

**EFFECTOS DEL GOLÁGENO HIDROLIZADO EN PACIENTES CON
OSTEOARTROSIS EN LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR.**

**Paulina Gutiérrez Laya
Pedro Felipe Méndez Malagón
Juan Fernando Córdoba Mesa**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
PROGRAMA DE CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
BOGOTA DC. JUNIO 2018**

HOJA DE IDENTIFICACION

Universidad	El Bosque
Facultad	Odontología
Programa	Posgrado de cirugía oral y maxilofacial
Título:	Efectos del colágeno hidrolizado en pacientes con osteoartritis en la articulación temporomandibular.
Línea de investigación:	Cirugía oral y maxilofacial
Director	Dr. Diego Mauricio Barreto
Instituciones participante:	Universidad El Bosque - Facultad de Odontología
Tipo de investigación:	Postgrado
Residentes	Paulina Gutierrez Laya Pedro Felipe Mendez Malagón Juan Fernando Córdoba Mesa
Asesor metodológico:	Dr. Diego Mauricio Barreto Dr. Luis Fernando Gamboa
Asesor temático:	Dr. Diego Mauricio Barreto
Asesor estadístico	Dr. Luis Fernando Gamboa

DIRECTIVOS UNIVERSIDAD EL BOSQUE

HERNANDO MATIZ CAMACHO	Presidente del Claustro
JUAN CARLOS LOPEZ TRUJILLO	Presidente Consejo Directivo
MARIA CLARA RANGEL G.	Rector(a)
RITA CECILIA PLATA DE SILVA	Vicerrector(a) Académico
FRANCISCO FALLA	Vicerrector Administrativo
MIGUEL OTERO CADENA	Vicerrectoría de Investigaciones.
LUIS ARTURO RODRÍGUEZ	Secretario General
JUAN CARLOS SANCHEZ PARIS	División Postgrados
MARIA ROSA BUENAHORA	Decana Facultad de Odontología
MARTHA LILILIANA GOMEZ RANGEL	Secretaria Académica
DIANA ESCOBAR	Directora Área Bioclínica
MARIA CLARA GONZÁLEZ	Director Área comunitaria
FRANCISCO PEREIRA	Coordinador Área Psicosocial
INGRID ISABEL MORA DIAZ	Coordinador de Investigaciones Facultad de Odontología
IVAN ARMANDO SANTACRUZ CHAVES	Coordinador Postgrados Facultad de Odontología
JORGE HUMBERTO FERNANDEZ OLARTE	Director Programa de Cirugía Oral y Maxilofacial
CARLOS ALBERTO RUIZ VALERO	Coordinador(Programa de Cirugía Oral y Maxilofacial

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

A nuestras familias por el apoyo incondicional durante el proceso académico que implicó la realización de este trabajo de investigación.

Al Dr. Humberto Fernández por las enseñanzas de vida que durante el transcurso de la residencia cambiaron la forma de ver la vida y la academia.

En especial, al Dr. Diego Barreto por guiarnos paso a paso en este proyecto, en el cual vimos el buen desenlace académico y personal al terminar las fases del estudio.

A todos ellos, muchas gracias.

Guía de contenido

Resumen

Abstract

Guía de Figuras y Gráficas

	Pág.
1. Introducción	1
2. Marco teórico	3
3. Planteamiento del problema	12
4. Justificación	15
5. Objetivos	16
5.1 Objetivo general	16
5.2 Objetivos específicos	16
6. Metodología del proyecto	17
6.1 Tipo de estudio	17
6.2 Población de referencia	17
6.3 Muestra	17
6.4 Periodo de evaluación.	18
7.5 Criterios de selección	18
7.5.1 Criterios de inclusión	18
7.5.2 Criterios de exclusión	18
7.6 Unidad muestral	19
7.7 Tamaño de muestra	19
7.8 Variables	19
7.9 Hipótesis del estudio	20
8. Materiales y métodos	21
9. Aspectos estadísticos	24
10. Aspectos éticos	24
11. Resultados	25
12. Discusión	34
13. Conclusiones	39
14. Anexos	40
14. Referencias bibliográficas	47

Guía de figuras y tablas.

