

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA.
(UNAN MANAGUA)
HOSPITAL ESCULEA DR. ROBERTO CALDERÓN GUTIÉRREZ



**TESIS MONOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
CIRUGIA MAXILOFACIAL**

Inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento versus fosfato sódico de betametasona en el tratamiento del dolor crónico de la articulación temporomandibular: un ensayo clínico aleatorizado en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, octubre – diciembre 2020.

Autora:

Dra. Sorayda Navarrete
Residente de Cirugía Maxilofacial

Tutor:

Dr. Allen Carcache
Especialista en Cirugía Maxilofacial

Managua, febrero 2021

OPINIÓN DEL TUTOR

La infiltración de plasma rico en factores de crecimiento en trastornos de la articulación temporomandibular ha sido un recurso poco usado y reportado, a pesar de ser una opción de tratamiento de mínima invasión, de bajo costo e inocuidad, de fácil manejo y de utilidad en procesos patológicos renuentes a los tratamientos convencionales y con éxito en áreas como la reumatología, en las que se ha aplicado ampliamente, obteniéndose resultados prometedores en el tratamiento del dolor y regeneración de las estructuras articulares, sin embargo en nuestra escuela de Cirugía Oral y Maxilofacial, no habíamos tenido la oportunidad de ponerla en práctica. Con este estudio conocimos y comprendimos que hay más y buenas opciones de tratamiento con eficacia en la reducción del dolor crónico aparte de las que ya habíamos utilizado.

Este estudio realizado por la Dra. Sorayda Navarrete fue posible por su esmero, tenacidad y dedicación en la búsqueda de nuevas opciones para tratar a nuestros pacientes, logrando resolver los obstáculos o limitaciones que se presentaron durante el estudio y llegando a desarrollar con seguridad y rapidez la técnica de aplicación para la infiltración intraarticular en el manejo del dolor crónico de la ATM.

Estoy seguro que en un futuro inmediato esta opción terapéutica deberá formar parte del protocolo de tratamiento del dolor de la ATM, por las ventajas que nos ofreció al reducir en mayor proporción el dolor en los pacientes y el menor número de complicaciones que se presentaron.

Dr. Allen Carcache
Especialista en Cirugía Maxilofacial
Tutor

RESUMEN

Con el propósito de llevar a cabo una comparación de la eficacia y seguridad de la inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento versus fosfato sódico de betametasona en el tratamiento del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre los meses de octubre y diciembre del 2020, se llevó a cabo un ensayo clínico, controlado aleatorizado, doble ciego en 17 pacientes que recibieron infiltración con plasma y 14 pacientes que recibieron infiltración con betametasona. Este estudio reveló que el comportamiento de las características sociodemográficas, antecedentes patológicos, hábitos e historia de la enfermedad actual (tiempo de evolución y severidad del dolor) fue similar en los grupos en estudio, no observándose diferencias significativas, por lo que se concluye que dichas características no influyeron en el resultado observado en los pacientes. La inyección intraarticular de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRFC) es más eficaz que la inyección intraarticular de fosfato sódico de betametasona en el control del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en los primeros 30 días post tratamiento. La reducción de la intensidad del dolor es significativamente mayor en los pacientes tratados con PRFC (6 puntos) en comparación con los pacientes tratados con fosfato sódico de betametasona (4 puntos) (una diferencia de al menos 2 puntos en la reducción del dolor). El porcentaje de pacientes con dolor leve o ausente al final del seguimiento es significativamente mayor en los pacientes tratados con PRFC (80%) en comparación con los pacientes tratados con fosfato sódico de betametasona (50%) (una diferencia de al menos 30%). Por otro lado, La inyección intraarticular de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRFC) es igual o más segura que la inyección intraarticular de fosfato sódico de betametasona en el control del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en los primeros 30 días post tratamiento. La frecuencia de reacciones adversas es significativamente menor o igual en los pacientes tratados con PRFC en comparación con los pacientes tratados con fosfato sódico de betametasona. La frecuencia de complicaciones es significativamente menor o igual en los pacientes tratados con PRFC en comparación con los pacientes tratados con fosfato sódico de betametasona.

ÍNDICE

OPINIÓN DEL TUTOR.....	¡Error! Marcador no definido.
RESUMEN	i
ÍNDICE.....	i
Introducción.....	1
Antecedentes.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
Formulación del problema	4
Preguntas de sistematización	4
OBJETIVOS.....	5
Objetivo general.....	5
Objetivos específicos	5
MARCO TEÓRICO	6
Generalidades.....	6
Manejo convencional del dolor crónico de la ATM	7
Esquema de manejo del dolor crónico y de los desórdenes de la ATM	9
Utilidad clínica del plasma rico en factores de crecimiento en el manejo del dolor crónico	10
Utilidad de la betametasona en el control del dolor crónico.....	14
HIPÓTESIS	16
DISEÑO METODOLÓGICO	17
Área de estudio	17
Período de estudio.....	17

Enfoque	17
Tipo de estudio (Diseño).....	17
Premisas del ensayo clínico	18
Propósito principal:	18
Universo.....	18
Muestra	19
Unidad de análisis	20
Criterios de selección.....	20
Criterios de Inclusión:	20
Criterios de exclusión.....	21
Evaluación de las variables relevantes.....	21
Variables de exposición (variable predictora).....	21
Variables de resultado (outcome variables)	22
Covariables.....	23
Métodos, Técnicas e Instrumentos para la Recolección de Información.....	24
Fuente de información.....	24
El instrumento	24
Validación del instrumento	27
Descripción de las intervenciones y evaluación de las variables relevantes.....	27
Plan de Tabulación y Análisis Estadístico.....	29
Plan de Tabulación.....	29
Creación de la base de datos	29
Estadística descriptiva.....	30
Exploración de la asociación entre variables	30
Evaluación de la fuerza de asociación entre la intervención y el resultado clínico	31

Evaluación de la relevancia clínica del tamaño del efecto medido (o evaluación del impacto de las intervenciones)	31
Sesgo y su control	31
Consideraciones éticas	31
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	33
CONCLUSIONES.....	34
RECOMENDACIONES	35
1.1. Recomendaciones al personal médico servicio de cirugía maxilofacial.....	35
1.2. Recomendaciones a las autoridades del hospital y del servicio.....	35
1.3. Recomendaciones a la comunidad académica y científica	35
BIBLIOGRAFIA	36
ANEXOS	38
Cuadros y gráficos	45

Introducción

Se utilizan varios métodos conservadores en el tratamiento del dolor crónico de la articulación temporomandibular, que incluyen férulas oclusales de varios diseños, procedimientos de fisioterapia de apoyo, rehabilitación que incluye entrenamiento muscular y apoyo psicológico especializado.

La administración intraarticular de medicamentos es un método de tratamiento establecido, particularmente en los trastornos ortopédicos y reumáticos asociados con dolor, derrame, inflamación del cartílago y cápsulas de huesos y articulaciones, así como adherencias fibrosas. Actualmente, los agentes utilizados para la inyección intraarticular dentro de las regiones de la articulación temporomandibular incluyen ácido hialurónico y esteroides.

La evidencia actual ha demostrado que la aplicación de inyecciones intraarticulares de plasma rico en plaquetas en las articulaciones temporomandibulares tiene un impacto positivo en la reducción de la intensidad del dolor experimentado por los pacientes tratados por disfunción de la articulación temporomandibular.

Los factores de crecimiento derivados de plaquetas contenidos en el concentrado son péptidos que estimulan la proliferación, diferenciación y migración de células. Estas propiedades determinan la utilidad de los factores de crecimiento en el proceso de curación. La mayoría de los factores de crecimiento presentes en el plasma rico en plaquetas tienen propiedades mitogénicas que conducen a un aumento en el recuento de células reparadoras.

El plasma rico en plaquetas contiene proteínas responsables de la adhesión celular, a saber, fibrina, fibronectina y vitronectina. Estimula los procesos de regeneración de tejidos al estimular los fibroblastos para producir proteínas estructurales para su uso en la formación de nuevo colágeno y elastina, apoyo de la remodelación y angiogénesis (formación de nuevos vasos) y activación de células madre mesenquimales.

Este trabajo tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de la inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento versus fosfato sódico de

betametasona en el tratamiento del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre los meses de octubre y diciembre del 2020.

Antecedentes

Aunque los concentrados de plasma rico en plaquetas autógeno (PRP) se desarrollaron en la década de 1970, el uso médico de estos materiales se vio facilitado solo por los avances tecnológicos posteriores, en particular por los avances en la instrumentación médica.

En 1997, Whitman et al. fueron los primeros en presentar un método de preparación y uso de plasma rico en plaquetas para acelerar los procesos de curación. La centrifugación de sangre autógena completa produce un concentrado de plaquetas con una concentración de plaquetas de aprox. 1 millón de células por milímetro cúbico de plasma. El concentrado se produce en el proceso de recolección de sangre de la vena periférica (más comúnmente de la vena cubital) directamente de los pacientes, y la sangre se centrifuga durante el procedimiento.

Como destacaron Middleton et al., Las inyecciones de PRP promueven la optimización del entorno de curación y facilitan la rehabilitación funcional más temprana de las articulaciones.

Los estudios realizados por Paoloni et al. y Pelletier et al. demostraron una alta eficacia de las inyecciones de PRP en la región del ligamento cruzado anterior en la rodilla y las lesiones alimentarias. Filardo et al. informó sobre el uso de plasma rico en plaquetas en el tratamiento de lesiones de cartílago intraarticular e inflamaciones de rodilla; Se informó que el tratamiento causa una rápida reducción del dolor y una rápida recuperación de la capacidad funcional. Los estudios realizados por Sundman et al. demostraron importantes propiedades antiinflamatorias del plasma. La curación adecuada también se ve influenciada por la preparación adecuada de plasma rico en plaquetas, comenzando con la recolección adecuada de sangre periférica y los parámetros de centrifugación óptimos y terminando en el procedimiento de administración en sí.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Formulación del problema

¿Cuáles es la eficacia y seguridad de la inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento versus fosfato sódico de betametasona en el tratamiento del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre los meses de octubre y diciembre del 2020?

