

Biomarcadores inflamatorios en líquido sinovial de trastornos intraarticulares de la articulación temporomandibular. Revisión sistemática.

Inflammatory biomarkers in synovial fluid of intra-articular disorders of the temporomandibular joint. Systematic review.

Renata Focacci¹, Constanza Valdés¹, Gustavo Moncada^{2*}

1. Trastornos Temporomandibulares, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Santiago, Chile.

2. Rehabilitación Oral, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Santiago, Chile.

* Correspondencia Autor: Gustavo Moncada |
E-mail: gmoncada@adsl.tie.cl
Trabajo recibido el 06/12/2020
Trabajo revisado 01/02/2021
Aprobado para su publicación el 01/02/2021

RESUMEN

Objetivo: Determinar los biomarcadores inflamatorios del líquido sinovial (LS) de pacientes adultos con trastornos intraarticulares (TI) de la articulación temporomandibular (ATM) y su capacidad diagnóstica. **Métodos:** Se realizó búsqueda electrónica/manual de artículos (2010-2019) en paralelo por dos investigadores. La calidad de los estudios, se determinó por medio de CONSORT y STROBE y el sesgo según criterios Cochrane RoB 2 en ensayos clínicos aleatorizados y Escala Newcastle-Ottawa en estudios observacionales. Se estudiaron pacientes con TI de la ATM y determinación de biomarcadores del LS. **Resultados:** De 264 artículos encontrados, 6 cumplieron los criterios inclusión-exclusión, incluyendo 262 pacientes, [OA=153, 93 con desplazamientos discales (DD) y 16 con OA+DD]. Todas las muestras fueron obtenidas por artrocentesis y detectadas por ELISA. Se determinaron 19 biomarcadores en pacientes con OA; 9 en DD y 2 en diagnosticados con OA+DD. El incremento de biomarcadores en el LS de la ATM se asocia con TI. **Conclusión:** Los biomarcadores detectados con mayor frecuencia en LS de pacientes con TI de ATM fueron IL-1 β , IL-6 y TNF- α y en segunda frecuencia TGF- β 1, MMP-3 e IFN- γ . Dada la inconsistencia de los protocolos utilizados la evidencia fue débil, imposibilitando asociar biomarcadores con diagnóstico de TI determinado, ni efectuar análisis estadístico.

PALABRAS CLAVE

ATM; Líquido sinovial; Biomarcadores inflamatorios; Trastornos temporomandibulares.

Int. J. Inter. Dent Vol. 15(1); 59-64, 2022.

ABSTRACT

Objective: To determine the evidence of inflammatory biomarkers present in the synovial fluid (SF) of adult patients with intra-articular disorders (ID) of the temporomandibular joint (TMJ) and their diagnostic ability. **Methods:** Electronic/manual search of articles (2010-2019) was performed. Data were extracted in duplicate. The quality of the studies was determined by CONSORT, STROBE and risk of bias was determined by Cochrane RoB 2 and Newcastle-Ottawa Scale. The populations studied were patients with TMJ ID and with studies of SF biomarkers. **Results:** Out of 264 articles found, 6 met the inclusion-exclusion criteria, including 262 patients, 93 with disc displacements (DD) and 16 with OA+DD. All samples were obtained by arthrocentesis and detected by ELISA. Nineteen biomarkers were evaluated in patients with OA, 9 in patients with DD and 2 in those diagnosed with OA+DD. Increased inflammatory biomarkers in the SF of TMJ are associated with ID. **Conclusion:** The most frequent biomarkers detected in SF of patients with TMJ ID were IL-1 β , IL-6 and TNF- α and in second frequency TGF- β 1, MMP-3 and IFN- γ . Given the inconsistency of the protocols used, the evidence was weak, making it impossible to associate biomarkers with a given IT diagnosis, or to perform statistical analysis.

KEY WORDS

TMJ; Synovial fluid; Inflammatory biomarkers; Temporomandibular disorders.

