem cell containing advanced therapy medicinal product (atmp)—an in vivo animal trial. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(1):1-16.
39. Zaki AA, Zaghloul M, Helal ME, Mansour NA, Grawish ME. 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. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;75(12):2529-2539.
40. Cabello López JBautista, Maciá Soler Loreto. *Lectura Crítica de La Evidencia Clínica*. Elsevier; 2015.

41. Pak J, Lee JH, Pak N, et al. Cartilage regeneration in humans with adipose tissue-derived stem cells and adipose stromal vascular fraction cells: Updated status. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(7).
42. Wang F, Hu Y, He D, Zhou G, III Ellis E. Scaffold-free cartilage cell sheet combined with bone-phase BMSCs-scaffold regenerate osteochondral construct in mini-pig model. *Am J Transl Res*. 2018;10(10).
43. Ferrándiz MO, Mata M, José R, Martín De Llano J. Regeneración de cartílago mediante el uso de células madre de pulpa dental humanas (hDPSCs). *Facultat de Medicina i Odontologia*
44. Yap AUJ, Toh WS. Repair and Regeneration of Temporomandibular Joint: The Future of Stem Cell-Based Therapies. *Bone and Cartilage Regeneration*.2016. 47–75.
45. Ding DC, Chang YH, Shyu WC, Lin SZ. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: A new era for stem cell therapy. *Cell Transplantation*. 2015;24(3):339-347.
46. Arrigoni C, D'Arrigo D, Rossella V, Candrian C, Albertini V, Moretti M. Umbilical Cord MSCs and Their Secretome in the Therapy of Arthritic Diseases: A Research and Industrial Perspective. *Cells*. 2020;9(6).
47. Ferro F, Spelat R, Baheney CS. Dental pulp stem cell (DPSC) isolation, characterization, and differentiation. *Methods in Molecular Biology*. 2014;1210:91-115.
48. Fernandes TL, Cortez De Santanna JP, Frisene I, et al. Systematic Review of Human Dental Pulp Stem Cells for Cartilage Regeneration. *Tissue Engineering - Part B: Reviews*. 2020;26(1):1-12.
49. Chahal J, Gómez-Aristizábal A, Shestopaloff K, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cell Treatment in Patients with Osteoarthritis Results in Overall Improvement in Pain and Symptoms and Reduces Synovial Inflammation. *Stem Cells Translational Medicine*. 2019;8(8):746-757.
50. Harrell CR, Markovic BS, Fellabaum C, Arsenijevic A, Volarevic V. Mesenchymal stem cell-based therapy of osteoarthritis: Current knowledge and future perspectives. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2019;109:2318-2326.
51. Zhang R, Ma J, Han J, Zhang W, Ma J. Mesenchymal Stem Cell Related Therapies for Cartilage Lesions and Osteoarthritis.2019;11(10):6275-6289.

VII-ANEXOS

Tabla 9

Lista de verificación PRISMA 2020

Sección/tema	Item n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	6
INTRODUCCION			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	11
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	12
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	13
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	14
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	14
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	14
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	15
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	15
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	14
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	15
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	15
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	15
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	15

Tabla 9 (Continuación)
Lista de verificación PRISMA 2020

Sección/tema	Item n.º	Item de la lista de verificación	Localización del item en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	15
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	15
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	16
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	16
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	17
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resume brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	25
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	25
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	25
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	34
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	41
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	41
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	42
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	

ADULT STEM CELL INTERVENTION IN THE REGENERATION OF OSTEOARTHRITIS DUE TO ATM WEAR: A SYSTEMIC REVIEW.

Agathe BECK¹, Dra. Sandra ATIENZAR AROCA²

¹Student of dentistry degree at the Universidad Europea de Valencia.

²Profesor titular. European University of Valencia. Spain.

Correspondence:
Universidad Europea de Valencia
Paseo Alameda, 7
46010 – Valencia, Spain
Agathe.beck@hotmail.com

1 **ABSTRACT**

2 Background: Osteoarthritis (OA) is a very common and disabling disease in which
3 symptoms are only treated with drugs or, in advanced cases, with surgery. The purpose
4 of this study is to review systematically the effect of adult stem cells (ASC) injection in
5 the regeneration of the temporomandibular joint (TMJ).

6 Material and Methods: Following the recommended methods for systematic reviews
7 (PRISMA), the electronic databases were searched until February 2022. Outcome
8 measures were on ASC injections and osteoarthritis of the temporomandibular joint
9 (TMJOA).

10 Results: From 108 articles found, 8 are included in our review. All types of ASC facilitate
11 the regeneration of the fundamental components of articular cartilage and subchondral
12 bone, making it possible to obtain a normal cartilage and bone structure, without signs
13 of inflammation.

14 Conclusion: Both studies indicate the potential use of ASC in TMJ regeneration. Further
15 studies are needed to investigate the use of ASC in clinical applications for the treatment
16 of TMJ OA, and to be able to apply this treatment in humans.

17 **Key words:** *Stem cell, Temporomandibular joint, arthrosis.*

1 **Introduction**

2 The TMJ is a ginglymo-arthrodial joint composed of the condyloid of the mandible and
3 the glenoid surface of the temporal bone. Between the two, there is the articular disc
4 and synovial fluid that provides cushioning and nutrients. There is also the articular
5 capsule, with its own ligaments and muscles (1–3).