Preguntas de sistematización

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas, antecedentes patológicos, hábitos e historia de la enfermedad actual, en los grupos en estudio?
2. ¿Cuál es asociación entre la inyección intraarticular de PRFC y el control del dolor de la articulación temporomandibular en comparación con la inyección intraarticular de fosfato sódico de betametasona, en los primeros 30 días postratamiento, en los pacientes en estudio?
3. ¿Cuál es la frecuencia de complicaciones y reacciones adversas en los primeros 30 días, entre los pacientes que recibieron inyección intraarticular de PRFC y los pacientes que recibieron inyección intraarticular de fosfato sódico de betametasona, en estudio?

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar la eficacia y seguridad de la inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento versus fosfato sódico de betametasona en el tratamiento del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre los meses de octubre y diciembre del 2020.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas, antecedentes patológicos, hábitos e historia de la enfermedad actual (tiempo de evolución y severidad del dolor), en los grupos en estudio.
2. Establecer la asociación entre la inyección intraarticular de PRFC y el control del dolor de la articulación temporomandibular en comparación con la inyección intraarticular de fosfato sódico de betametasona, en los primeros 30 días postratamiento, en los pacientes en estudio.
3. Comparar la frecuencia de complicaciones y reacciones adversas en los primeros 30 días, entre los pacientes que recibieron inyección intraarticular de PRFC y los pacientes que recibieron inyección intraarticular de fosfato sódico de betametasona, en estudio.

MARCO TEÓRICO

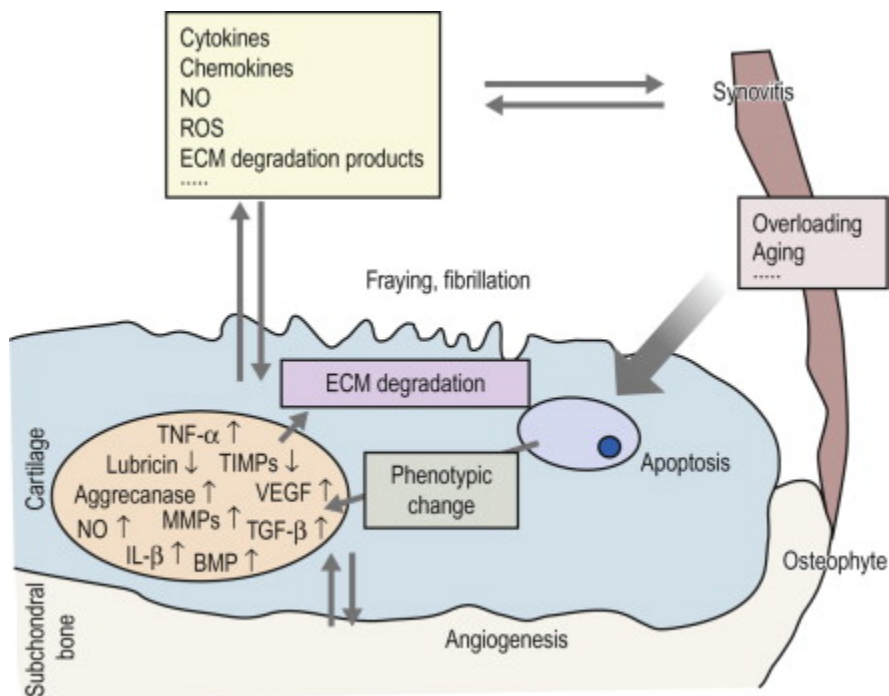
Generalidades

El cartílago articular es un tejido conectivo altamente específico de las articulaciones móviles, cuya función principal es proveer una superficie articular con baja fricción y soporte eficiente contra la carga mecánica. Es un tejido desprovisto de vasos sanguíneos, linfáticos y de terminaciones nerviosas, por lo que su capacidad regenerativa intrínseca es muy baja. Tratar lesiones producidas en este tipo de tejido es un reto.

Los cambios biológicos, incluidos los biomecánicos y metabólicos, así como traumatismos, pueden ocasionar la pérdida de homeostasis del cartílago, lo cual aumenta con la edad y trae como consecuencia una disminución acelerada de la superficie articular, lo que da lugar a osteoartritis, que es una enfermedad crónico-degenerativa común en las articulaciones y la causa más frecuente de dolor, y una de las causas principales de disfunción de articulación temporomandibular. Su frecuencia se observa más en la población femenina y aumenta con la edad. Sin embargo, la presencia de dolor en la articulación puede ser multifactorial.

El dolor crónico de la articulación temporomandibular puede estar acompañado de rigidez, limitación del movimiento y grados variables de inflamación. Por otro lado, también puede existir una separación entre los procesos anabólicos y catabólicos, lo que trae como consecuencia daño progresivo del cartílago y en última instancia discapacidad del paciente.¹⁴

El dolor crónico asociado a la ATM total es una condición clínica compleja que afecta el estado anímico y emocional del paciente con dolor crónico. Generalmente, estos pacientes desarrollan apego al tratamiento farmacológico, lo que únicamente enmascara la sintomatología y perjudica las estructuras sobre todo a nivel de cartílago, ocasionando la evolución del paciente a un diagnóstico más complicado, que implica tratamientos más invasivos y que ocasionan costos no sólo de los múltiples fármacos de los que estos pacientes dependen, sino también de hospitalización e incapacidad que se generan como parte del proceso de la enfermedad.



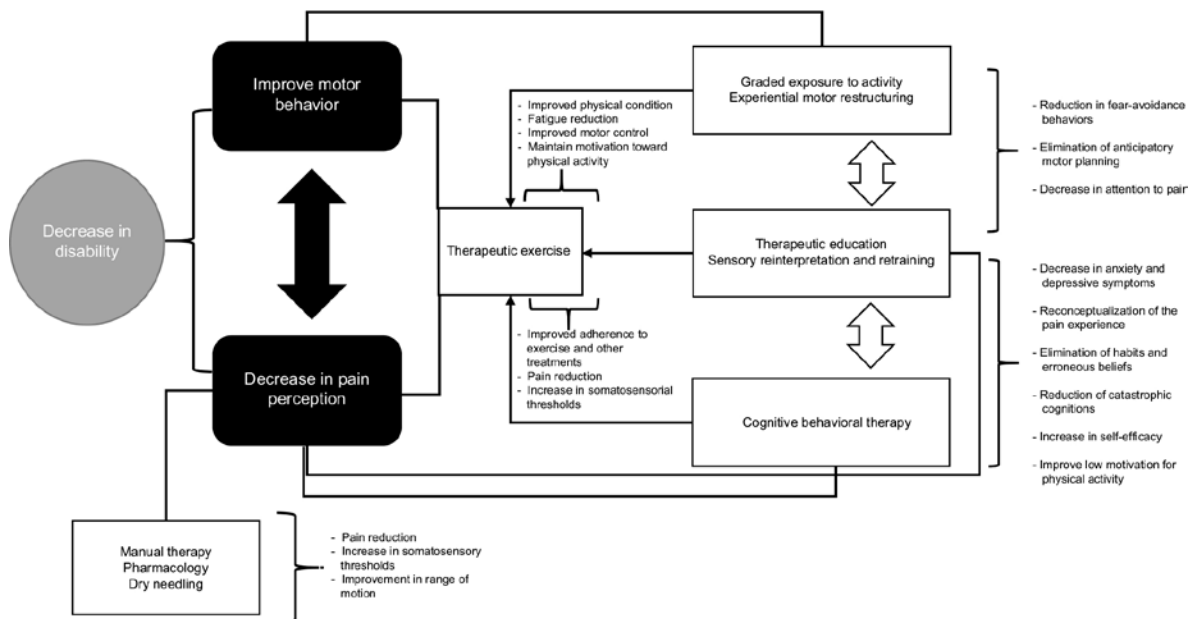
Anatomía y fisiopatología de la articulación temporomandibular

Manejo convencional del dolor crónico de la ATM

La administración intraarticular de medicamentos es un método establecido como tratamiento, particularmente en desórdenes ortopédicos y reumáticos asociados a dolor, inflamación del tejido cartilaginoso, hueso y cápsula, así como en tendones o ligamentos.

Los agentes que se usan para infiltrar la articulación temporomandibular a menudo incluyen ácido hialurónico y esteroides. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos de uso común en el tratamiento de la artritis. A pesar de su bajo costo y fácil acceso, tienen efectos adversos y pueden ocasionar destrucción del cartílago y acelerar el proceso osteoartrosico cuando se usan de manera crónica.

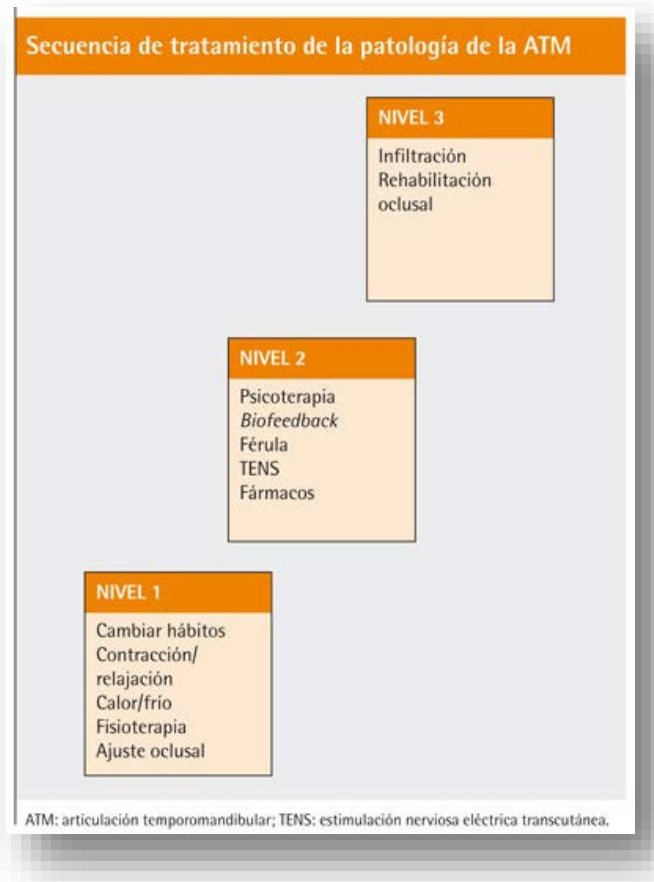
Manejo del dolor crónico asociado a la articulación temporomandibular



Esquema de manejo del dolor crónico y de los desórdenes de la ATM

1. Diagnóstico mediante clínica y auxiliares diagnósticos. Inicio de tratamiento conservador (termoterapia, reposo, dieta) en un periodo de tres a seis meses en estadios de Wilkes I y II.
2. Uso de antiinflamatorios no esteroideos en estadios de Wilkes II y III como medida adyuvante a los cuidados conservadores.
3. Si no hay progreso en los primeros seis meses, se aplicarán medidas de carácter invasivo, generalmente en los estadios de Wilkes III, IV y V: artrocentesis, artrocentesis + infiltración de sangre autóloga e infiltración de plasma rico en factores de crecimiento intraarticular.
4. Si no hay mejoría con los tratamientos de carácter invasivo en consulta externa, se considerará procedimiento quirúrgico de corrección del problema estructural, generalmente en los estadios de Wilkes IV y V.