Int. J. Inter. Dent Vol. 15(1); 59-64, 2022.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos temporomandibulares (TTM), afectan entre el 10% y 15% de la población, de ellos el 5% requiere terapia⁽¹⁾ y son la causa más común de dolor facial después del dolor dentario⁽²⁾. La mayor prevalencia de TTM se observa en mujeres entre 18-45 años⁽¹⁾, provocando ruidos articulares, dolor e impotencia funcional que compromete la calidad de vida de las personas⁽³⁾. La etiología de los TTM es multifactorial y poco clara, sin embargo se relaciona con aspectos funcionales, estructurales y psicológicos del paciente, factores que pueden contribuir solos o combinados al desarrollo del trastorno, dificultando establecer el diagnóstico adecuado⁽²⁻⁴⁾. Clínicamente los TTM no son diagnosticados hasta que los pacientes evidencian signos y síntomas, momento en que las alteraciones estructurales ya se encuentran establecidas⁽⁵⁻⁶⁾. Resonancia magnética es el gold standard en imágenes para la confirmación diagnóstica de los tejidos blandos articulares, especialmente para determinar la posición, morfología, función y estructura del disco articular, mientras que para los tejidos duros, la tomografía computada es la encargada de identificar irregularidades y erosiones óseas, quistes subcondrales, osteofitos y alteraciones de la arquitectura del trabeculado, imágenes que confirman el diagnóstico de osteoartritis (OA), una de las formas más común de artritis⁽⁷⁾.

Los biomarcadores utilizados como medidores objetivos de procesos biológicos normales, patológicos o reparativos, son considerados la expresión de importantes procesos celulares, como crecimiento, remodelado de tejidos y mantención de la homeostasis⁽⁸⁾. En pacientes con trastornos intraarticulares (TI) de la ATM diagnosticados como OA y/o desplazamiento discal (DD), se inician cambios moleculares en estadios tempranos, desencadenando la respuesta del sistema inmune y liberación de mediadores inflamatorios, detectados como biomarcadores en el líquido sinovial (LS)^(5,9). La detección de biomarcadores ha permitido la definición de la intimidad etiopatogénica, en busca del desarrollo de mecanismos terapéuticos. Ciertos biomarcadores se han descrito aumentados en el LS de pacientes afectados con TI de la ATM⁽⁹⁻¹²⁾, tales como interleuquina-1 β (IL-1 β), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-12 (il-12), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y metaloproteinasas de la matriz extracelular 3, 9 y 13 (MMP), que advierten la degradación del fibrocartilago articular⁽¹³⁾. Estimándose que la identificación de los biomarcadores presentes en trastornos intraarticulares de la ATM, podría constituir el futuro eje III del diagnóstico de TTM⁽¹⁶⁾, que permita desarrollar estrategias para su prevención y que requerirá herramientas biomarcadoras sensibles para detectar la enfermedad en su etapa molecular, antes de los cambios estructurales y funcionales ocurran en el cartilago articular, previo a su reconocimiento por imágenes⁽⁵⁾.

Investigaciones realizadas durante los últimos años muestran que la matriz extracelular (MEC) del cartilago, es una fuente rica en biomarcadores de los TI. Los componentes de la MEC son degradados por enzimas catabólicas en respuesta a mediadores inflamatorios, que provocan la liberación de biomarcadores al LS, reflejando la actividad biológica del trastorno y proporcionando información diagnóstica⁽⁶⁾. Diversos ensayos clínicos aleatorizados y estudios de corte transversal muestran el impacto negativo del aumento de los biomarcadores inflamatorios en la salud de la ATM, no existiendo revisión que determine y cuantifique su presencia en la ATM. Por lo tanto el objetivo del presente estudio secundario fue determinar la evidencia cualitativa y cuantitativa de biomarcadores inflamatorios presentes en el líquido sinovial de pacientes adultos con TI de la articulación temporomandibular y su capacidad diagnóstica.

METODOLOGÍA

Protocolo y registro. El presente estudio es parte del proyecto de investigación CEC201951 aprobado por el Comité de Ética-Científica de la Universidad de Los Andes.

Fuentes de información y búsqueda. Se realizó la búsqueda sistemática de la literatura en 5 bases de datos: *Pubmed*, *The Cochrane Library*, *Epistemonikos*, *EBSCO* y *Scopus*, de artículos publicados entre el 01/01/2010 al 01/08/2019. Utilizando las palabras claves *Temporomandibular joint disorders*, *Inflammation*, *Synovial fluid*, *Synovitis*, *Osteoarthritis*, *Cytokines*, *Biomarkers*, *Interleukins*, *Tumor Necrosis Factor-alpha*, *Matrix Metalloproteinases*, *Arthralgia*, combinados con los Operadores Booleanos "AND" y "OR", creando distintas estrategias de búsqueda. Los artículos identificados fueron administrados y eliminados los duplicados (Zotero v5.0). La búsqueda electrónica se complementó con búsqueda manual y el reporte se basó en el diagrama de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

Criterios inclusión-exclusión. Los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales de corte transversal (OCT) a texto completo, publicados en idioma inglés o español,

efectuados en humanos adultos (≥ 18 años) con trastornos intraarticulares (TI) tipo osteoartritis (OA) y/o desplazamientos discales (DD) de la ATM, diagnosticados mediante los criterios RDC/TMD o DC/TMD y/o técnicas imagenológicas (RM o TAC), sometidos a colección de LS y evaluación de la presencia de biomarcadores inflamatorios, expresados en picogramo por mililitro (pg/mL). Los criterios de exclusión fueron: opiniones de expertos, revisiones y estudios en cadáveres, en pacientes con TI de la ATM asociado a otras patologías y muestras biológicas evaluadas en disco articular, suero, saliva u orina.