6 As a joint composed of both cartilage and bone, among other components, the TMJ is
7 subject to wear and tear and/or pathology. Among these pathologies is osteoarthritis
8 (OA). Today, OA is the most common chronic degenerative joint disease with
9 multifactorial origin (4–6). It involves the loss of cartilage and underlying bone with
10 involvement of the surrounding tissues. Therefore, it is one of the main causes of
11 disability and pain in the world and can compromise the quality of life of the affected
12 person (4). The articular cartilage of the TMJ is formed by an abundant extracellular
13 matrix with chondrocytes. The chondrocytes secrete the matrix components, which are
14 mainly type I and type II collagen (Col-I, Col-II), hyaluronic acid, proteoglycans and
15 glycoproteins. Aggrecan, associated with type I collagen, is a fundamental component
16 in the function and structure of cartilage. TMJOA started through a series of events,
17 initiating with a displacement of the anterior disc, and perforation of the disc lead to
18 decreased TMJ function, ending with the production of OA (7).

19 The treatment is primarily noninvasive, with pharmacotherapy, physical therapy, and
20 behavior adaptations. In more advanced cases, surgical intervention may be performed
21 (7). The diagnosis can be made via radiology where a reduction of the articular space
22 with sclerosis of the subchondral bone can be perceived. In addition, the presence of
23 proinflammatory cytokines IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha and tumor necrosis factor indicates
24 a more inflammatory OA (5,6).

25 Despite this, the search for new therapies or treatments to delay arthritis and improve
26 TMJ function has led to a focus on stem cells. Stem cells are unspecialized cells in the
27 body and possess the ability to differentiate into different cells in the body (10,11).
28 These cells can be subdivided into embryonic stem cells and postnatal stem cells, which
29 correspond to mesenchymal and hematopoietic stem cells. Stem cells are differentiated
30 according to their differentiation potential (totipotent, pluripotent, multipotent,

1 oligopotent and unipotent) and according to the tissue where they settle (bone marrow,
2 skin, adipose tissue, umbilical cord, pilot follicle, teeth etc.) and according to their origin,
3 embryonic, adult (ASC) (8–11).
4 Of all of them, the ASCs are the best to handle since they can be autologous and do not
5 present ethical or legal limitations, nor have they been proven to produce neoplasms.
6 ASCs include hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells (MSC) (8,9,11). The
7 latter have self-renewal capacity and immunomodulatory properties (12). Las MSC can
8 be derived from bone marrow (BMSC), adipose tissue (ADSC), synovial fluid (SF-MS),
9 dental pulp (DPSC) or from umbilical cord (HUC-MS) and they differentiate in vitro into
10 osteoblasts, adipocytes and chondrocytes. Tissue engineering is interested in the
11 characteristics of ASC that seem to be ideal and promising for the treatment of TMJ
12 (9,11). The purpose of this systematic review is to determinate the effect of the use of
13 ASC in the regeneration of TMJOA as well as in the improvement of OA.

14 **Materials and methods**

15 -Protocol and focused question

16 This systematic review complies with the PRISMA statement (Preferred Reporting Items
17 for Systematic reviews and Meta-Analyses) (*Fig.1*). The following focus question was
18 employed according to the population, intervention, comparison, and outcome study
19 design. The PIO question is the following: In patients with TMJOA, will the effect of
20 injecting ASC in their regeneration produce a morphofunctional improvement?

21 -Eligibility criteria

22 The focus question was established according to the PIO method (Population,
23 Intervention and Outcomes). Studies were included if the met the following criteria: P
24 (Population): patient with osteoarthritis caused by wear and tear. I (Intervention):
25 Injection of adult stem cells. O (Outcome): success, complication, or non-success of the
26 regeneration of bone and cartilage of the temporomandibular joint.

27 Studies have been included, using animals with TMJOA as a sample, in which the effect
28 of different ASC on the regeneration of TMJOA has been analyzed. The differentiation
29 of ASC can be carried out in vitro, with subsequent injection, or in vivo. Articles were

1 included in this systematic review if they met the following inclusion criteria:
2 experimental study, date between 2011 and 2022, in animals, stem cell injection, bone
3 regeneration, in the TMJ, with OA, in English or Spanish.

4 -Search strategy

5 The authors performed an initial electronic research in MEDLINE via Pub-Med, Scopus
6 and Web of Science, restricting articles from 2011 to February 2022 and text word:
7 “stem cell”, temporomandibular joint” and “arthrosis” combined with the Boolean
8 operator “AND” to obtain articles that included the search terms used (“stem cell” AND
9 “temporomandibular joint” AND “arthrosis”) in all databases. Further relevant articles
10 from the full text reference lists were manually searched for additional articles so as not
11 to exclude any publications of interest.

12 -Selection of studies

13 The search for systematic reviews was conducted in duplicate and independently by two
14 reviewers (Sandra Atienzar Aroca and Agathe Beck). Duplicate articles were removed,
15 and study titles and abstracts were examined for relevance. Articles were excluded
16 because they were published before the target date (2011), because they did not fit the
17 did not fit the study topic. The full text of all studies selected in the first phase was read
18 and the inclusion and exclusion criteria were applied.

19 -Data Abstraction

20 Evidence table was created with the study data (*Table 1*). The following data were
21 collected from the publications: study design (randomized controlled experimental
22 study, in vitro, in vivo), sample type and size (mice, rabbits), cell type (BMSC, in vitro
23 differentiated or undifferentiated MSC, ADSC, HUC-MSC, DPSC, SF-MSC), exposure
24 methods and outcome assessment (histology, radiological, immunohistochemical
25 staining, real-time polymerase chain, reaction PCR, clinical outcome), age (months),
26 follow-up period (weeks) and regeneration success or failure (results and conclusion).

1 -Quality assessment

2 Two reviewers independently and in duplicate evaluated the quality of the included
3 studies. The methodological quality of observational studies was assessed with CASPE
4 (12) and ARRIVE (13) guidelines.