Estas medidas pueden ser tope precondíleo, plicación de disco articular, menisectomía o disquetomía, condilotomía o condilectomía en casos más severos.



Utilidad clínica del plasma rico en factores de crecimiento en el manejo del dolor crónico

El plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) contiene las proteínas responsables de la adhesión; es decir, fibrina, fibronectina y vitronectina, que estimulan la regeneración de tejidos y de fibroblastos para producir proteínas estructurales para la formación de nuevo colágeno y elastina, permitiendo la remodelación y angiogénesis, así como la formación de células madre mesenquimales.

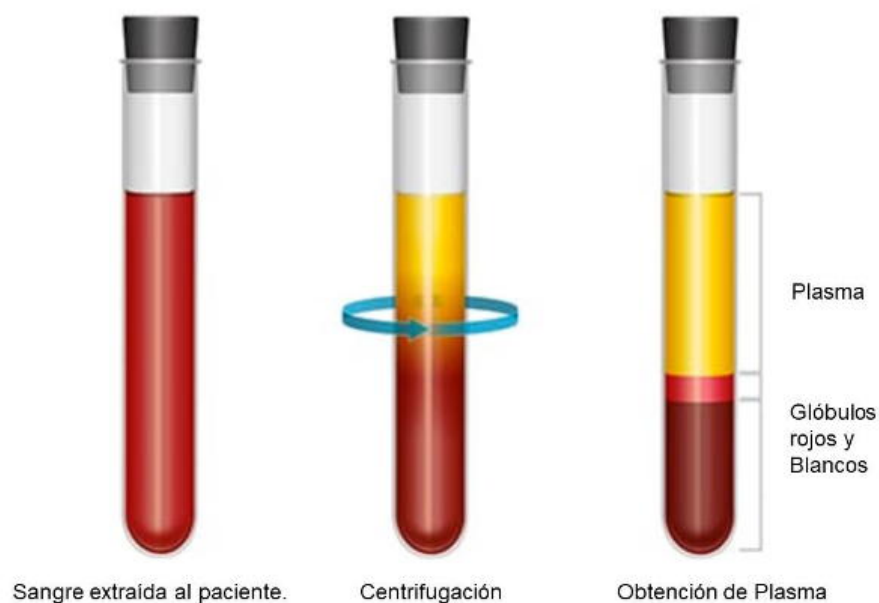
El uso del PRFC es muy amplio en procedimientos quirúrgicos, tratamiento de quemaduras, dificultad en el cierre de heridas, daño a los ligamentos y del tejido conectivo. Es una opción de bajo costo e inocuidad, de fácil manejo y de utilidad en procesos patológicos reuentes a los tratamientos convencionales. Sus indicaciones están en continua expansión y se aplican a múltiples dolencias.

Actualmente, su aplicación intraarticular en trastornos de la articulación temporomandibular ha sido un recurso poco usado y reportado, a pesar de ser una opción de tratamiento de mínima invasión y con éxito en áreas como la reumatología, en las que se ha aplicado ampliamente.⁵⁻⁸

Hoy en día, los tratamientos para la disfunción de articulación temporomandibular van desde técnicas que alivian el dolor, como tratamiento como AINE hasta procedimientos quirúrgicos para tratar de resolver el factor etiológico, aunque actualmente no se cuenta con un tratamiento efectivo para la regeneración del cartílago articular ni para la resolución de la osteoartrosis producida por la disfunción de articulación temporomandibular.^{1-3,9}

En el caso del PRFC, contiene elementos para regenerar cartílago efectivo en casos de degeneración del mismo, en estudios in vitro e in vivo con resultados prometedores. Los factores de crecimiento son efectivos en la quimiotaxis, diferenciación de células mesenquimales, proliferación de condrocitos y actividades de síntesis de células cartilagosas y óseas, razón por la que pueden tener un papel importante en la remodelación del tejido cartilaginoso.^{7,8}

En los últimos años, el uso de factores de crecimiento autónomos se ha considerado una alternativa terapéutica como tratamiento regenerador del tejido condral. Estos factores pueden obtenerse de las plaquetas circulantes en sangre periférica.



Se ha propuesto su uso aplicándolo en forma de infiltraciones intraarticulares. La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha indican resultados favorecedores, con la disminución del dolor y mejora de la función de la articulación. Se han reportado propiedades proliferativas de diferenciación condrogénica y analógica del PRFC en estudios principalmente con ratas y conejos, resaltando el papel del PRFC en la regeneración del cartílago afectado.¹⁻³

Aunque el PRFC se desarrolló en 1970, los avances tecnológicos facilitaron su uso médico, en particular el equipo médico. En 1997, Whitman presentó por primera vez un método de preparación y uso de plasma rico en plaquetas para acelerar el proceso de regeneración. La centrifugación de sangre autóloga completa rinde una concentración de un millón de plaquetas por milímetro cúbico de plasma. El concentrado se produce tomando sangre venosa periférica (más común en la vena ulnar) directamente del paciente y se centrifuga durante el procedimiento.

FACTORES DE CRECIMIENTO EN GRÁNULOS α	FUNCIÓN
Derivado de las plaquetas (PDGF)	Quimiotáctico. Estimula a proliferación celular
Transformado tipo β (TGF- β)	Estimula la síntesis de la matriz extracelular. Inhibe la formación de los osteoclastos
Insulínico tipo I (IGF-I)	Estimula la formación de los osteoblastos. Quimiotáctico de las células endoteliales vasculares
Epidérmico (EGF)	Estimula la migración y división celular.
Endotelial vascular (VEGF)	Estimula la angiogénesis
Fibroblástico	Favorece la angiogénesis. Acción mitogénica y quimotáctica sobre las células endoteliales

El PRFC ha demostrado tener más de 30 factores de crecimiento, los más importantes son el plasma derivado del factor de crecimiento (PDGF), factor de crecimiento transformante (TGF), factor de crecimiento epidermoide (EGF), factor de crecimiento insulina (IGF) y del factor de crecimiento vasoendotelial (VEGF)⁸

Estas moléculas interactúan sobre los receptores de la membrana celular, los cuales transmiten una señal al interior de la célula que genera una cascada de reacciones que terminan en la regulación de la expresión génica. Su mecanismo de acción más frecuente es

paracrino y autocrino y ocasionalmente endocrino, así la célula o células que reciben señal pueden estar próximas o alejadas de la célula que ha sintetizado y liberado dicho factor.

Un factor de crecimiento ideal en la regeneración del cartílago deberá ser efectivo sin importar la edad del paciente o la presencia de osteoartrosis y no perjudicará el cartílago ni la membrana sinovial.

En general, dichas moléculas tienen características anabólicas que estimulan la síntesis de proteoglicanos y colágeno tipo II en los condrocitos; inducen la proliferación de sinoviocitos y células madre mesenquimales y disminuyen los efectos catabólicos de citrinas como la interleucina-1 (IL-1) y de las metaloproteasas de matriz extracelular.

El plasma rico en plaquetas (PRP) podría definirse como el volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150,000-300,000/ μ L); es decir, hasta cinco veces más que las normales.

Las plaquetas son células en forma de disco anucleadas formadas en la médula ósea; alrededor de 30% de las plaquetas se encuentra en el bazo. La vida media de las plaquetas es de 8 a 12 días.

Cuando se encuentran en la interfase, las plaquetas no tienen potencial trombogénico; requieren la trombina para su activación, lo que involucra cambios en la forma y la liberación de gránulos.

La función principal de las plaquetas es el control hemostático que participa en la coagulación. La cicatrización de una herida comienza con la formación de trombos de plaquetas, degranulación plaquetaria y la liberación de los factores de crecimiento. Esto permite incrementar la resistencia de la solución de continuidad de la herida y la remodelación de la cicatriz. El nuevo colágeno generado es parte de los efectos quimiotácticos y mitogénicos del FGF-2 sobre los fibroblastos, estimulando la proliferación y diferenciación de queratinocitos gracias a la presencia de altas concentraciones de factores de crecimiento.⁸

El factor derivado de plaquetas contiene péptidos que estimulan la proliferación, la diferenciación y la migración de las células. Estas propiedades determinan el uso de los

factores de crecimiento en el proceso de cicatrización. La mayoría de los factores de crecimiento presentes en el plasma rico en plaquetas tiene propiedades mitogénicas que permiten la reparación celular.

El plasma rico en plaquetas es hoy en día una opción poco explotada por los médicos tratantes de padecimientos articulares. En el campo de la reumatología está comprobada su efectividad para el tratamiento de trastornos degenerativos articulares, obteniendo resultados positivos en la disminución de la sintomatología dolorosa y la mejora de la función. El tratamiento de la articulación temporomandibular se ha aplicado pocas veces. Se ha propuesto como una de las terapias biológicas que puede tener potenciales aplicaciones clínicas, dado su fácil aislamiento, disponibilidad y la ausencia de reacciones inmunológicas o transmisión de enfermedades, ya que es autólogo.