Proceso de recolección de datos. Los datos fueron extraídos en duplicado (RF-GM) y un tercer revisor (CV) resolvió las discrepancias. Para la extracción y ponderación de datos se diseñó un formulario de recolección y evaluación estandarizado. Previamente se realizó la calibración de los investigadores con una prueba piloto de cinco artículos potencialmente seleccionables para homogenizar los criterios durante el proceso de selección. Los investigadores no se encontraban enmascarados de los autores, se codificaron y registraron los criterios de inclusión y exclusión.

Análisis Crítico de la Literatura. El nivel de evidencia y grado de recomendación de los estudios se basó en las pautas GRADE, del *Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM)*, de Oxford, (años 2009-2011). La calidad y sesgos de los estudios fue evaluada mediante las herramientas Cochrane RoB 2 para ECA y Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para los estudios OCT. La calidad de las publicaciones fue ponderada con las pautas de comprobación para la redacción de los artículos según los criterios CONSORT para los ECA y STROBE para los observacionales. La ética fue evaluada según los parámetros de Emanuel. La metodología fue realizada de acuerdo al Manual Cochrane de revisiones sistemáticas.

La evaluación Cochrane RoB 2 se realizó en sus 5 parámetros aplicando sus tres opciones de respuesta: bajo, moderada o alto riesgo de sesgo.

Para la evaluación de los estudios de corte transversal, se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) en sus 8 ítems, divididos en sus tres categorías, interpretándose 7 o más estrellas como bajo riesgo de sesgo y de 0-7 como alto riesgo de sesgo.

La siguiente información fue extraída de los artículos: tipo de estudio, año de publicación, característica de los participantes (edad, sexo, contexto geográfico y número de participantes), método diagnóstico de TTM, grupos de estudio, método de colección de líquido sinovial de la ATM, número de muestras, método de detección de biomarcadores y biomarcadores evaluados.

Se realizó el análisis estadístico descriptivo de las poblaciones estudiadas, presentándose en tablas.

RESULTADOS

Selección de estudios: Se identificaron 264 artículos, 263 artículos (bases datos), más 1 (búsqueda manual). Después de la eliminación de artículos duplicados, se evaluaron 179 artículos por título y resumen. Se excluyeron los que no satisfacían los criterios de inclusión/exclusión (47% en animales). Al evaluar la elegibilidad a texto completo (n=16), 10 no cumplían los criterios de inclusión, finalmente 6 artículos cumplieron los criterios de inclusión-exclusión (2 ECA y 4 OCT) (Figura 1, Tabla 1). El nivel de evidencia y grado de recomendación de los 6 artículos fue 2B (GRADE). Los 6 artículos presentaron bajo riesgo de sesgo RoB-2 y NOS. Según la calidad de reporte: 3 fueron muy buenos^(5,12,14), 2 buenos^(10,11) y 1 regular⁽¹⁵⁾, principalmente por la ausencia de la secuencia aleatoria utilizada. Todos los estudios cumplieron íntegramente los requisitos éticos.

La concordancia inter-investigador durante el proceso de selección fue satisfactoria (k=0,82).

La validez interna expresada como sesgo en los ECA fue baja (Tabla 3), mientras los estudios OCT presentaron alto riesgo de sesgo (Tabla 4).

Los 6 estudios incluyeron pacientes con TI tipo OA, DD, o ambos, totalizando 262 pacientes (81% mujeres) (\bar{x} =35,7 años; rango etario 27-41). Tres estudios evaluaron LS de pacientes diagnosticados con OA(5,12,14) y tres estudios de pacientes con DD10,12,15). Un estudio⁽¹¹⁾ incluyó pacientes diagnosticados con ambos, OA+DD.

Fueron analizadas 323 muestras de LS. Del total de pacientes, 153 (58%) fueron diagnosticados con OA, 93 (35%) con DD (\bar{x} =33,3 años, 67,7% mujeres) y 16 (6%) con OA+DD (\bar{x} =36,7 años, 93,7% mujeres).

Los criterios diagnósticos RDC/ TMD fueron utilizados en tres estudios^(5,12,14), la resonancia magnética en 4^(10-12,15) y CBCT en 2 estudios^(5,14) (Tabla 1).