5 -Statistical analysis

6 Due to the heterogeneity of the sources of MSC, the different animal species, the various
7 characteristics, and the different evaluation times, it was not possible to perform a
8 meta-analysis for our systematic review.

9 **Results**

10 -Study selection

11 A total of 108 articles were obtained from the initial screening process: PubMed (n =
12 104), Scopus (n = 2) and Web of Science (n = 2). Duplicates are eliminated (n = 4) and we
13 obtain 104 articles. Of these publications, 26 were identified as potentially eligible
14 articles through screening by titles and abstracts and evaluated for eligibility for
15 inclusion in our systematic review. After reviewing all articles in the full-text screening
16 stage for eligibility, we enter the total number of articles that are excluded (n = 18) with
17 the reason for exclusion. As a result, 8 articles fulfilled the inclusion criteria and were
18 finally included in the present systematic review (Fig. 1). The main characteristics of the
19 studies included in the present systematic review are shown in Table 1. Two different
20 species of animals (rat and mice) were used for the in vivo experiments. A total of 191
21 animals were used to study the injection effect of ASC in the regeneration of TMJOA.
22 Out of 8 in vivo studies, 5 used rabbits and 3 used mice. Then 3 studies used BMSC, 2
23 ADSC, 1 HUC-MS, 1 DPSC and 1 in vitro differentiated and undifferentiated MSC.

24 -Results synthesis

25 Out the total of the 8 articles selected in that systematic review, we analyzed 6, which
26 evaluate the evaluate the variation of cartilage matrix composition after treatment with
27 ASC. 83,3% (5/6) is about collagen (type I or type II) and 66,7% (4/6) is about aggrecan.

1 One of the articles shows a decrease in the level of Col-I. Also, one article compares in
2 vitro differentiated MSC with undifferentiated MSC. Both can enhance cartilage and
3 subchondral bone. However, in vitro differential MSC have greater regenerative
4 potential. With any type of MSC, such as BMSC, ADSC, HUC-MSC and DPSC, we observe
5 an increase in the fundamental components of the cartilage matrix of TMJOA, which are
6 Col-I and Col-II, and aggrecan.

7 Of the total of all the selected articles, 50% (4/8) evaluate the effect of inflammation,
8 produced by TMJOA, with the injection of ASC. A high level of proinflammatory cytokines
9 is found in TMJOA, which is downwardly reversed to a normal level by injection of adult
10 stem cells. Among the proinflammatory cytokines evaluated were TNF- α , IL-1, IL-1B, IL-
11 6 and IL-7.

12 All articles are analyzed (8/8, 100%). The effect on cartilage and subchondral bone of
13 the injection of ASC is studied, at the microscopic and macroscopic level, in terms of
14 regeneration of the TMJ with OA. Each study compares several groups with each other,
15 usually consisting of a control group and a group with one type of ASC. Overall, the
16 amount and thickness of cartilage and subchondral bone increases after injection of ASC
17 into an OA lesion, leaving a smooth and continuous surface, with an architecture quite
18 like that of the control cartilage and subchondral bone. However, to continue treatment
19 of the lesion and to have live ASC, repetitive injections are recommended according to
20 cell type. Thus, the treatment can be durable over time.

21 -Risk of bias assessment

22 The risk of bias of in vitro studies is assessed using the CASPE guideline¹³ and shows a
23 low risk of bias (Fig.2). ARRIVE guideline studies the risk of bias of in vivo studies. They
24 show a higher risk of bias than in vitro studies (Fig.3).

25 **Discussion**

1 The purpose of this study is to review systematically the effect of ASC injection in the
2 regeneration of the TMJ. We have been able to observe a wide variety of ASC to address
3 the treatment of TMJOA.

4 We study the effect of ASC therapy on the components of the cartilage matrix. With the
5 degenerative and inflammatory process of OA, these components wear out, their
6 production becomes lower and their quantity decreases. To end with a loss of function
7 and morphology of the TMJ. Today, cell therapy allows non-invasive treatment with ASC.
8 It can be used to produce effect in different sites of the human body, like knee, hips
9 ankle (15), ATM and other joints.

10 BMSC injections are studied in the studies of Mian Zhang (16) and L. Lu (17). At first, it
11 is observed that when the lesions are not yet treated, the amount of type Col-II and
12 aggrecan decrease. But with BMSC injection, the levels are reversed and an increase in
13 the extracellular matrix components is observed. Relate to Col-I, Mian Zhang (16) reveals
14 that BMSC rarely express collagen and therefore its amount decreases. Similarly, with
15 the study of L. Lu (17), OA produces an increase in Col-I, which is reversed by BMSC
16 injection. Moreover, the survival of BMSC decreases at 7 days, thus the amount of Col-I
17 returns to the control level at 12 weeks. On the other hand, Feiyu Wang et al. (18),
18 perform positive staining of Col-I and Col-II by BMSC injection, thus agreeing with
19 posterior affirmation (18,19). Bone marrow is one of the best-known sources of MSC.
20 On the contrary, some studies do not find remarkable benefits with the use of BMSC in
21 the repair of cartilage defects, because it can generate cartilage of a non site-specific
22 nature or even calcified cartilage.