	Pág.
Grafico 1. Grado de apertura tras tratamiento con colágeno hidrolizado en 3 meses de evolución	28
Grafico 2. Evolución clínica del dolor según escala visual análoga tras tratamiento con colágeno hidrolizado en 3 meses de evolución	30
Grafico 3. Evolución clínica del dolor según escala visual análoga tras tratamiento con colágeno hidrolizado en 3 meses de evolución	30
Tabla 1. Promedio del grado de apertura tras tratamiento con colágeno hidrolizado en 3 meses de evolución	28
Tabla 2. Promedio del dolor según escala visual análoga tras tratamiento con colágeno hidrolizado en 3 meses de evolución	29

RESUMEN

EFFECTOS DEL GOLÁGENO HIDROLIZADO EN PACIENTES CON OSTEOARTROSIS EN LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR.

La osteoartrosis (OA), es una enfermedad crónica de las articulaciones, observada frecuentemente en rodilla, columna, mano y articulación temporomandibular (ATM), que causa dolor, rigidez y disminución de movilidad. Involucrando pérdida progresiva del cartílago ocasionando cambios como osteofitos, esclerosis ósea, cambios en membrana sinovial y cápsula articular. Su tratamiento está determinado según su severidad, uno de estos es el colágeno hidrolizado (CH), el cual promueve regeneración del cartílago, éste ha sido usado en OA de rodilla, cadera, muñecas, entre otros, obteniendo buenos resultados. Aunque, en la literatura no reporta su uso en ATM. Por esto, con el presente determinamos si el CH en osteoartrosis de ATM proporciona alguna mejoría. Se obtuvieron 15 historias clínicas de pacientes de la práctica particular con OA-ATM, con escala de dolor (VAS) >8 e hipometría bucal secundaria, los cuales se medicaron con CH durante 3 meses evaluando mejoría a partir de la VAS y apertura bucal. Para el primer mes la apertura oral tuvo una tendencia en la mejoría de apertura posterior al tratamiento con colágeno hidrolizado de aproximadamente en promedio 3,47mm (p ,005) y una reducción de la sintomatología posterior al tratamiento con colágeno hidrolizado (p ,000) comparando el promedio de dolor inicial de VAS 8.5 y el final de VAS 1.5. Se puede considerar que el tratamiento con colágeno hidrolizado es una buena opción terapéutica para los pacientes con osteoartrosis de ATM.

Palabras clave: Osteoartrosis, ATM, Colágeno hidrolizado, Dolor, Apertura oral.

ABSTRACT

EFFECTS OF HYDROLIZED COLLAGEN IN PATIENTS WITH OSTEOARTRITIS IN TEMPOROMANDIBULAR ARTICULATION: A SERIES OF CASES.

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a chronic disease of the joints frequently observed in the knees, column, hand and the temporomandibular joint (TMJ). It generates pain, stiffness and mobility reduction, involving a progressive loss of cartilage with osteophyte changes, osseous sclerosis, changes of synovial membrane and joint capsule. Treatment is determined by severity, such as hydrolysed collagen (HC) which promotes cartilage re-generation and has been used in knee, hip and wrist OA with good results; however, there is no mention in literature regarding its use in the TMJ. Therefore, the aim of the present study is to determine if HC provides some relief of TMJ osteoarthritis. Materials and methods: 30 clinical histories with TMJ-OA from private practices were obtained with a pain scale (VAS) >8 and secondary oral hypometry. They were medicated with HC for three months, evaluating improvement with regards to VAS and oral aperture. Results: There was an improvement of the posterior aperture for the first month in average of 3.47 mm (p, 005) and a reduction of posterior symptomatology (p, 0.00) compared to the initial VAS 8.5 value and final VAS 1.5. Conclusion: treatment with hydrolysed collagen may be considered a good therapeutical option for patients with TMJ osteoarthritis.

Key words: Osteoarthritis, TMJ, Hydrolyzed collagen, Pain, Oral opening.