Utilidad de la betametasona en el control del dolor crónico

La betametasona es un corticoesteroide poseen diversas acciones biológicas, entre las cuales se destaca su acción antiinflamatoria, su acción sobre las células hematológicas y su efecto en el metabolismo óseo. Estas acciones se realizan de 2 formas: directa o específica e indirecta o inespecífica. La síntesis de enzimas hepáticas es la forma directa y la interrupción de la obtención de glucosa a través de la transformación de las proteínas, constituye la forma indirecta.⁸

Los corticoides participan en el proceso inflamatorio bloqueando la permeabilidad capilar y reduciendo la salida de proteínas y líquido al espacio extravascular disminuyendo el edema. También intervienen en la migración de los leucocitos para la posterior participación de los macrófagos en la digestión de los antígenos. Su acción sobre las células hematológicas causa granulocitosis, trombocitosis, eritrocitosis y linfocitopenia (linfocitopenia T cuando se administra baja dosis y linfocitopenia B cuando se administra alta dosis).

Otro efecto de la betametasona es el de inhibir los fibroblastos y de esta forma bloquear la formación de colágeno, por lo tanto, el proceso de cicatrización de heridas va a estar suprimido por los corticoides.

Es importante tener en cuenta que el transporte de la betametasona en el plasma se da mediante su unión con proteínas en un 90% que para atravesar la membrana celular se produce la separación del cortisol con las proteínas plasmáticas y entra por difusión pasiva para que la hormona pueda unirse a un receptor que se encuentra en el citoplasma y activar el complejo glucocorticoide – receptor.

De esta manera atraviesa la membrana del núcleo e interacciona con las histonas en un locus de gran afinidad para el complejo que se formó. Este complejo se encuentra conformado por el receptor de los corticoides y la zona del ADN llamada elemento de respuesta a los glucocorticoides (ERG) la misma que consta de una secuencia de 15 pares de bases, todo esto iniciará la transcripción de ARN mensajero a ARN ribosomal e iniciar así la síntesis de proteínas que serán las responsables del efecto fisiológico como terapéutico por parte de los corticoides.

HIPÓTESIS

La inyección intraarticular de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRFC) es más eficaz que la inyección intraarticular de fosfato sódico de betametasona en el control del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en los primeros 30 días post tratamiento

- La reducción de la intensidad del dolor es significativamente mayor en los pacientes tratados con PRFC (6 puntos) en comparación con los pacientes tratados con fosfato sódico de betametasona (4 puntos) (una diferencia de al menos 2 puntos en la reducción del dolor)
- El porcentaje de pacientes con dolor leve o ausente al final del seguimiento es significativamente mayor en los pacientes tratados con PRFC (80%) en comparación con los pacientes tratados con fosfato sódico de betametasona (50%) (una diferencia de al menos 30%)

La inyección intraarticular de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRFC) es igual o más segura que la inyección intraarticular de fosfato sódico de betametasona en el control del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en los primeros 30 días post tratamiento

- La frecuencia de reacciones adversas es significativamente menor o igual en los pacientes tratados con PRFC en comparación con los pacientes tratados con fosfato sódico de betametasona
- La frecuencia de complicaciones es significativamente menor o igual en los pacientes tratados con PRFC en comparación con los pacientes tratados con fosfato sódico de betametasona

DISEÑO METODOLÓGICO

Área de estudio

El estudio se realizó en el servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Roque, el cual representa un hospital de tercer nivel en Nicaragua, con programas de residencias médicas y quirúrgicas.

Período de estudio

El trabajo de recolección de la información y aplicación de las intervenciones en estudio se llevó a cabo de forma prospectiva en el periodo comprendido entre el 1 de octubre del 2020 y el 30 de enero del 2021.

Enfoque

En cuanto al enfoque de la presente investigación, por el uso de datos cuantitativos y análisis de la información, así como por su integración y discusión holística-sistémica de diversos métodos y técnicas cuantitativas de investigación, este trabajo se realiza mediante la aplicación del Enfoque Cuantitativo de Investigación. (Hernandez, 2014).

Tipo de estudio (Diseño)

De acuerdo al método de investigación el presente estudio es experimental y según el nivel de profundidad del conocimiento es analítico (Piura, 2006). De acuerdo a la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista 2014, el tipo de estudio es correlacional. De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es prospectivo.

De acuerdo a la secuencia y número de mediciones de las variables de interés del estudio es longitudinal (Canales, Alvarado y Pineda, 1996).

De acuerdo a la clasificación de los diseños de estudios epidemiológicas según la OMS (2019) y CDC de Atlanta (2020) y a los criterios del Grupo CONSORT (2020) y la Base de datos ClinicalTrials.gov (Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU.), la presente investigación corresponde a un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado Doble Ciego de Eficacia y Seguridad.

Premisas del ensayo clínico

Propósito principal:

Determinación de la eficacia del procedimiento en estudio (inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento) al compararlo con un estándar o procedimiento común aceptado (inyección intraarticular de fosfato sódico de betametasona). El número de pacientes involucrados es limitado y el fin es detectar el efecto más relevante (o efecto principal).

- ✓ **El grupo de estudio** está conformado por los pacientes que reciben la intervención “A” consistente inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento en una sola ocasión al inicio del estudio.
- ✓ **El grupo de control** está conformado por pacientes que reciben la intervención “B” consistente en inyección intraarticular de fosfato sódico de betametasona en una sola ocasión al inicio del estudio.

Universo

Para el desarrollo de la investigación y por sus características particulares, la población objeto de estudio está constituida por todos los pacientes con diagnóstico de disfunción de la articulación temporomandibular con criterios para manejo no quirúrgico, que acudan al

Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre el 1 de octubre y el 30 de noviembre del 2020. Durante este periodo se estima se atendieron 78 pacientes.

Muestra

El número de individuos necesarios para realizar el estudio y cumplir los objetivos de investigación fue estimado a través de la fórmula muestral probabilística para ensayos clínicos controlados aleatorizados, a partir de todos los pacientes de la población en estudio que cumplieren los criterios de inclusión y exclusión.

Para la estimación de la muestra se utilizó el programa a Samples Size Calculation 2.0. Bajo los siguientes parámetros, un poder del 80%, un nivel de confianza del 95%, una precisión o diferencia de la media de reducción del dolor estimada entre los grupos de 1 punto (tomando al puntaje de la escala visual análoga del dolor), una varianza de 2.25.

Con los componentes anteriores se estimó el tamaño de muestra mediante la fórmula para diferencia de medias:

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta}) DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Dónde:

- Z_{α} = valor de z relacionado con $\alpha = 0.05$ (se extrae de tablas de referencia)
- Z_{β} = valor de z relacionado con un $\beta = 0.20$ (poder de 80 %).
- DE= desviación estándar (1.5)
- μ_1 = media de grupo A (3)
- μ_2 = media de grupo B (4)

Obteniéndose que la muestra mínima requerida es de **15 casos para cada grupo**, para una muestra total mínima necesaria de 30 casos

Se decidió tomar la diferencia esperada entre los grupos de estudio en cuanto al puntaje de la escala de EVA, como variable respuesta.

La magnitud de la diferencia que se quiso determinar fue la siguiente:

- La reducción esperada para el grupo control fue 4 puntos (± 2)
- La reducción esperada para el grupo de estudio: 6 puntos (± 2)

Los pacientes fueron muestreados de forma aleatoria para cada intervención colocando el 50% en el grupo de estudio y 50% en grupo control de forma aleatoria, a una razón de 1:1:

- A) Pacientes manejados con inyección intraarticular de PRFC
- B) Pacientes manejados con inyección intraarticular de fosfato sódico de betametasona.

Una vez que se determinó de forma aleatoria que paciente iba a ser invitado a participar se aplicaron los criterios de selección para conformación de la muestra final.

Unidad de análisis

La unidad de análisis corresponde cada paciente sujeto de estudio que participa en el ensayo clínico.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes que acepten y firmen el consentimiento informado para ser parte del estudio
2. Edades entre 18 y 80 años
3. Pacientes con dolor crónico de la articulación temporomandibular
4. Atendido en el servicio de cirugía maxilofacial durante el periodo de estudio

5. Duración de los síntomas (dolor o sensibilidad en la articulación temporomandibular, ruido articular o disfunción de la motilidad articular) mayor de 3 meses.
6. Pacientes sin antecedentes conocidos de alergias a los fármacos utilizados en el estudio

Criterios de exclusión

1. Pacientes que rehúsen y no firmen el consentimiento informado para ingresar al estudio
2. Pacientes con alergias conocidas a los fármacos utilizados en el estudio
3. Cáncer de cabeza y cuello
4. Enfermedad neurológica
5. Deterioro cognitivo
6. Coagulopatía
7. Paciente embarazada
8. Estado de infección
9. Cirugía previa maxilofacial
10. Uso previo de corticoides sistémicos o intraauriculares para tratamiento de Disfunción temporomandibular
11. Uso de corticoide sistémico por tiempo prolongado
12. Enfermedad del colágeno
13. Paciente con artritis reumatoide

Evaluación de las variables relevantes

Las variables relevantes se dividen en dos tres subgrupos: 1) variables de exposición; 2) variables de resultados; y 3) Covariables.

Variables de exposición (variable predictora)

1. Tipo de intervención

Intervención de estudio (A): Administración de Plasma Rico en factores de Crecimiento (PRFC) a través de inyección intraarticular en la articulación temporomandibular en una sola ocasión al momento de inicio del estudio.

Intervención de control (B): Administración de fosfato sódico de betametasona a través de inyección intraarticular en la articulación temporomandibular en una sola ocasión al momento de inicio del estudio.

Variables de resultado (outcome variables)

Las variables de resultados se dividen en variables de eficacia y variables de seguridad.

Variables de eficacia

1. Reducción de la intensidad del dolor

La reducción de la intensidad del dolor será determinada al estimar la diferencia entre la intensidad del dolor (medida a través de la una escala visual análoga-numérica del dolor) reportada a los 15 días y al final del seguimiento, en comparación con la medición basal (pretratamiento). La reducción de la intensidad será estimada para los valores máximos, mínimos y medio de la intensidad del dolor reportados por el paciente.