En todos los estudios los niveles de biomarcadores fueron evaluados en LS mediante ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA)^(5,11,12,14,15) que en total evaluaron 19 diferentes biomarcadores (Tabla 2).

En general, los 3 biomarcadores evaluados con mayor frecuencia (de mayor a menor) fueron IL-6^(5,10,11,14,15) IL-1 β ^(10,12,14,15) y TNF- α .

Tabla 1: Caracterización de los grupos de pacientes estudiados y métodos diagnósticos utilizados, separados por estudio.

Autor	País	Año Publicación	n inicial/ m inicial	n con TI ATM	Media etaria (años)	Rango etario (años)	Género (F/M)	m final	Método Diagnóstico de TTM
Kim & cols.	Corea	2012	55/ 55	8	34,62	18-48	8/0	8	RDC/TMD RM
Cevidanes & cols.	EE.UU.	2015	52/ 23	12	41,80	29-53	12/0	12	RDC/TMD CBCT
Jiang & cols.	China	2013	26/ 26	16	36,75	18-58	15/1	16	RM
Cen & cols.	China	2018	144/ 144	136	38,35	21-55	118/18	136	RDC/TMD CBCT
Damlar & cols.	Turquía	2014	34/ 35	30	27	18-40	30/0	31	RM
Ganti & cols.	India	2018	60/ 120	60	ND	ND	30/30	120	RM

ND: Dato no disponible; n: tamaño población; m: número de muestras; TI: Trastornos intraarticulares; F/M: Femenino/Masculino; RDC/TMD: Criterios diagnóstico para la investigación de Trastornos Temporomandibulares; RM: Resonancia magnética; CBCT: Cone bean CT.

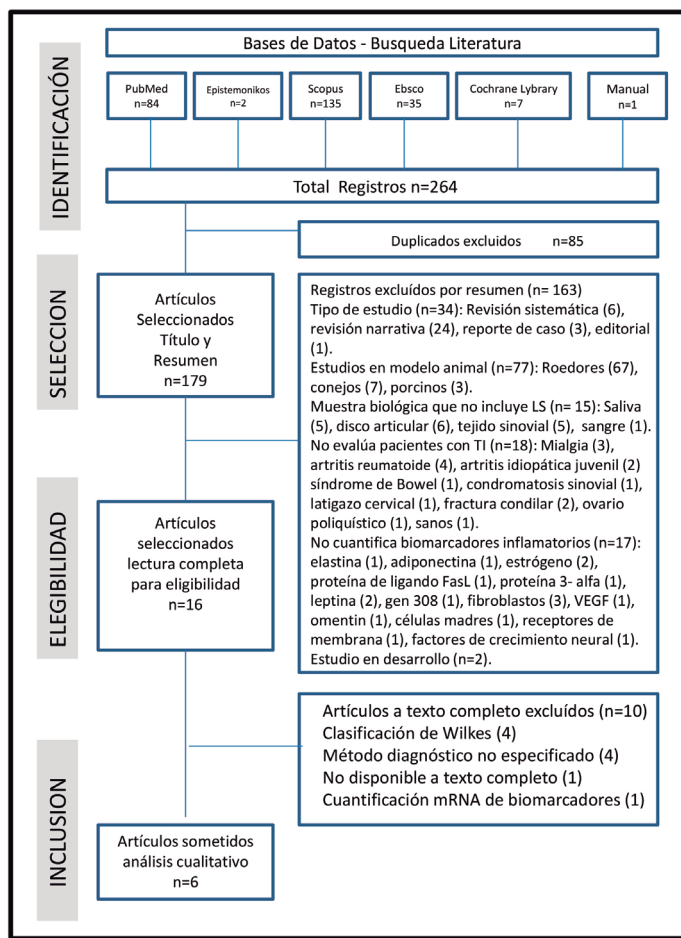


Figura 1. Flujograma de búsqueda según esquema PRISMA.

(5,10,11,12,15) TGF-β1 fue evaluado en tres estudios(5,11,14) y solo dos artículos cuantificaron la presencia de MMP-3(5,11) e IFN-γ(5,12) en LS de pacientes con TI.

153 pacientes con OA fueron incluidos en tres estudios(5,12,14), totalizando 135 mujeres y 18 hombres. La IL-6 fue evaluada en tres artículos(5,12,14), mientras que, IL-1β(12,14), TNF-α(5,12), TGF-β1(5,14) e IFN-γ(11,12) en dos estudios (Tabla 5B).

En el estudio de Cen & cols.(14), los niveles de IL-1β, en pacientes con OA, fueron cuantitativamente los más elevados. Las concentraciones de IL-2 y MMP-3 solo fueron evaluadas cada uno en un estudio(5,12)

y comparativamente resultaron ser los biomarcadores de mayor concentración.