1. Introducción

Las articulaciones son estructuras complejas que permiten un adecuado movimiento entre las partes que lo forman, las superficies de las articulaciones están conformadas por cartílago articular y hueso subcondral. Estos tejidos están diseñados como una unidad anatómica y funcional para dar una adecuada movilidad, una inadecuada carga sobre esas estructuras trae como consecuencia una enfermedad crónica sobre la articulación que poco a poco terminara convirtiéndose en una osteoartrosis, trayendo como consecuencia cambios no solo óseos a nivel de la membrana sinovial y capsula articular.

Los condrocitos son los principales productores de la matriz extracelular en los cartílagos articulares, estos condrocitos ubicados en la superficie secretan lubricantes que ayudan al movimiento articular, los condrocitos que se encuentran en capas profundas generan toda la matriz extracelular que está compuesta de fibras de colágeno tipo II y proteoglicanos, posterior a esta capa se observa una matriz extracelular calcificada que se continuaría con el hueso propiamente dicho el cual va a estar conformado por osteoblastos, este hueso sería el gran soporte para todos los movimientos articulares.

En la osteoartrosis los condrocitos se pierden lo que genera una inadecuada homeostasia, produciendo una matriz extracelular con una capacidad biomecánica inferior, contribuyendo a un daño destejido y pérdida de la función de la articulación. Esto va a generar un cambio en la remodelación del hueso subcondral resultando en un inadecuado patrón de mineralización con esclerosis ósea, osteofitos, debilitando el cartílago y por consiguiente toda la unidad biomecánica.

El progreso de la osteoartrosis es un proceso multifactorial lento. El comienzo de esta enfermedad se ve traducido en un dolor que puede llegar a ser severo crónico con su posterior pérdida de función, va a traer consigo cambios moleculares y celulares. Esta patología puede iniciar por un trauma sobrecarga sobre las articulaciones, en caso de afectar articulaciones como rodillas caderas se asocia fundamentalmente a un sobrepeso, en el caso de la ATM puede verse afectada por una parafunción y aumenta en pacientes con edad avanzada y existe una clara predisposición genética. Presentado de esta forma una enfermedad que no es fácil de tratar al ser multifactorial, las terapias están encaminadas a reducir la sintomatología y en casos más severos se requiere incluso el reemplazo articular.

Los pacientes que sufren de OA acuden principalmente por el dolor las terapias iniciales de este tipo de pacientes va encaminada al alivio de este con educación hacia el paciente en restringir sus movimientos mandibulares, fisioterapia, manejo con placas, infiltraciones e incluso dependiendo de la severidad en algunos casos se requiere de cirugía.

El manejo farmacológico en pacientes con OA comienza con AINES inhibidores selectivos de COX-2, la inyección intraarticular con hialuronato, reemplazos hormonales, bifosfonatos, derivados de la paratohormona, muchos de estos medicamentos no solo disminuyen la sintomatología de la enfermedad también previenen la aparición y reparan las lesiones que genera la propia enfermedad. La idea con los medicamentos es que generen la menor toxicidad posible ayudando al mismo tiempo con la sintomatología y la fisiopatología en sí de la enfermedad, en épocas recientes se introdujo terapias con suplementos alimenticios que ayudaban a reducir los signos y síntomas de la enfermedad tales como glucosamina y condroitin sulfato.

Estudios similares se han realizado con el colágeno hidrolizado el cual es rico en aminoácidos y juega un papel importante en la síntesis de la matriz extracelular del cartílago. Se han realizado estudios con pacientes con OA de rodilla y cadera en donde consumen por cerca de 3 meses diariamente 10 gr de colágeno Hidrolizado, al no tener efecto analgésico o antiinflamatorio se concluye que su acción es directamente sobre la articulación.

El colágeno se obtiene principalmente de la gelatina la cual se deriva de fuente animal y se ha descrito sus beneficios desde 1175 en donde St Hildegard describió mejoría a nivel articular con solo comer gelatina. El presente estudio se realiza como ampliación de la muestra de un estudio previo para verificar la eficacia del producto sobre la ATM en pacientes con OA.