2. Alivio o mejoría perciba por el paciente de significancia clínica

Se considera que hubo una mejoría o alivio de significancia clínica si el paciente reporta al final del seguimiento un alivio de al menos el 70% del dolor en comparación con el dolor percibido antes del tratamiento.

Variables de seguridad

Las variables de seguridad corresponden a la ocurrencia de eventos adversos, clasificados de la siguiente manera:

- Ocurrencia de complicación al momento de la administración del fármaco
- Ocurrencia de complicaciones durante el seguimiento (primeros 30 post tratamiento)
- Ocurrencia de reacciones adversas relacionadas con los fármacos.

Covariables

1. Características sociodemográficas

- Edad
- Sexo
- Procedencia
- Escolaridad

2. Antecedentes patológicos

- Morbilidad crónica
- Consumo de fármacos

3. Hábitos

- Fumado
- Consumo de alcohol
- Consumo de gomas de mascar

4. Historial de la enfermedad

- Tiempo de enfermedad
- Severidad al momento del estudio

5. Medidas de control del dolor realizadas por el paciente

- Consumo de otros fármacos no indicados
- Medidas no farmacológicas para aliviar el dolor

Métodos, Técnicas e Instrumentos para la Recolección de Información

Fuente de información

Las fuentes de información son de tipo mixta:

- 1) Primaria o directa, ya que se obtendrá a partir de la examinación y entrevista del paciente durante todo el período de seguimiento;
- 2) Revisión de los expedientes clínicos

El instrumento

Para la elaboración de la ficha se hizo una revisión de la literatura y se consultaron médicos especialistas con experiencia en el tema, se elaboró una ficha preliminar (piloto)

Para la valoración de la severidad del dolor asociado a la articulación temporomandibular al momento del inicio del estudio se aplicó el Índice Anamnésico de Fonseca (FAI), el cual consta de 10 ítems y cada ítem tiene un valor asignado de "sí" con valor de 10 puntos, "a veces" corresponde a 5 puntos y por último "no" equivalente a 0 puntos. La clasificación se realizará según la puntuación obtenida.

- 0 a 15 puntos ausencia de signos y síntomas ____
- 20 a 45 puntos leve ____
- 50 a 65 puntos moderado ____
- 70 a 100 puntos Grave ____

Para la evaluación del dolor y de la interferencia del dolor con actividades de la vida diaria, pre y post intervención, se utilizará el Cuestionario Breve de Dolor (Brief Pain Inventory, BPI), el cual en principio es un cuestionario autoadministrado y de fácil comprensión. Fue desarrollado por Daut en 1983 y la versión española fue validada por Badia y cols. en pacientes oncológicos en 2002. Actualmente existen múltiples validaciones en pacientes con dolor crónico no oncológico, incluido el dolor asociado a la articulación temporomandibular.

El BPI es un instrumento multidimensional de valoración del dolor que proporciona información sobre la intensidad del dolor y su interferencia en las actividades diarias de los pacientes. Valora también el nivel de alivio que proporciona el tratamiento.

En este estudio se aplicará la versión abreviada de sólo 11, en el cual se exploran 4 ítems para el dolor, 2 ítems para evaluar la mejoría percibida y 7 ítems para la interferencia en las actividades de la vida diaria.

Intensidad del dolor durante la última semana (7 días previos)

1. intensidad máxima (Escala varia de 0 ningún dolor a 10 Peor dolor imaginable)
2. Intensidad mínima (Escala varia de 0 ningún dolor a 10 Peor dolor imaginable)
3. Intensidad media (Escala varia de 0 ningún dolor a 10 Peor dolor imaginable)
4. Intensidad actual (al momento de la evaluación) (Escala varia de 0 ningún dolor a 10 Peor dolor imaginable)

Interferencia con actividades de la vida diaria

1. Actividades en general (escala varia de 0 No me ha afectado a 10 Me ha afectado por completo)
2. Estado de ánimo (escala varia de 0 No me ha afectado a 10 Me ha afectado por completo)
3. Capacidad de caminar o realizar actividad física (escala varia de 0 No me ha afectado a 10 Me ha afectado por completo)
4. Trabajo habitual (incluye tanto el trabajo fuera de casa como las tareas domésticas) (escala varia de 0 No me ha afectado a 10 Me ha afectado por completo)
5. Relaciones con otras personas (escala varia de 0 No me ha afectado a 10 Me ha afectado por completo)
6. Sueño (descanso) (escala varia de 0 No me ha afectado a 10 Me ha afectado por completo)

7. Disfrutar de la vida (escala varía de 0 No me ha afectado a 10 Me ha afectado por completo)

En la sección de evaluación del dolor se anexaron dos ítems que valoran la mejoría percibida por el paciente de la intensidad del dolor durante la última semana respecto a la semana previa.

- Nivel de mejoría percibida comparando el dolor durante esta última semana con el dolor que sentía en la semana previa (anterior) (Escala que varía de 0 no mejora a 10 mejora)
- Porcentaje de alivio del dolor con el tratamiento recibido (Escala que varía de 0% ningún alivio y 100% alivio total)

El instrumento estuvo conformado de preguntas cerradas y abiertas, distribuidas en las siguientes grandes secciones:

- A. Características generales de los pacientes en estudio
- B. Antecedentes patológicos
- C. Hábitos
- D. Historia de la enfermedad y severidad del dolor
- E. Evaluación del dolor (Cuestionario Breve del Dolor)
 - a. Pre intervención
 - b. Post intervención (a los 15 y 30 días)
- F. Evaluación de la interferencia del dolor con las actividades de la vida diaria (Cuestionario Breve del Dolor)
 - a. Pre intervención
 - b. Post intervención (a los 15 y 30 días)
- G. Complicaciones y reacciones adversas

Validación del instrumento

Previo a la ejecución de la recolección principal se realizará una prueba piloto con 5 casos con el propósito de evaluar la adecuación de los procedimientos e instrumentos que se implementaran en el presente estudio. Posterior al análisis de la prueba piloto se realizarán las modificaciones necesarias al protocolo, procedimientos e instrumentos para el diseño de las versiones finales.

Descripción de las intervenciones y evaluación de las variables relevantes

Procedimientos relacionados con la atención y seguimiento del paciente

Una vez identificados el total de pacientes que acuden al Servicio de Cirugía Máxilo Facial y tras haber aplicado los criterios de selección, realizado la selección y asignación de las intervenciones de forma aleatoria, se invitó a cada paciente a participar en el estudio, explicándosele el propósito de la investigación, procedimientos, riesgo y beneficios. Y si el paciente aceptara de forma voluntaria se le pedirá la firma de un consentimiento informado por escrito. Una vez firmado dicho consentimiento se procedió a calendarizar la primera consulta para aplicación del cuestionario y medición basal de todas las variables relevantes.

Durante esta primera visita se realizará la aplicación de la intervención o tratamiento que corresponda (según la asignación realizada). El paciente no estará al tanto del grupo de intervención al que fue asignado.

Una vez aplicada la intervención se programó una visita de control a los 15 días, para evaluar la ocurrencia de complicaciones o reacciones adversas relacionadas con los procedimientos. Se le orientará al paciente que lleve un registro o bitácora de dichas complicaciones o reacciones adversas, indicándosele que debe llamar inmediatamente al médico responsable de la investigación al momento de presentarse alguna complicación o reacciones adversas para recibir las orientaciones pertinentes.

Posteriormente se calendarizará una segunda cita a los 30 días post tratamiento, con el propósito de evaluar el estado de las variables relevantes al final del seguimiento. De igual

manera se registrarán las complicaciones y reacciones adversas que hayan ocurrido en dicho intervalo de tiempo.

Durante los 30 días de seguimiento, el paciente completo un cuestionario autoadministrado a los 15 días y 30 días postratamiento para evaluar la intensidad del dolor crónico y la interferencia del dolor con las actividades de la vida diaria.

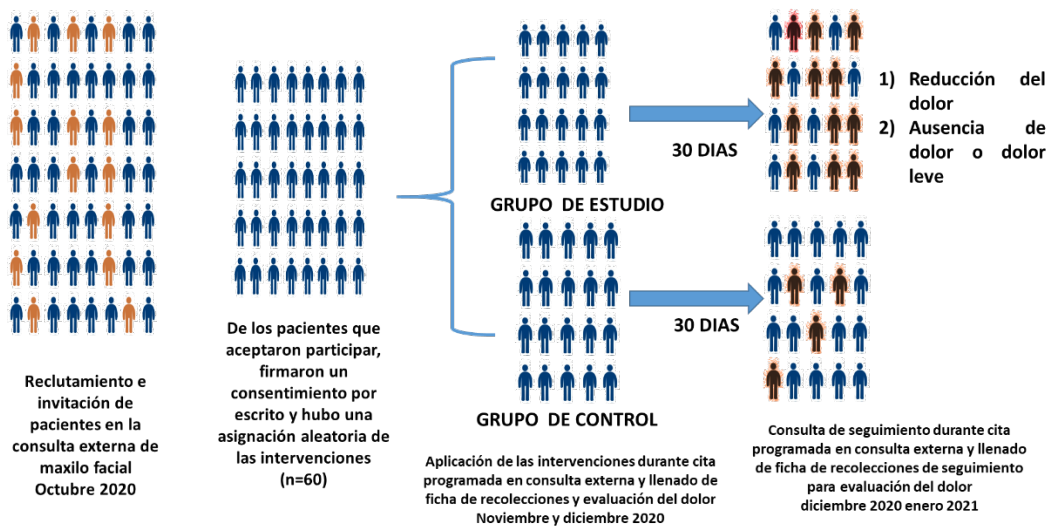
Procedimiento de cegamiento

Ciego al paciente: Al paciente se le solicitó participación voluntaria en el estudio y se le explicó los objetivos y procedimientos y que sería asignado a uno de los dos grupos, pero el paciente no supo que tratamiento recibiría. Para que el paciente no supiese a que grupo fue asignado, se implementaron los mismos procedimientos en todos los pacientes

Ciego al evaluador: El médico que se encargó de evaluar el dolor a los 15 y 30 días, fue un médico diferente a la investigadora principal y no supo a qué grupo de intervención pertenece cada paciente y evaluó de la misma forma el dolor en todos los pacientes.