Cevidanes & cols.(5), evaluaron los biomarcadores antiinflamatorios IL-4, TIMP-1 y TIMP-2 en pacientes con OA, siendo TIMP-1 el biomarcador detectado en mayor concentración (Tabla 5B).

93 pacientes fueron diagnosticados con DD en 3 estudios (x̄=33,3 años)(10,12,15), 63 mujeres (67,7%) y 30 hombres, que evaluaron la presencia y concentración de IL-1β, IL-6 y TNF-α (Tabla 5A). La concentración de IL-1β detectada, en los estudios de Damlar & cols(10) y Ganti & cols.(15), es cuantitativamente superior a los demás biomarcadores evaluados, resultando su concentración, levemente superior a la de IL-6 en todos los estudios. TNF-α no fue detectado o fue encontrado en baja concentración (Damlar & cols, Ganti & cols)(10,15). Mientras que, en el estudio de Kim & cols.(12), la concentración de TNF-α fue superior en relación a otros biomarcadores en pacientes con DD (Tabla 5A).

Solo un estudio evaluó pacientes (n=16) con ambas patologías (OA+DD), 15 mujeres (94%), (x̄=36,75 años), en los biomarcadores TGF-β1 y MMP-3 (detectado en mayor concentración) (Tabla 5C)(11).

DISCUSION

En la presente revisión se evidencia asociación positiva entre niveles elevados de biomarcadores inflamatorios y TTM intraarticulares (OA y/o DD). La mayoría de las citoquinas (IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α e IFN-γ), fueron detectadas tanto en OA como en DD; sin embargo, sus concentraciones difieren, hecho explicado por los diferentes tejidos involucrados. Los biomarcadores IL-1β, IL-6 y TNF-α reportaron mayores concentraciones en OA que en DD, resultados que coinciden con estudios previos(16,17). Las concentraciones de IL-1β e IL-6 resultaron similares y se encontraron entre los biomarcadores más elevados en la mayoría de los estudios(10,12,14,15). La respuesta inmune de IL-1β e IL-6, en conjunto con la citoquina pro inflamatoria TNF-α fueron los biomarcadores más evaluados. No obstante, TNF-α, a pesar de su asociación con sinovitis y promotora de la producción de MMP, no presentó concentraciones elevadas, a diferencia de sus altos niveles reportados en otras patologías, como artritis reumatoide(18). Sin embargo, dado que TNF-α induce la liberación de prostaglandinas, IL-1β, IL-6 y óxido nítrico, además de estimular la producción del ligando receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL) a partir de osteoblastos y linfocitos Th17(19) se asocia con la inmunología de la inflamación y deterioro de los tejidos.

No se detectó IFN-γ en pacientes con DD; por el contrario fue detectado en pacientes con OA(5,12). Esto podría explicarse porque DD es un trastorno asociado a una incompatibilidad articular, que no necesariamente incluye procesos inflamatorios(20). No obstante, se requieren más estudios para evaluar la asociación de IFN-γ con OA versus pacientes con DD. Otro biomarcador no detectado en pacientes con DD fue IL-4. Sin embargo, en el artículo de Monasterio & cols.(19), donde se cuantifica la expresión génica de biomarcadores en LS de pacientes con TI de la ATM, se observó que la concentración de IL-4 fue significativamente superior en pacientes con DD, en comparación a pacientes con OA, hecho que podría asociarse al posible rol antiinflamatorio de IL-4 en la ATM, al actuar sobre los macrófagos reduciendo la producción de IL-1, IL-8 y TNF-α(21,22).

A pesar que los biomarcadores TGF-β1 y MMP no fueron evaluados

Tabla 2: Biomarcadores estudiados, separados por estudio, diagnóstico articular (OA-DD), método de colección del LS y método de evaluación del biomarcador.

Autores	Grupos de estudio (n)	Método de colección LS	Método de evaluación de Biomarcadores	Biomarcadores inflamatorios evaluados
Kim y cols.	G1: DD (3) G2: OA (5)	*Artrocentesis, 4 mL, 90% solución salina y 10% Lanobin (HC) Reinyección: 5.	ELISA	INF-γ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α.
Cevidanes y cols.	G1: OA (12)	Artrocentesis, 4 mL, 78% solución salina, 22% HC. Reinyección: Si, ND.	ELISA	IL-6, IFN-γ, TGFβ1, TNF-α, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-10, MMP-13, TIMP-1, TIMP-2, VEGF.
Jiang y cols.	G1: OA+DD (16)	Artrocentesis ND mL de solución salina. Reinyección: Si, ND	ELISA	TGF- β1 y MMP-3
Cen y cols.	G1: OA (136)	Artrocentesis, 2 mL solución salina. Reinyección:3mL.	ELISA	IL-1β, IL-6, TGF-β
Damlar y cols.	G1: DD (30)	*Artrocentesis, 2 mL solución salina. Reinyección: 10mL.	ELISA	IL-1 β, IL-6, TNF-α
Ganti y cols.	G1: DD (60)	Artrocentesis, ND mL con solución salina. Reinyección: 1mL.	ELISA	IL-1β IL-6, TFN-α