23 At the same time, studies by Katja Ahtiainen (19) and Robert Köhnke (20) examine the
24 effect of adipose ADSC in OA lesion of the TMJ. ADSC are a viable source of ASC that are
25 easily obtained by liposuction and an alternative to bone marrow harvesting which is a
26 painful procedure (21,22). Both find regeneration of the extracellular matrix
27 components of the condyle after treatment. The studies by Yap (21) and María Oliver
28 Ferrándiz (22) confirm the fact that ADSC allow regeneration, but not as much as BMSC,
29 which have a greater chondrogenic potential. In addition, the doctoral thesis of María

1 Olivier Ferrándiz (22) points out the yield advantage of ADSC, since with an amount of
2 100g of adipose tissue 300 times more cells can be obtained than with 100ml of BMSC.
3 As for MSC in the research of K. Chen et al. (23), the results show high staining and
4 overexpression of Col-II and aggrecan mRNA, remaining constant over time.
5 Furthermore, it is observed that the use of MSC injected into the OA lesion of the TMJ
6 allows the efficient regeneration of Col-II and aggrecan, being even higher with
7 previously in vitro differentiated MSC. MSC are a valuable cell source. Finally, HUC-MSC
8 can be derived from various parts of the umbilical cord, including Wharton's jelly, the
9 cord lining and the prevascular region (24). Hyunjeong Kim's study (25) compares the
10 number of cells injected and shows a considerable increase in both type I and II collagen
11 and aggrecan after injection of these MSC, with higher aggregation observed in the MSC-
12 M group with 5×10^5 cells. Likewise, Chiara Arrigoni (26) supports this claim, saying that
13 many articles describe that Wharton's gelatin presents very similar characteristics to
14 BMSC, being much easier to extract.

15 The inflammatory process of OA is produced by inflammatory cytokines. To treat it, it is
16 not only necessary to find a restorative treatment, but it is also important to decrease
17 cytokines until basal levels are restored. Comparing several groups, N. Ogasawara (27)
18 indicates that the use of DPSC allows the number of inflammatory cytokines to return
19 to normal. The immunodulatory properties of DPSC position them as a more useful
20 cellular source for cellular therapies of immune-related diseases and inflammation (28).

21 Ahmed Abdelfatah ZaKi (29) who studies BMSC, mentions the decrease in the number
22 of inflammatory cells, without further investigation. In contrast, in the article by L. Lu
23 (17), ADSC cause a decrease in inflammatory cells, however, TNF- α and IL-1B levels
24 return to a control level at 12 and 8 weeks after the last injection, respectively. In
25 addition, adult stem cells such as HUC-MSC promote the appearance of anti-
26 inflammatory factors such as IL-1RA, which allows the natural inhibition of the effects of
27 IL-1B, TGF-B1, IL-10 (25). These results are confirmed in the study by C. Randall Harrell
28 (30) where he demonstrates the immunoregulatory capacities of M-MSC. Therefore, it
29 can be concluded that AMC have immunosuppressive properties, regardless of their
30 origin, allowing suppression of the expression of factors associated with degradation of

1 the cartilage of the condyle. Consequently, a decrease in OA-induced inflammation is
2 achieved.

3 The effect of the injection of adult stem cells was studied, both microscopically and
4 microscopically, if the injection of the cells is successful for the regeneration of the
5 subchondral bone and cartilage of the TMJ with OA. Cartilage and subchondral bone
6 form an integral unit that undergoes uncontrolled catabolic and anabolic remodeling
7 during the development of OA (30). The study by Katja Ahtiainen (19) involved injection
8 of ADSC via a polylactide disc and observed thinning of the temporal bone medial to the
9 condyle and more radiopaque bone than the control group. However, in the study by
10 Robert Köhnke (20), no signs of sclerosis were observed. In both articles, cartilage
11 thickness increases after cell injection, with smooth and regular surfaces. In the
12 systematic review by Rui Zhang (31), the results support the idea of successful articular
13 cartilage regeneration with ASCs in sheep models of OA by slowing the progression of
14 OA and regenerating cartilage.

15 In contrast, BMSC injection is also observed to cause attenuation of cartilage thickness
16 reduction, increase and improvement of cartilage thickness, along with an increase in
17 subchondral bone trabecular thickness, with improved architecture and decreased
18 osteoclasts in the studies of Mian Zhang (16), L. Lu (17) and Ahmed Abdelfatah ZaKi (29).
19 However, both studies state that continuous (16) or weekly injections (17) are necessary
20 to ensure sufficient live BMSC to repair osteoarthritic cartilage to achieve treatment of
21 OA.

22 MSC have different effects over time. Indeed, K. Chen and al. (23) observed that MSC
23 injections seem to have the desired effect on cartilage from 12 weeks, where the values
24 are higher compared to those of the control and normal groups. However, at 24 weeks,
25 a slight reduction is reported with MSC. It is also observed that cartilage is greater with
26 undifferentiated MSC compared to those differentiated in vitro, during any time of the
27 investigation (4, 12, 24 weeks). However, at 24 weeks, the group with in vitro
28 differentiated MSC obtain better bone healing characteristics than the other groups.
29 According to these results, N. Serakinci (32) explains that the application of MSC in

1 cartilage tissue generation studied significantly both in vivo and in vitro provides
2 promising results for their application. In turn, transplantation of autologous MSCs can
3 reverse hypertrophy and tumorigenicity, without causing any tumorigenic or infectious
4 activity as does transplantation with exogenous MSC (32).

5 Hyunjeong Kim (25) indicates a significant improvement in the protective effect of
6 cartilage and subchondral bone after injection of HUC-MSK for a sufficiently long period
7 of time. However, isolation of these cells is difficult and Wharton's jelly cells appear to
8 have a lower potential for differentiation into bone cells, adipocyte and chondrocytes
9 compared to HUC-MSK and BMSC (26).