Únicamente la investigadora principal supo a que grupo fue asignado cada paciente

Flujo del seguimiento de los pacientes



Plan de Tabulación y Análisis Estadístico

Plan de Tabulación

En una fase posterior a la recolección de datos, la información es presentada en una serie de tablas de salida de acuerdo a los objetivos específicos del estudio; que se organiza a partir del análisis de los datos de forma concreta y sistemáticamente para presentar la información que surge del análisis descriptivo e inferencial que se realizará a los datos como fuente primaria del estudio.

Creación de la base de datos

Basados en el instrumento de recolección se creará una platilla para captura de datos y cada ficha será digitalizada en una base de datos creada en el programa SPSS 24 (IMB Statistic 2017)

Estadística descriptiva

Las variables se describirán dependiendo de su naturaleza. Las variables cualitativas o categóricas serán descritas en términos de frecuencias absolutas (número de casos) y frecuencias relativas (porcentajes). Los datos serán ilustrados en forma de barras y pasteles. Las variables cuantitativas serán descritas en términos de media, desviación estándar, mediana, cuartiles y rango. Los datos serán ilustrados en forma de histogramas, diagramas de dispersión y diagramas de cajas.

Exploración de la asociación entre variables

Para evaluar la asociación entre dos variables cualitativas se aplicará la prueba de Chi Cuadrado o la prueba exacta de Fisher (según corresponda). Para evaluar la asociación entre dos variables cuantitativas se usará la correlación de Pearson o de Spearman (según corresponda). Para determinar diferencias entre los grupos con respecto a una variable cuantitativa se utilizará la prueba de T de Student o la prueba de Mann Whitney (según corresponda) cuando se comparen 2 categorías y la prueba de ANOVA de un Factor cuando se comparen más de dos categorías. Para comparar las mediciones repetidas de variables cuantitativas se aplicará la Prueba de T de Student para muestras relacionadas (mediciones repetidas)

Se considera que hubo un resultado será significativo cuando el valor de p de cada prueba sea <0.05 .

Se tomarán en cuenta los siguientes cruces de variables:

- Tipo de intervención / Dolor
- Tipo de intervención / interferencia con las actividades de la vida diaria
- Tipo de intervención / Complicaciones y reacciones adversas

Evaluación de la fuerza de asociación entre la intervención y el resultado clínico

Para evaluar la fuerza de asociación entre el tipo de intervención y la necesidad de analgesia de rescate en las primeras horas postquirúrgicas se estimarán el riesgo relativo (RR) crudo y ajustado, a través de un modelo de regresión de Poisson con el programa Egret 2.0.

Evaluación de la relevancia clínica del tamaño del efecto medido (o evaluación del impacto de las intervenciones)

Para evaluar la relevancia clínica del tamaño del efecto medido se utilizará la siguiente medida:

- Fracciones atribuibles: Fracciones atribuibles en los expuestos (FAExp). La FAExp nos indica el número de sujetos que padecen el efecto como consecuencia directa de la exposición
- Medidas de diferencia: reflejan la diferencia existente en una misma magnitud de una variable entre los grupos comparados en un ensayo clínico (diferencia de medias y diferencias de proporciones)
- Reducciones de riesgo: Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) y Reducción Relativa del Riesgo (RRR)
- Número necesario de pacientes a tratar (NNT).

Sesgo y su control

El sesgo de selección será evitado a través de una selección completa de los casos a través de un sistema aleatorio probabilístico y el sesgo de información será evitado a través de una revisión estandarizada de los pacientes. Los factores de confusión serán evaluados y controlado a través de la aplicación de las siguientes estrategias de análisis: Estratificación y análisis multivariado.

Consideraciones éticas

Durante el diseño y ejecución del trabajo investigativo, así como durante el análisis de la información, se seguirán los principios y recomendaciones de la Declaración de Helsinki para

el desarrollo de investigaciones biomédicas. Por otro lado, se seguirán las recomendaciones éticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se contará con la autorización de las autoridades docentes del hospital y del servicio de cirugía maxilofacial.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El plasma rico en factores de crecimiento es una terapia de regeneración implementada con éxito en áreas de reumatología y traumatología desde hace 30 años, se utiliza comúnmente en nuestra área para coadyuvar a la regeneración de tejidos y cicatrización de heridas. Resulta ser un método terapéutico de fácil manipulación, con mínimos datos de reacción adversa y bajo costo, al alcance de los hospitales del sector público actualmente, lo que representa una ventaja para ofrecer un método terapéutico más a la población con desarreglos internos de la articulación temporomandibular.

La infiltración de plasma rico en factores de crecimiento es una alternativa eficiente para la reducción de la sintomatología dolorosa en patología articular de hombro y rodilla, según los reportes de Knop, Rodríguez-Merchan y Coria Serranía, y hay evidencia de que puede ser una alternativa viable en la articulación temporomandibular, como lo señala Pihut, aunque no hay resultados concluyentes en este estudio.^{1,2,8,11}

Los datos recabados antes, durante y posterior a la infiltración de PRFC intraarticular en el grupo de pacientes analizadas nos permitieron comprobar, tras el análisis estadístico de la información, que el tratamiento en el grupo de pacientes fue exitoso de acuerdo con la meta establecida y el objetivo inicial de esta investigación se logró satisfactoriamente en la reducción de dolor en pacientes con desarreglos internos de la articulación temporomandibular.

Las variables relacionadas con la intensidad del dolor y la dificultad de realizar actividades diarias, fueron mejores en el grupo con plasma en comparación con el grupo con betametasona.

Con los datos obtenidos es posible concluir que es un tratamiento eficiente que permite la reducción significativa de la sintomatología dolorosa en pacientes con disfunción de articulación temporomandibular. Será necesario ahondar en un futuro sobre los cambios histológicos que se producen en los componentes de la articulación temporomandibular: disco articular, superficies óseas y líquido sinovial para obtener un estudio de mayor impacto.

CONCLUSIONES

1. El comportamiento de las características sociodemográficas, antecedentes patológicos, hábitos e historia de la enfermedad actual (tiempo de evolución y severidad del dolor) fue similar en los grupos en estudio, no observándose diferencias significativas, por lo que se concluye que dichas características no influyeron en el resultado observado en los pacientes.
 - a. La inyección intraarticular de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRFC) es más eficaz que la inyección intraarticular de fosfato sódico de betametasona en el control del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en los primeros 30 días post tratamiento
 - b. La reducción de la intensidad del dolor es significativamente mayor en los pacientes tratados con PRFC (6 puntos) en comparación con los pacientes tratados con fosfato sódico de betametasona (4 puntos) (una diferencia de al menos 2 puntos en la reducción del dolor)
 - c. El porcentaje de pacientes con dolor leve o ausente al final del seguimiento es significativamente mayor en los pacientes tratados con PRFC (80%) en comparación con los pacientes tratados con fosfato sódico de betametasona (50%) (una diferencia de al menos 30%)
2. La inyección intraarticular de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRFC) es igual o más segura que la inyección intraarticular de fosfato sódico de betametasona en el control del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en los primeros 30 días post tratamiento
 - a. La frecuencia de reacciones adversas es significativamente menor o igual en los pacientes tratados con PRFC en comparación con los pacientes tratados con fosfato sódico de betametasona
 - b. La frecuencia de complicaciones es significativamente menor o igual en los pacientes tratados con PRFC en comparación con los pacientes tratados con fosfato sódico de betametasona

RECOMENDACIONES

1.1. Recomendaciones al personal médico servicio de cirugía maxilofacial

Recomendamos al servicio, basada en la evidencia internacional y en los resultados de este estudio promover la indicación en todos y cada uno de los pacientes con dolor crónico de la ATM de forma temprana, el uso de PEFC y que en todos se realice al menos un seguimiento de 30 días.

1.2. Recomendaciones a las autoridades del hospital y del servicio

Fortalecer la capacidad y entrenamiento de los especialistas con respecto a la evaluación diagnóstica del dolor crónico de la ATM y de manejo con plasma fresco enriquecido con factores de crecimiento, haciendo énfasis en la apropiada evaluación de los parámetros de clínicos y funcionales.

1.3. Recomendaciones a la comunidad académica y científica

Retomar los hallazgos de este estudio y promover la realización de estudios multicéntrico a nivel del sistema público de salud para incrementar la precisión y el poder estadístico e incrementar su validez externa.

Llevar a cabo estudios prospectivos que permitan identificar que parámetros relacionados con los pacientes predicen con mayor exactitud la evolución clínica de los pacientes.

Estudiar a mayor profundidad la relevancia diagnóstica y predictora de las relaciones observadas, con base en los principales hallazgos del estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Knop E, De Paula L, Fuller R. Plasma rico em plaquetas no tratamento da osteoartrite. *Rev Bras Reumatol.* 2015; 56 (2): 152-164.
2. Rodríguez-Merchan EC. Intraarticular injections of platelet-rich Plasma (PRP) in the management of knee osteoarthritis. *Arch Bone Jt Surg.* 2013; 1 (1): 5-8.
3. Simental-Mendía MA, Vilchez-Cavazos JF, MartínezRodríguez GH. El plasma rico en plaquetas en osteoartrosis de rodilla: una alternativa de tratamiento. Artículo de revisión. *Cirugía y Cirujanos.* 2015; 83 (4): 352-358.
4. Miloro M, McKnight M, Han MD, Markiewicz MR. Discectomy without replacement improves function in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017; 45 (9): 1425-1431.
5. Moreno R, Gaspar CM, Jiménez TJ, Alonso HJ, Villimar A, López SP. Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora. *Farm Hosp.* 2015; 39 (3): 130-136.
6. Swartz M, Martínez-Sánchez G, Re L. Factores de crecimiento derivados de plaquetas y sus aplicaciones en medicina regenerativa. Potencialidades del uso del ozono como activador. *Revista española de Ozonoterapia.* 2011; 1 (1): 54-73.
7. Machon V, Rehorová M, Šedý J, Foltán R. Platelet-rich plasma in temporomandibular joint osteoarthritis therapy: a 3-month follow-up pilot study. *J Arthritis.* 2013; 2: 112.
8. Pihut M, Szuta M, Ferendiuk E, Zeńczak-Więckiewicz D. Evaluation of pain regression in patients with temporomandibular dysfunction treated by intra-articular platelet-rich plasma injections: a preliminary report. Hindawi Publishing Corporation. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 132369.
9. Di Stefano D, Cazzaniga A. Técnicas de regeneración y reconstrucción en cirugía implantar. Elsevier Saunders. Milano, Italia. 2013. pp. 417.