DD: Desplazamiento discal; OA: Osteoartritis; HC: hidroxocobalamina; ND: Dato no disponible;*: Considera exclusión de muestra por contaminación con sangre; ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; INF: Interferón; IL: Interleuquina; TNF: Factor de necrosis tumoral; TGF: Factor de crecimiento transformante; MMP: Metaloproteinasas;

Tabla 3: Riesgo de sesgo de los Ensayos Clínicos Aleatorizados según criterios RoB-2.

	Proceso de aleatorización	Desviación de las intervenciones planificadas	Perdida de datos resultados	Medición de resultados	Selección de los resultados reportados	Riesgo total
Damlar et al	+	+	+	+	+	+
Cen et al	+	+	+	+	+	+

⊕ : Bajo riesgo de sesgo ? : Algunas preocupaciones ⊖ : Alto

Tabla 4: Evaluación de sesgo de los estudios observacionales según Escala Newcastle-Ottawa.

Categoría	Item	Kim & cols.	Cevidanes & cols.	Jiang & cols.	Ganty & cols.
Selección	1	√	√	√	√
	2	√	√	√	√
	3	√	√	√	√
	4	√	√	√	√
Comparabilidad	5	√	√	√	√
Resultados y exposición	6	-	-	-	-
	7	√	√	√	√
	8	-	-	-	-
Total		6/8	6/8	6/8	6/8
Riesgo de Sesgo		Alto	Alto	Alto	Alto

en la mayoría de los estudios, al ser cuantificados en pacientes con OA y OA+DD, fueron detectados en concentraciones superiores a otros biomarcadores, tales como, la IL-1β, IL-6 y TNF-α. 12,37 MMP-3 fue detectada en mayor concentración que otras MMP y TGF-β1^(6,15). Concentraciones elevadas de MMP-3 eran esperables, por su relación con la degradación del cartilago, contribuyendo a la OA⁽¹¹⁾. Sin embargo, las concentraciones de TIMP-1 fueron sorprendentemente superiores a las de MMP y a los demás biomarcadores en un estudio⁽⁵⁾. Este hallazgo no esperado, debido a la gran acción inhibitoria de las TIMP, sintetizado por macrófagos tisulares y fibroblastos, sobre las MMP⁽²³⁾, ayudarían a impedir la degradación del fibrocartilago y podrían interpretarse como esfuerzos para limitar el deterioro.

Las elevadas concentraciones de TGF-β1, importante inductor de condrocitos para la producción de MEC⁽¹¹⁾, podrían deberse a su acción reparadora del cartilago ante el daño producido en OA. Sería interesante profundizar con más estudios evaluando MMP, TIMP y TGF-β1 en OA, DD y en OA secundario a DD y determinar la relación entre su rol y concentraciones.

IL-2 se detectó en mayor concentración en pacientes con OA que en DD⁽¹²⁾. Niveles de IL-2 superiores a los normales se observan en enfermedades infecciosas, reflejando alta activación linfocitaria, siendo necesario más estudios para evaluar la asociación entre la concentración de IL-2 y TI.

La presencia y concentración de los biomarcadores IL-2, IFN-γ y MMP podrían ser importantes para la diferenciación diagnóstica entre OA y DD. Sin embargo, no es prudente generalizar estos resultados debido a que son biomarcadores evaluados en solo 2 artículos y no en ambas condiciones.

La variabilidad en los resultados de los niveles de los biomarcadores IL-1β e IL-6 (evaluados en la mayoría de los estudios)^(10,12,14,15), se podría

Tabla 5A: Cuantificación concentración de biomarcadores de LS de ATM diagnosticadas con DD

Autores	Biomarcadores evaluados	Pg/ml
Kim & cols.	IL-8	4.3
	TNF-α	3.3
	IL-1β	2.71
	IL-6	2.7
	IL-2	2.3
	IL-10	1.79
	INF-γ	ND
	IL-4	ND
Damlar & cols.	IL-1β	41.26
	IL-6	41.05
	TNF-α	ND
Ganti & cols.	IL-1β	43.3
	IL-6	38
	TNF-α	7.6

Pg/mL: Picogramos por mililitro; ND: No detectado; IL: Interleuquina; TNF: Factor de necrosis tumoral; MMP: Metaloproteinasas; INF: Interferón.