10 Finally, other studies such as that of N. Ogasawara compare different groups, and of
11 these, it is observed that the DPSC group is the one that presented the best results at
12 the level of cartilage and bone tissue regeneration, with a smooth surface and like the
13 control group. Tiago Lazzaretti describes while no study performs an intra-articular
14 injection of DPSC for the treatment except Ishikawa and collaborators who perform a
15 systematic injection for the treatment of OA of the knee. He also confirms that the
16 injection promotes cartilage and bone regeneration, giving almost normal results after
17 6 months, but a decrease in the number of MSC is observed over time(28).

18 Each type of CMM, whether BMSC, HUC-MSK, DPSC or ADSC, has its own characteristics
19 that differentiate them from each other. Each has its advantages and disadvantages. But
20 in each case of our study, promising results about the regenerative tissue potential of
21 condyle and subchondral bone suffering from OA are obtained, as well as confirmed by
22 external research or literature review.

23 The limitations of this systematic review are several. The exact number of injected ASC
24 is not known except in the study of Hyunjeong Kim et al (27). In addition, many
25 characteristics may change the interaction of ASC with the models, such as the type of
26 model with its current health status, type of injection technique with its additional
27 components. Also, the sample size is not large enough to perform statistical analysis
28 with a lower possible risk of bias. To continue, the origin, feasibility, quality, and

1 available quantity of the different AMCs further change the consequences on the body
2 of experience models. The issue of donor site morbidity with BMSC is also a limiting
3 factor. Therefore, further studies are needed to investigate the use of ASC in clinical
4 applications for the treatment of TMJ OA, and even more experiments in humans are
5 needed.

6 In the future, it would be ideal to find an easy-to-find, easy-to-access and easy-to-culture
7 ASC, of reasonable quality and quantity, with a painless and fast collection procedure.
8 In addition, we need to optimize and look for solutions to keep the cells alive for a longer
9 period, so we need to think about another form of administration of AMCs, such as pills
10 or tablets, which would be a simple treatment to take home, with the capacity for
11 autonomy.

Conflicts of interest

None declared

References

1. Plaza Manzano GP, López Uralde de Villanueva. Fisiología de la Articulación Temporomandibular. Universidad Complutense de Madrid. 2018;1-19.
2. Navarro C, García N, García M. Fisiología de la articulación temporomandibular. Canarias Médica y Quirúrgica. 2006;10-6.
3. Blanco YQ. Anatomía clínica de la articulación temporomandibular (ATM). Morfolia. 2011;3(4):23-33.
4. Jaime J, Arabia M, Henry W. Artrosis y actividad física. Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología. 2014;28(1):83-100.
5. Javier Viteri Tapia F, Alejandro Muñoz Suárez D, Javier Rosales Pérez G, Paul Hernández Izurieta J, Sofía Jaramillo Villalobos J, Wilfrido Cortés Naranjo C, et al. Osteoartrosis. Una revisión de literatura. Revista Cubana de Reumatología. 2019;21(2):e91.
6. María M, Martín S. ARTROSIS. ETIOPATOGENIA Y TRATAMIENTO ETIOLOGY AND TREATMENT. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. 2013;50:181-203.
7. Van Bellinghen X, Idoux-Gillet Y, Pugliano M, Strub M, Bornert F, Clauss F, et al. Temporomandibular joint regenerative medicine. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(2):446.
8. Prósper F, Verfaillie. Anales de Sistema Sanitario de Navarra. 2003;26(3):345-356.
9. SANDRA TORRADES. La investigación con células madre. BIÓETICA. 2003;22(3):90-4.
10. M^a Teresa Pérez de Prada D. Las células madre o progenitoras. Libro de la Salud Cardiovascular. 2009. 321-6.
11. Lidyce D, Leyva Q, Cira D, Ramentol CL, Sandra L, Torres F, et al. Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. MEDISASN. 2017;21(5):574-581.
12. Cabello López JBautista, Maciá Soler Loreto. Lectura crítica de la evidencia clínica. Elsevier; 2015;184.

13. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. The arrive guidelines. National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research.2010;8(6).
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Pre-ferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009;6:e1000097.
15. Pak J, Lee JH, Pak N, Pak Y, Park KS, Jeon JH, et al. Cartilage regeneration in humans with adipose tissue-derived stem cells and adipose stromal vascular fraction cells: Updated status. International Journal of Molecular Sciences. 2018. 19(7):2146.
16. Zhang M, Yang H, Lu L, Wan X, Zhang J, Zhang H, et al. Matrix replenishing by BMSCs is beneficial for osteoarthritic temporomandibular joint cartilage. Osteoarthritis and Cartilage. 2017;25(9):1551–62.
17. Lu L, Zhang X, Zhang M, Zhang H, Liao L, Yang T, et al. RANTES and SDF-1 are keys in cell-based therapy of TMJ osteoarthritis. Journal of Dental Research. 2015;94(11):1601–9.
18. Wang F, Hu Y, He D, Zhou G, III Ellis E. Scaffold-free cartilage cell sheet combined with bone-phase BMSCs-scaffold regenerate osteochondral construct in mini-pig model. American Journal of Translational Research. 2018;10(10):2997-3010.
19. Ahtiainen K, Mauno J, Ellä V, Hagström J, Lindqvist C, Miettinen S, et al. Autologous adipose stem cells and polylactide discs in the replacement of the rabbit temporomandibular joint disc. Journal of the Royal Society Interface. 2013;10(85).
20. Köhnke R, Ahlers MO, Birkelbach MA, Ewald F, Krueger M, Fiedler I, et al. Temporomandibular joint osteoarthritis: Regenerative treatment by a stem cell containing advanced therapy medicinal product (atmp)—an in vivo animal trial. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(1):1–16.
21. Yap AUJ, Toh WS. Repair and Regeneration of Temporomandibular Joint: The Future of Stem Cell-Based Therapies. Bone and Cartilage Regeneration.2016. 47–75.
22. Ferrándiz MO, Mata M, José R, Martín De Llano J. Regeneración de cartílago mediante el uso de células madre de pulpa dental humanas (hDPSCs). Facultat de Medicina i Odontologia.
23. Chen K, Man C, Zhang B, Hu J, Zhu SS. Effect of in vitro chondrogenic differentiation of autologous mesenchymal stem cells on cartilage and subchondral cancellous bone repair in osteoarthritis of temporomandibular joint. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2013;42(2):240–8.
24. Ding DC, Chang YH, Shyu WC, Lin SZ. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: A new era for stem cell therapy. Vol. 24, Cell Transplantation. 2015.24(3):339–47.
25. Kim H, Yang G, Park J, Choi J, Kang E, Lee BK. Therapeutic effect of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord in rabbit temporomandibular joint model of osteoarthritis. Scientific Reports. 2019;9(1).
26. Arrigoni C, D'Arrigo D, Rossella V, Candrian C, Albertini V, Moretti M. Umbilical Cord MSCs and Their Secretome in the Therapy of Arthritic Diseases: A Research and Industrial Perspective.Cells. 2020;9(6).
27. 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. Osteoarthritis and Cartilage. 2020;28(6):831–41.
28. Fernandes TL, Cortez De Santanna JP, Frisene I, Gazarini JP, Gomes Pinheiro CC, Gomoll AH, et al. Systematic Review of Human Dental Pulp Stem Cells for Cartilage Regeneration. 2020;26(1), Tissue Engineering. 2020;26(1):1–12.
29. Zaki AA, Zaghoul M, Helal ME, Mansour NA, Grawish ME. 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. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2017;75(12):2529–39.
30. Harrell CR, Markovic BS, Fellabaum C, Arsenijevic A, Volarevic V. Mesenchymal stem cell-based therapy of osteoarthritis: Current knowledge and future perspectives. Biomedicine and Pharmacotherapy 2019;109:2318–26.
31. Zhang R, Ma J, Han J, Zhang W, Ma J. Mesenchymal stem cell related therapies for cartilage lesions and osteoarthritis. American Journal of Translation Research. 2019;11(10):6275-6289.
32. Serakinci N, Savtekin G, Savtekin G. Modeling Mesenchymal Stem Cells in TMJ RheumatoidArthritis and Osteoarthritis Therapy.Begell House. 2017;27(3):205-10.

ANNEXES

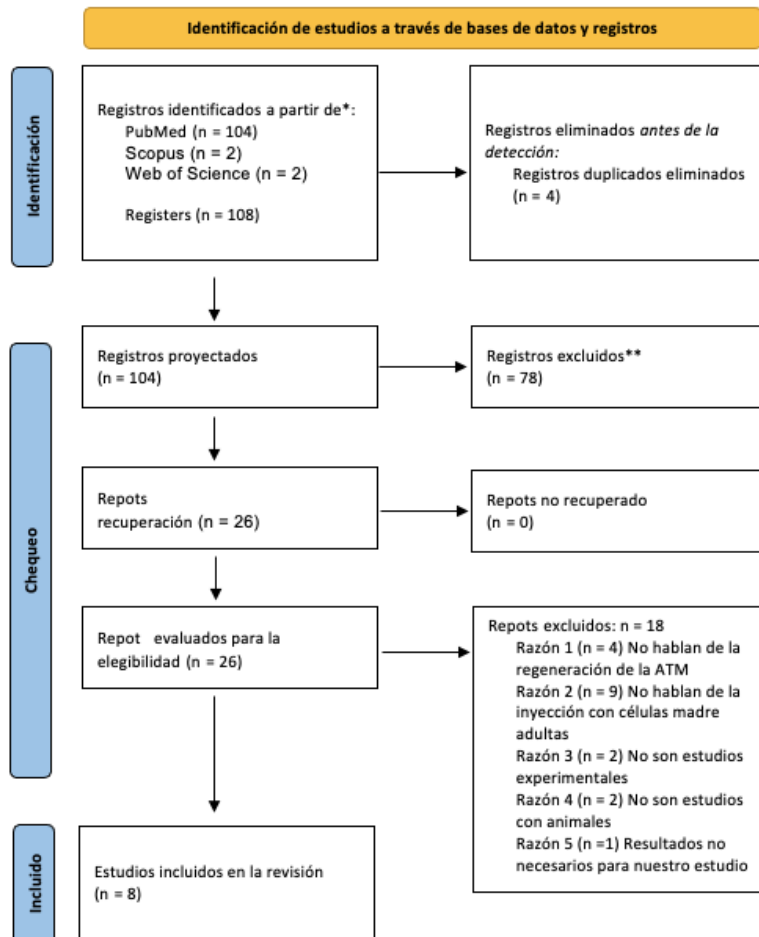


Fig. 1. PRISMA flow chart of searching and selection process of titles during systematic review (14).