10. Speciali JG, Dach F. Temporomandibular dysfunction and headache disorder. *Headache*. 2015; 55 (S1): 72-83.
11. Coria SL. Plasma rico en plaquetas para disminución del dolor en la porción larga de bíceps braquial, ensayo clínico cuasiexperimental realizado en pacientes del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE. Universidad Nacional Autónoma de México. México, 2015. p. 73.
12. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2014; 5 (3): 351-361.
13. Shanker Pal U, Mohammad S, Singh R, Das S, Singh N, Singh M. Platelet-rich growth factor in oral and maxillofacial surgery. *Natl J Maxillofac Surg*. 2012; 3 (2): 118-123.
14. Raeissadat SA, Mansoor SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babae M et al. Knee osteoarthritis injection choices: platelet-rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (a one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord*. 2015; 8: 1-8.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN

I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

1. Número de ficha: _____	2. Número de expediente: _____	3. Fecha: _____
4. Nombre del paciente:	_____	
5. Teléfono	_____	
5. Tipo de intervención	1. Intervención de estudio (A): Administración de Plasma Rico en factores de Crecimiento (PRFC): _____	
	2. Intervención de control (B): Administración de fosfato sódico de betametasona: _____	

II. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

1. Edad (años)	_____	
2. Sexo	Femenino	_____
	Masculino	_____
3. Procedencia	Managua	_____
	Otro departamento	_____
4. Área de procedencia	Urbana	_____
	Rural	_____
5. Escolaridad	Analfabeta	_____
	Primaria	_____
	Secundaria	_____
	Técnico	_____
	Universidad	_____

III. HABITOS

1. Consumo de tabaco	Nunca	_____
	En el pasado	_____
	Actualmente	_____

2. Consumo de café	Nunca	_____
	En el pasado	_____
	Actualmente	_____
3. Consumo de alcohol	Nunca	_____
	En el pasado	_____
	Actualmente	_____
4. Área de procedencia	Urbana	_____
	Rural	_____
5. Consumo de drogas	Nunca	_____
	En el pasado	_____
	Actualmente	_____

IV. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

6. Morbilidad crónicas	Diabetes	Sí__ No__
	HTA crónica	Sí__ No__
	EPOC	Sí__ No__
	Otras (especifique)	Sí__ No__
7. Fármacos que consume actualmente	Especifique	

V. HISTORIAL DE LA ENFERMEDAD

1. Tiempo de presentar dolor: _____ (años) y _____ (meses)

2. Severidad al momento del estudio del TATM (marcar con una X en respuesta correspondiente)

a. Índice anamnésico de Fonseca (FAI)

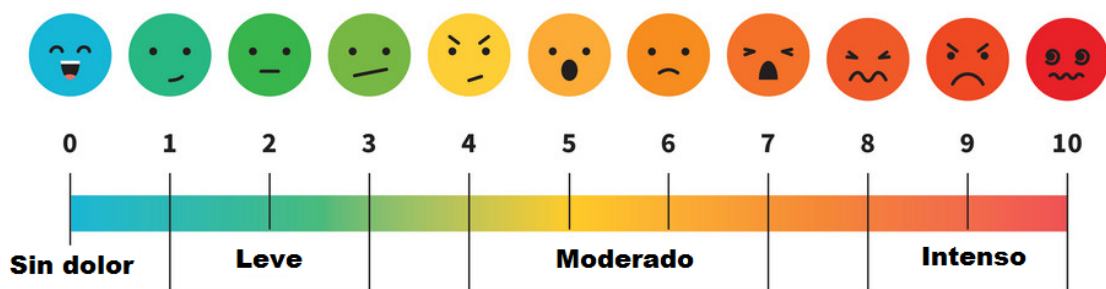
	Si	A veces	No
1. ¿Es difícil para usted abrir su boca?			
2. ¿Te dificulta mover la mandíbula hacia los lados?			
3. ¿Siente cansancio o dolor cuando masticas			
4. ¿Tienes dolores de cabeza frecuentes?			
5. ¿Tienes dolor en la nuca o cuello?			
6. ¿Tienes dolores de oído seguido?			
7. ¿Siente ruido en la mandíbula cuando masticas o cuando abres la boca?			
8. ¿Sientes que aprietas o rechinas (frotas) los dientes?			
9. ¿Sientes que al cerrar tu boca tus dientes encajan mal?			
10. ¿Te consideras una persona nerviosa?			
Puntuación total			

Valor asignado: "sí" con valor de 10 puntos, "a veces" corresponde a 5 puntos y por último "no" equivalente a 0 puntos.

- b. Diagnóstico de la disfunción del ATM según la puntuación obtenida (Clase de disfunción temporomandibular)
 - 0 a 15 puntos ausencia de signos y síntomas _____
 - 20 a 45 puntos leve _____
 - 50 a 65 puntos moderado _____
 - 70 a 100 puntos Grave_____

VI.EVALUACIÓN DEL DOLOR

Escaleta Visual Análoga (EVA) del grado de dolor



1. Intensidad del dolor durante la última semana (7 días previos)

- a. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad máxima de su dolor en la última semana (es decir la intensidad de su dolor en el momento que mayor dolor sufrió).

Ningún	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor dolor imaginable
--------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

- b. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad mínima de su dolor en la última semana. (es decir la intensidad de su dolor en el momento que menor dolor sufrió).

Ningún	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor dolor imaginable
--------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

- c. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad media de su dolor (es decir la intensidad del dolor que sintió con mayor frecuencia o la mayor parte del tiempo).

Ningún	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor dolor imaginable
--------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

- d. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad de su dolor ahora mismo (en este preciso momento)

Ningún	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor dolor imaginable
--------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

2. Mejoría percibida por el paciente de la intensidad del dolor durante la última semana respecto a la semana previa.

- a. Por favor, evalúe la mejoría de su dolor, comparando el dolor que usted ha sentido durante esta última semana con el dolor que sentía en la semana previa (anterior), rodeando con un círculo el número que mejor describa la mejoría de su dolor }

No mejora	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mejora
-----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------

- b. En su opinión, en la última semana, ¿hasta qué punto ha sentido alivio de su dolor con respecto al dolor que sentía al inicio del tratamiento? (siendo 0% ningún alivio y 100% alivio total)

Ningún alivio	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %	Alivio total
---------------	-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	-------	--------------

3. Interferencia con las actividades de la vida diaria

- c. Rodee con un círculo el número que mejor describa hasta qué punto el dolor le ha afectado en los siguientes aspectos de la vida, durante la última semana.

- a. Actividades en general

No me ha afectado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Me ha afectado por completo
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

- b. Estado de ánimo

No me ha afectado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Me ha afectado por completo
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

c. Capacidad de caminar o realizar actividad física

No me ha afectado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Me ha afectado por completo
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

d. Trabajo habitual (incluye tanto el trabajo fuera de casa como las tareas domésticas)

No me ha afectado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Me ha afectado por completo
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

e. Relaciones con otras personas

No me ha afectado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Me ha afectado por completo
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

f. Sueño (descanso)

No me ha afectado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Me ha afectado por completo
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

g. Disfrutar de la vida

No me ha afectado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Me ha afectado por completo
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

4. Otras formas de aliviar el dolor

a. Durante los últimos 7 días, ¿tomó otras medicaciones no recetadas por su médico?

Si__ NO__

- b. Si la respuesta es sin que tomo para el dolor: _____

- c. Con que frecuencia lo tomo: En una sola ocasión____ En más de una ocasión_____
- d. Que otras cosas hizo usted para aliviar el dolor
- Ninguna_____
 - Compresas calientes_____
 - Compresas frías_____
 - Técnicas de relajación_____
 - Distracción_____
 - Tomo medicamentos para la ansiedad o para dormir_____

VII. EVALUACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS (llenado por el investigador)

	Ocurrencia de complicaciones o RAM	Respuesta	Si la respuesta es sí, especifique el tipo
1	Ocurrencia de complicación al momento de la administración del fármaco	Sí__ No__	
2	Ocurrencia de complicaciones durante el seguimiento (primeros 30 post tratamiento)	Sí__ No__	
3	Ocurrencia de reacciones adversas relacionadas con los fármacos.	Sí__ No__	