Tabla 5C: Cuantificación de Biomarcadores de LS de ATM con diagnostico combinado de OA y DD

TTM	Autores	Biomarcadores evaluados	Pg/ml
OA + DD	Jiang & cols.	MMP-3	4074.4
		TGF-β1	391.02

OA: Osteoartritis; DD: Desplazamiento discal; Pg/mL: Picogramos por mililitro; MMP: Metaloproteinasas; TGF: Factor de crecimiento transformante.

explicar por la inconsistencia en el protocolo de muestreo. Alstergren & cols.⁽²⁵⁾ analizan que la calidad de la muestra difiere por factores como: contaminación sanguínea, volumen de solución aspirada o factores de solución y describe la importancia de analizar la calidad de la muestra para excluir muestras inadecuadas. Los criterios de Alstergren & cols. solamente fueron considerados por Kim & cols.⁽¹²⁾. No se entrega información del uso de estos criterios en el resto de los estudios, a excepción de Damlar & cols.⁽¹⁰⁾, que excluyen las muestras contaminadas.

En los 6 estudios se observó falta de estandarización en términos de biomarcador evaluado y metodología utilizada para investigar. La inconsistencia de la información no permitió realizar el análisis cuantitativo de los niveles de biomarcadores inflamatorios de la ATM en pacientes con TI.

La justificación de mezclar dos tipos de estudios se debió a la escasa información disponible y especialmente, a la baja cantidad de ensayos clínicos aleatorios (n=2), hecho que sugirió considerar la recolectar de información en estudios observacionales (n=4). Adicionalmente, hasta la fecha, no existe metaanálisis sobre el tema y en PubMed, solo dos revisiones lo abordan, ellos son Emberg y cols.⁽¹³⁾ que analizan los mecanismos de acción de moléculas responsables de la degeneración de los tejidos articulares en desarreglos internos de la ATM y Boloux y cols.⁽²⁴⁾ que analizan el uso de fluido sinovial para el diagnóstico y ambos no intenta determinar la diversidad de moléculas biomarcadoras de procesos inflamatorios presentes en el líquido sinovial.

En futuros estudios se sugiere observar biomarcadores pro resolventes especializados como resolvinas, protectinas y maresinas, descritos como controladores de la respuesta inflamatoria inhibiendo la migración de neutrófilos, la producción de IL-1β y TNF-α y estimulando la

Tabla 5B: Cuantificación de Biomarcadores en LS de ATM diagnosticadas con OA.

Autores	Biomarcadores Evaluados	Pg/mL
Kim & cols.	IL-2	19.3
	IL-6	14.96
	IL-1β	14.67
	INF-γ	6.8
	TNF- α	6.04
	IL-8	4.09
	IL-10	3.6
	IL-4	ND
	IL-5	ND
	Cevidanes & cols.	TIMP-1
MMP-3		9949
TIMP-2		2236.2
MMP-7		1452
TGF- β1		898.6
MMP-2		402.4
MMP-9		272.4
MMP-10		85.4
TNF- α		39.3
VEGF		20.8
INF-γ		8
IL-6		5.8
IL-1α		1.9
Cen & cols.	IL-1β	55.35
	TGF-β1	30.17
	IL-6	15.22

OA: Osteoartritis; Pg/mL: Picogramos por mililitro; IL: Interleuquina; TNF: Factor de Necrosis tumoral; MMP: Metaloproteinasas; TGF: Factor de crecimiento transformante; ND: no disponible.

erocitosis de los macrófagos.

CONCLUSIÓN

Los estudios evaluados analizan 19 diferentes biomarcadores en el líquido sinovial de trastornos intra-articulares de las ATM. Los biomarcadores presentes con mayor frecuencia fueron IL-1β, IL-6 y TNF-α, en segunda frecuencia TGF-β1, MMP-3 e INF-γ. Los biomarcadores inflamatorios en el líquido sinovial de la ATM se asocia con actividad degenerativa y/o inflamatoria de los tejidos intra-articulares. Se encontró evidencia de baja calidad, dada la inconsistencia de los biomarcadores evaluados y los protocolos utilizados, no siendo posible asociar biomarcadores a trastorno intraarticular determinado, ni efectuar análisis estadístico de datos. Los biomarcadores del líquido sinovial son considerados claves potenciales para determinar precozmente la patogénesis de OA y DD en las ATM. Serán necesarios estudios con metodología de mayor homogeneidad y rigurosidad para determinar con precisión cuales mediadores actúan en la patogénesis de los DD y las OA de las ATM y que permitan reconocer la especificidad y sensibilidad de su capacidad diagnóstica.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no presentar conflictos de interés