Autor/Título	Tipo de estudio	Período de seguimiento (semanas)	Muestra (Conejo/ ratón)	Sexo	Edad (meses)	Grupos	Tipo de células	Métodos de evaluación	Resultados	Conclusión
<i>Kaia Ahtaiainen y cols.</i> ³²	Estudio experimental no aleatorio In vivo + in vitro	26 y 52	10 C	H	30-36	-Control -Diferenciado: Después implantación, dividimos 10/2	ASC	-TC -Histología -qRT-PCR	-Cóndilos más lisos y calcificados -Cartilago superficial más regular -Aumento expresión colágeno tipo II	Los discos de ASC diferenciados conducen a una morfología más regular y a una mayor calcificación del cóndilo en la ATM. No aparecieron signos de reacción inflamatoria.
<i>K. Chen y cols.</i> ³³	EEAC in vitro + in vivo	4, 12 y 24	46 C blancos		6	-A n = 12 -B n = 12 -C n = 12 -D n = 6 n=4 con inducciones OA para el etiquetado de las MSC autólogas implantadas	CMM	-Micro-TC -Histología -qRT-PCR	-Fibrocartilago engrosado + positivos para el colágeno tipo II -Aumento expresión ARNm de colágeno tipo II y agregano	La inyección intraarticular de CMM podría retrasar la progresión de las lesiones del cartilago y del hueso esponjoso subcondral en la ATM. La inducción condrogénica in vitro de las CMM podría potenciar estos efectos terapéuticos en mayor medida.
<i>Mian Zhang y cols.</i> ³⁴	Estudio experimental no aleatorio In vivo + in vitro	12	10 R	H	1,5	-G. control -G. n = 5 para histología -G. n = 5 para microscopia electrónica de transmisión	GFP-BMSC	-Histología -Microscopia electrónica de transmisión	-Actividad reparadora principalmente antes de las 12 semanas -Aumento colágeno tipo II -Disminución colágeno tipo I -Disminución de la anolisis en matriz del cartilago	La reposición de la matriz es el requisito inicial para la reparación del cartilago osteoartrítico. Un suministro celular continuo de BMSC logra los efectos reparadores.
<i>L. Lu y cols.</i> ³⁵	Estudio experimental no aleatorio in vivo + in vitro		9 R	H	1,5	-Micro-TC n = 3 -Histología n = 3 -PCR n = 3 -Control	GFP-BMSC	-Micro-TC -Histología -PCR -Imágenes de bioluminiscencia -Tinción inmunohistoquímica (IHC) e inmunofluorescencia	-Mejora del grosor del cartilago y arquitectura del hueso subcondral -Disminución de la cantidad de osteocitos -Aumento niveles de ARNm para el colágeno tipo I y II -Disminución de la inflamación	Las inyecciones múltiples de BMSC muestran un efecto reparador inspirador en la OA inducida por UAC de la ATM en ratones. Las BMSC inyectadas localmente pudieron implantarse en el cartilago de la OA y diferenciarse en condrocitos.
<i>Hyunjeong Kim y cols.</i> ³⁶	EEAC in vitro + in vivo	12	25 C blancos	M		-Control n = 5 -Inducido n = 5 -DEX n = 5 -hUCM-MSC MSC-L n = 5, MSC-M n = 5, MSC-H n = 5	hUCM-MSC	-Cilometría de flujo -Análisis de proliferación celular -Histología -Micro-TC -Inmunohistoquímica -qRT-PCR	-Superficies claras, suaves, continuas y leve reducción de la tinción SO en comparación con el grupo de cóndilos normales -Alivio de la pérdida de las superficies óseas condilares -Eliminación de la inflamación -Aumento nivel de expresión de colágeno tipo I, II y agregano	Las hUCM-MSC mejoraron significativamente en efecto protector del cartilago, aumentaron el potencial de regeneración del cartilago y ejercieron efectos antiinflamatorios sin efectos secundarios locales o generales en un modelo de conejo de ATM-OA. Además, las células trasplantadas ejercen su efecto paracrino durante un período de tiempo suficientemente largo.

Table 1. General characteristics of the studies reviewed.

Leyenda: EEAC, Estudio experimental aleatorio controlado; R, Ratón, C, Conejo; M, Macho; H, Hembra; G, Grupo

N. Ogasawara y cols. ³⁷	EEAC In vitro + in vivo	10 días	11 R	M	2,5	-G. control -G. pretratamiento -G. SHED-CM -G. DMEM	SHED-CM	-Inmunohistología reactiva PCR -Micro-TC -Histología -Medición del comportamiento del dolor	-Superficie más suave y disminución de la resorción hueso trabecular subcondral -Eliminación de la inflamación y dolor masticatorio	SHED-CM contiene múltiples factores terapéuticos con potencial para el tratamiento de la ATM. No observamos ningún efecto secundario adverso. No solo inhibe la cascada de degradación articular, sino que también regenera la lesión articular mediante la promoción de la proliferación de la capa de células polimórficas multipotenciales y la producción de matriz de cartilago en ratones con OA de ATM.
Robert Köhne ³⁸	EEAC In vivo + in vitro		28 C	H		-G1 n= 7 -G2 n= 7 -G3 n= 7 -G4 n= 7	ASC	-Histología -Microscopia electrónica de barrido	-Sin complicaciones, sin reacción inmunológica adversa -Aumento tejido condral -Aumento significativo del grosor del cartilago	Las células madre intraarticulares pueden ser una opción de tratamiento eficaz para la osteoartritis de la ATM gracias a su potencial condroregenerativo significativo.
Ahmed Zaki ³⁹ <i>Abdelfattah</i>	EEAC In vivo	3	50 C de Nueva Zelanda	Adulto		-G. I n= 10 -G. II 2 subgrupos n = 10 y n= 10 -G. III n= 20	BMSC autóloga	-Microscopia de contraste de fase invertido -Citometría de flujo -Observación clínica -Histología -Histomorfométrica	-Aumento de la placa condilar cartilaginosa, hueso subcondral y eminencia articular -Eficiencia masticatoria normal si complicación postoperatoria	BMSC reparan de forma segura y eficaz los cambios degenerativos de la ATM de los conejos asociados a la artritis inducida.

Table 1. General characteristics of the studies reviewed.