Cuadros y gráficos

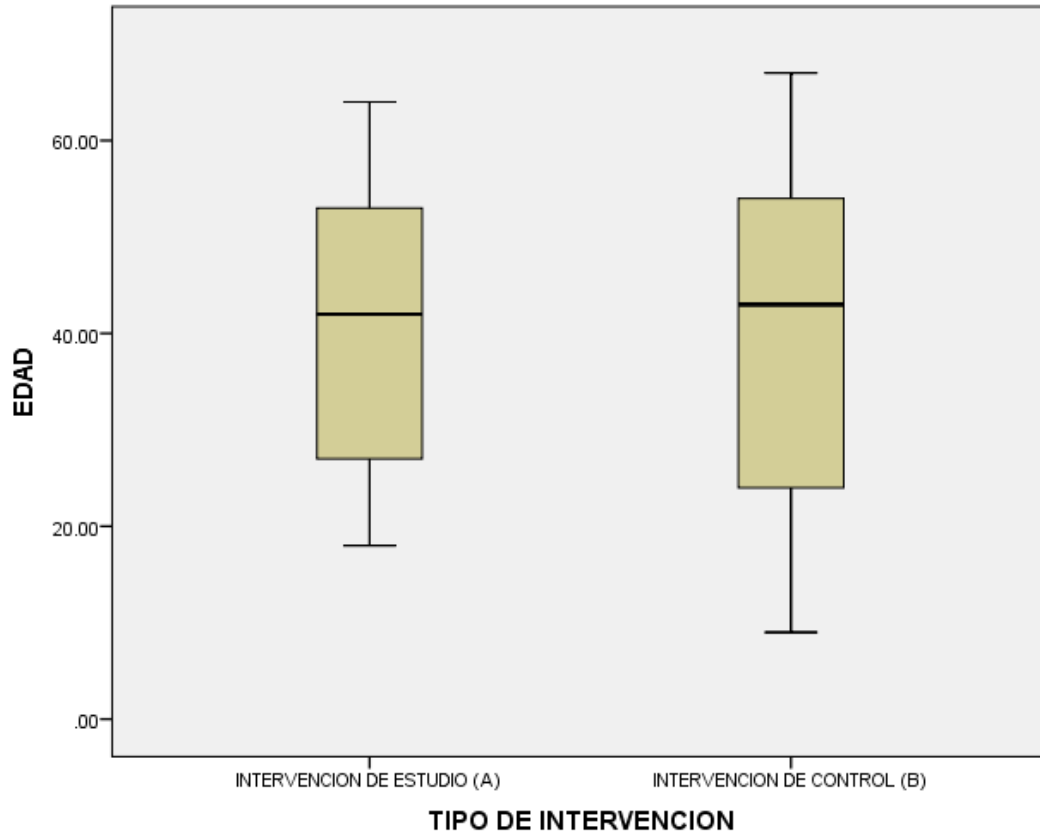
Cuadro 1. Comparación de la edad entre los pacientes que recibieron inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento (grupo de estudio) versus fosfato sódico de betametasona (grupo control) para el tratamiento del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre los meses de octubre 2020 y enero 2021.

Grupo de estudio	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
CASO	17	40.1176	14.43469	3.50093
CONTROL	15	39.5333	17.91594	4.62588

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba de T de Student						
	F	p	t	gl	p	Dif. de media	Diferencia de EE	IC95% de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales			0.102	30	0.919	0.584	5.7	-11.1	12.3
No se asumen varianzas iguales	1.744	.197	0.101	26.9	0.921	0.584	5.8	-11.3	12.5

F=Valor de la prueba de Levene; T= valor de la prueba de T de Student; p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)
 gl= grados de libertad; Diferencia de medias; EE= Error estándar; Intervalo de confianza del 95% de la diferencia.

Gráfico 1. Comparación de la edad entre los pacientes que recibieron inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento (grupo de estudio) versus fosfato sódico de betametasona (grupo control) para el tratamiento del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre los meses de octubre 2020 y enero 2021.



Cuadro 2. Comparación del sexo, procedencia y escolaridad, entre los pacientes que recibieron inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento (grupo de estudio) versus fosfato sódico de betametasona (grupo control) para el tratamiento del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre los meses de octubre 2020 y enero 2021.

		TIPO DE INTERVENCION				Total		Chi ²				
		INTERVENCION DE ESTUDIO (A)		INTERVENCION DE CONTROL (B)		n	%	Valor	gl	p		
		n	%	n	%							
Sexo	Femenino	16	94.1%	14	93.3%	30	93.8%	0.008	1	0.9271		
	Masculino	1	5.9%	1	6.7%						2	6.3%
Total		17	100.0%	15	100.0%	32	100.0%					
Procedencia	Otro departamento	6	35.3%	7	46.7%	13	40.6%	0.427	1	0.5133		
	Managua	11	64.7%	8	53.3%						19	59.4%
Total		17	100.0%	15	100.0%	32	100.0%					
Área de procedencia	Urbana	14	82.4%	14	93.3%	28	87.5%	0.878	1	0.3486		
	Rural	3	17.6%	1	6.7%						4	12.5%
Total		17	100.0%	15	100.0%	32	100.0%					
Escolaridad	Primaria	3	17.6%	1	6.7%	4	12.5%	1.96	3	0.5808		
	Secundaria	6	35.3%	7	46.7%						13	40.6%
	Técnico	1	5.9%	0	0.0%						1	3.1%
	Universidad	7	41.2%	7	46.7%						14	43.8%
Total		17	100.0%	15	100.0%	32	100.0%					

p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)

gl= grados de libertad

Fuente: Ficha de recolección de la información

Cuadro 3. Comparación los hábitos, entre los pacientes que recibieron inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento (grupo de estudio) versus fosfato sódico de betametasona (grupo control) para el tratamiento del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre los meses de octubre 2020 y enero 2021.

		TIPO DE INTERVENCION				Total		Chi ²		
		INTERVENCION DE ESTUDIO (A)		INTERVENCION DE CONTROL (B)						
		n	%	n	%	n	%	Valor	gl	p
Consumo de droga	Nunca	12	70.6%	10	66.7%	22	68.8%	0.057	2	0.9719
	En el pasado	3	17.6%	3	20.0%	6	18.8%			
	Actualmente	2	11.8%	2	13.3%	4	12.5%			
Total		17	100.0%	15	100.0%	32	100.0%			
Consumo de café	Actualmente	17	100.0%	15	100.0%	32	100.0%			
Total		17	100.0%	15	100.0%	32	100.0%			
Consumo de alcohol	Nunca	10	62.5%	8	53.3%	18	58.1%	0.891	2	0.6405
	En el pasado	3	18.8%	2	13.3%	5	16.1%			
	Actualmente	3	18.8%	5	33.3%	8	25.8%			
Total		16	100.0%	15	100.0%	31	100.0%			
Consumo de droga	Nunca	16	94.1%	15	100.0%	31	96.9%	0.911	1	0.3399
	En el pasado	1	5.9%	0	0.0%	1	3.1%			
Total		17	100.0%	15	100.0%	32	100.0%			

p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)

gl= grados de libertad

Fuente: Ficha de recolección de la información

Cuadro 4. Comparación de la frecuencia de morbilidad crónica, entre los pacientes que recibieron inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento (grupo de estudio) versus fosfato sódico de betametasona (grupo control) para el tratamiento del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre los meses de octubre 2020 y enero 2021.

	TIPO DE INTERVENCION				Total		Valor	gl	p
	INTERVENCION DE ESTUDIO (A)		INTERVENCION DE CONTROL (B)		n	%			
	n	%	n	%	n	%			
Morbilidad HTA	6	35.3%	2	13.3%	8	25.0%	3.89	3	0.274
Cardiopatía	1	5.9%	1	6.7%	2	6.3%			
Enfermedad gastrointestinal ácido péptica	0	0.0%	2	13.3%	2	6.3%			
No se reporta	10	58.8%	10	66.7%	20	62.5%			
Total	17	100.0%	15	100.0%	32	100.0%			

p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)

gl= grados de libertad

Fuente: Ficha de recolección de la información

Cuadro 5. Comparación del tiempo de presentación del dolor crónico entre los pacientes que recibieron inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento (grupo de estudio) versus fosfato sódico de betametasona (grupo control) para el tratamiento del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre los meses de octubre 2020 y enero 2021.

Grupo de estudio	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
CASO	17	33.0000	20.78160	5.04028
CONTROL	15	30.0667	16.85428	4.35176

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba de T de Student						
	F	p	t	gl	p	Dif. de media	Diferencia de EE	IC95% de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales			.435	30	.667	2.93333	6.74834	-10.84	16.72
No se asumen varianzas iguales	.455	.505	.441	29.812	.663	2.93333	6.65899	-10.67	16.54

F=Valor de la prueba de Levene; T= valor de la prueba de T de Student; p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)
 gl= grados de libertad; Diferencia de medias; EE= Error estándar; Intervalo de confianza del 95% de la diferencia.

Cuadro 6. Comparación del puntaje del Índice Anamnésico de Fonseca entre los pacientes que recibieron inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento (grupo de estudio) versus fosfato sódico de betametasona (grupo control) para el tratamiento del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre los meses de octubre 2020 y enero 2021.

Grupo de estudio	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	
CASO	17	66.1765	10.68431	2.59133	
CONTROL	15	66.3333	3.99404	1.03126	

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba de T de Student						
	F	p	t	gl	p	Dif. de media	Diferencia de EE	IC95% de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales			-0.05	30	.958	-.15686	2.92820	-6.14	5.82
No se asumen varianzas iguales	2.336	.137	-0.06	21	.956	-.15686	2.78899	-5.96	5.65

F=Valor de la prueba de Levene; T= valor de la prueba de T de Student; p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)
 gl= grados de libertad; Diferencia de medias; EE= Error estándar; Intervalo de confianza del 95% de la diferencia.

Cuadro 7. Comparación de la ocurrencia de complicaciones al momento de la administración de fármacos entre los pacientes que recibieron inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento (grupo de estudio) versus fosfato sódico de betametasona (grupo control) para el tratamiento del dolor crónico de la articulación temporomandibular, en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, entre los meses de octubre 2020 y enero 2021.

		Ocurrencia de complicaciones al momento de la administración de fármacos				Total		Chi 2		
		NO		SI		n	%	Valor	gl	p
		n	%	n	%	n	%			
Tipo de intervención	Intervención de estudio (a)	15	71.4	2	20.0	17	54.8	7.235 ^a	1	0.007
	Intervención de control (b)	6	28.6	8	80.0	14	45.2			
Total		21	100.0	10	100.0	31	100.0			
TIPO DE INTERVENCION	Intervención de estudio (a)	16	64.0	1	16.7	17	54.8	4.377 ^a	1	0.036
	Intervención de control (b)	9	36.0	5	83.3	14	45.2			
Total		25	100.0	6	100.0	31	100.0			
TIPO DE INTERVENCION	Intervención de estudio (a)	0	0	17	54.8	17	54.8			
	Intervención de control (b)	0	0	14	45.2	14	45.2			
Total				31	100.0	31	100.0			

p= valor de significancia (se considera significativo si $p < 0.05$)

gl= grados de libertad

Fuente: Ficha de recolección de la información