FINANCIAMIENTO

Ninguno

Bibliografía

1. Slade GD, Bair E, Greenspan JD, Dubner R, Fillingim RB, Diatchenko L, et al. Signs and symptoms of first-onset TMD and sociodemographic predictors of its development: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2013;14(12 Suppl):T20-32.e1-3.
2. Macfarlane TV, Glenny AM, Worthington HV. Systematic review of population-based epidemiological studies of oro-facial pain. *J Dent*. 2001;29:451-67.
3. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997;8:291-305.
4. Wang XD, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH. Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis. *J Dent Res*. 2015;94:666-73.
5. Cevidanes LHS, Walker D, Schilling J, Sugai J, Giannobile W, Paniagua B, et al. 3D osteoarthritic changes in TMJ condylar morphology correlates with specific systemic and local biomarkers of disease. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:1657-67.
6. Manfredini D, Arveda N, Guarda-Nardini L, Segù M, Collesano V. Distribution of diagnoses in a population of patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114:e35-41.
7. Cortés D, Exss E, Marholz C, Millas R, Moncada G. Association between disk position and degenerative bone changes of the temporomandibular joints: an imaging study in subjects with TMD. *CRANIO*. 2011;29:117-26.
8. Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica*. 2000;85:967-72.
9. Vernal R, Velásquez E, Gamonal J, Garcia-Sanz JA, Silva A, Sanz M. Expression of proinflammatory cytokines in osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Arch Oral Biol*. 2008;53:910-5.
10. Damlar I, Esen E, Tatli U. Effects of glucosamine-chondroitin combination on synovial fluid IL-1 β , IL-6, TNF- α and PGE2 levels in internal derangements of temporomandibular joint. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20:e278-83.
11. Jiang Q, Qiu YT, Chen MJ, Zhang ZY, Yang C. Synovial TGF- β 1 and MMP-3 levels and their correlation with the progression of temporomandibular joint osteoarthritis combined with disc displacement: A preliminary study. *Biomed Rep*. 2013;1:218-22.
12. Kim Y-K, Kim S-G, Kim B-S, Lee J-Y, Yun P-Y, Bae J-H, et al. Analysis of the cytokine profiles of the synovial fluid in a normal temporomandibular joint: preliminary study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40:e337-41.
13. Ernberg M. The role of molecular pain biomarkers in temporomandibular joint internal derangement. *J Oral Rehabil*. 2017;44:481-91.
14. Cen X, Liu Y, Wang S, Yang X, Shi Z, Liang X. Glucosamine oral administration as an adjunct to hyaluronic acid injection in treating temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Dis*. 2018;24:404-11.
15. Ganti S, Shriram P, Ansari AS, Kapadia JM, Azad A, Dubey A. Evaluation of effect of glucosamine-chondroitin sulfate, tramadol, and sodium hyaluronic acid on expression of cytokine levels in internal derangement of temporomandibular joint. *J Contemp Dent Pract*. 2018;19:1501-5.
16. Takahashi T, Kondoh T, Fukuda M, Yamazaki Y, Toyosaki T, Suzuki R. Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85:135-41.
17. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423:337-42.
18. Yocum DE, Esparza L, Dubry S, Benjamin JB, Volz R, Scuderi P. Characteristics of tumor necrosis factor production in rheumatoid arthritis. *Cell Immunol*. 1989;122:131-45.
19. Monasterio G, Castillo F, Rojas L, Cafferata EA, Alvarez C, Carvajal P, et al. Th1/Th17/Th22 immune response and their association with joint pain, imagenological bone loss, RANKL expression and osteoclast activity in temporomandibular joint osteoarthritis: A preliminary report. *J Oral Rehabil*. 2018;45:589-97.
20. Moncada G, Cortes D, Exss E, Marholz C, Millas R. Asociación entre trastornos óseos degenerativos y acumulación de líquido en los recesos de la articulación temporomandibular. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2009;2:37-41.
21. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*. 2010;32:593-604.
22. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000;117:1162-72.
23. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:1-73.
24. Bouloux GF. The use of synovial fluid analysis for diagnosis of temporomandibular joint disorders. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018;30:251-6.
25. Alstergren P, Kopp S, Theodorsson E. Synovial fluid sampling from the temporomandibular joint: sample quality criteria and levels of interleukin-1 beta and serotonin. *Acta Odontol Scand*. 1999;57:16-22.