Leyenda: EEAC, Estudio experimental aleatorio controlado; R, Ratón, C, Conejo; M, Macho; H, Hembra; G, Grupo

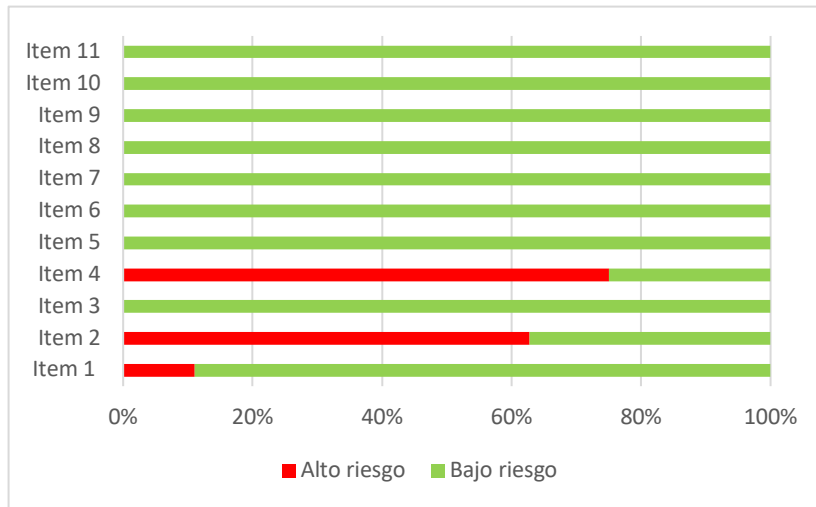


Fig.2. Risk of bias according to CASPE guidelines: Review of the arguments of the authors of the studies included in this systematic review on each item of risk of bias presented as a percentage

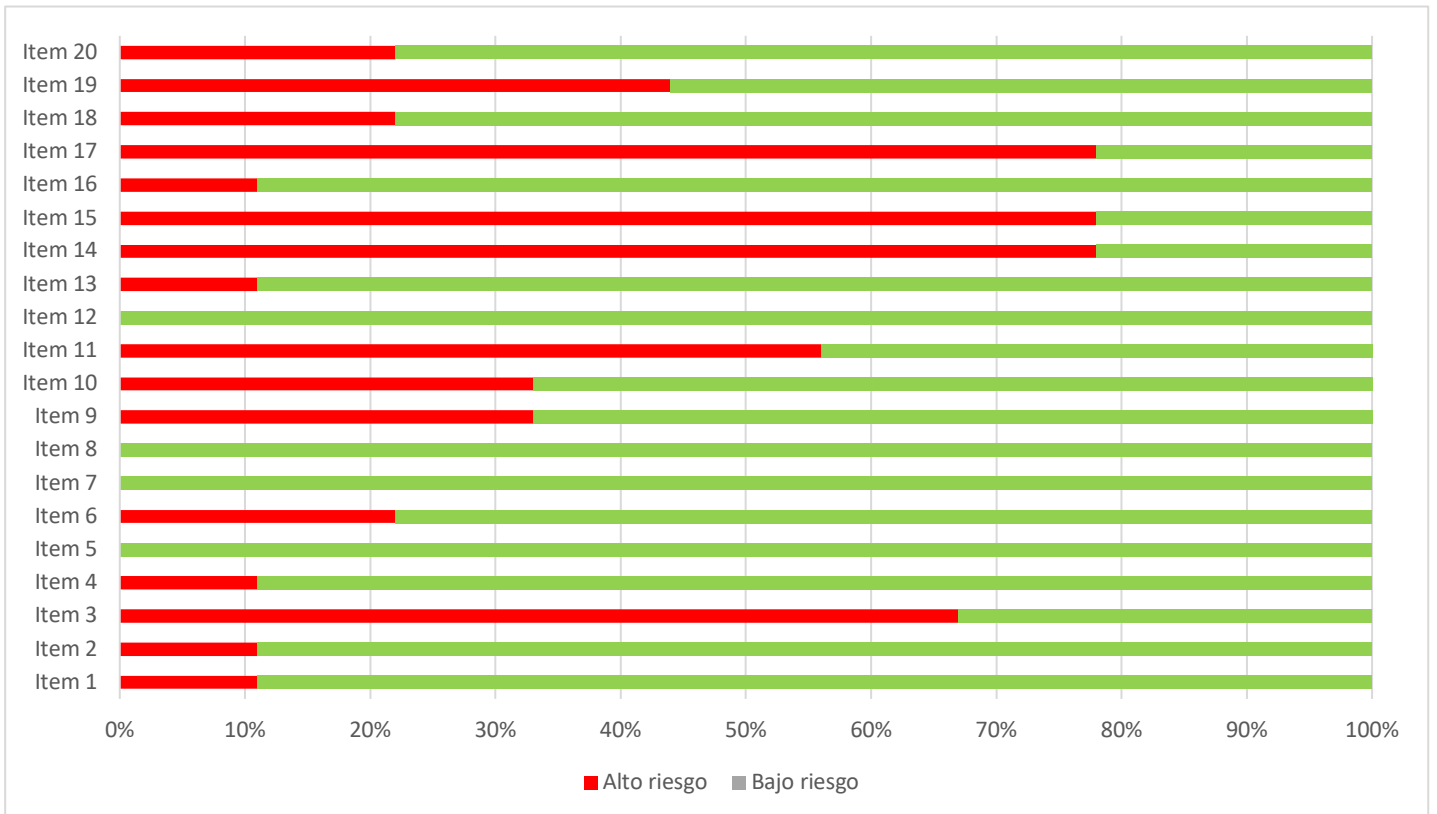


Fig.3. Risk of bias according to ARRIVE guidelines: Review of the arguments of the authors of the studies included in this systematic review on each item of risk of bias presented as a percentage.