2. Marco teórico

ANATOMIA

Las articulaciones en términos generales son sistemas mediante los cuales se permite la movilidad de estructuras óseas, estas se pueden clasificar según su movilidad en diartrosis articulaciones que son móviles, anfiartrosis semimoviles y sinartrosis articulaciones con prácticamente nula movilidad, las articulaciones diartrosicas como la articulación temporomandibular (ATM) poseen una estructura ósea con una estructura cartilaginosa hialina que permite el adecuado movimiento mandibular siendo avascular y sin inervación excepto en su parte proximal al hueso; es una de las más compleja en el ser humano juega un importante rol en la oclusión y el sistema neuromuscular constituida por dos huesos y un disco articular que facilita la movilidad permitiendo los complejos movimientos que esta realiza; de acuerdo con esto se ha clasificado como una articulación diartrosica como ya hemos dicho, gínglimoartrodial básicamente por el tipo de movimiento que realiza (rotación y traslación) compuesta por tener presentes tres componentes cavidad glenoidea, disco articular y cóndilo mandibular. (1-4).

La ATM es parte esencial del aparato gnático, esto abarca los dientes, estructuras de soporte, huesos, sistema muscular, vascular, nervioso y linfático de cara y cráneo. Ya que todos estos se correlacionan creando todo un sistema para generar múltiples funciones. Es por esta razón que los trastornos articulares deben verse desde un punto de vista sistemático individualizando al paciente y no tomar las diferentes patologías desde un solo punto de vista. (2)

El cartílago va a estar recubierto microscópicamente por un matriz intercelular lugar donde residen los condrocitos que son la célula principal del cartílago, este sistema es el principal método por el cual la articulación va a resistir fuerzas de compresión y resistencia a la fricción. Ayudado por su composición 70% de agua y glucosaminoglicanos. Otro elemento importante dentro de las articulaciones es la capsula articular permite los movimientos de apertura y solo se encuentra en articulaciones sinoviales, su función es proteger la integridad del resto de las estructuras articulares, poco vascularizada, con una adecuada inervación y con alto contenido en colágeno, la capsula engloba el cóndilo y se funde con el periostio del cuello condilar. (3).

La capsula está formada por dos capas: una capa fibrosa externa y una interna de tejido sinovial. La capa sinovial produce líquido sinovial que tiene tres funciones.

Reducir la fricción entre las superficies articulares sirviendo como lubricante ofrecer nutrición al tejido avascular y retirar detritus de los espacios articulares. El líquido sinovial está formado por un complejo proteínico de ácido hialurónico muy bajo en glucosaminoglicanos.

El disco intracapsular que divide la cavidad sinovial en un compartimiento superior y uno inferior que generalmente no se comunican. Al igual que las superficies articulares el disco está formado por un tejido colágeno denso sin inervación o vascularización alguna, en la delgada zona central las fibras están predominantemente orientadas en dirección antero-posterior. Sagitalmente, el disco tiene una forma bicóncava, con una parte posterior más gruesa, una parte central más delgada y otra anterior gruesa, las partes gruesas se denominan bandas posterior y anterior. La parte inferior del disco y el techo del cóndilo se adaptan perfectamente durante todos los movimientos de la mandíbula (4).

A su vez está formada por ligamentos principales y ligamentos accesorios, dentro de los ligamentos principales se encuentran: los ligamentos colaterales, el ligamento capsular y el ligamento temporomandibular y en los ligamentos accesorios están el ligamento esfenomandibular y el ligamento estilomandibular (4).

La inervación de la ATM está dada por el nervio auriculotemporal, nervio masetero y nervio temporal profundo; en cuanto a la vascularización se da por la arteria temporal superficial, arteria meníngea media, arteria maxilar interna, arteria auricular profunda, arteria timpánica anterior, arteria faríngea ascendente (4).

DEFINICION

La OA se ha definido como una artritis no inflamatoria degenerativa, en la cual se observa pérdida de cartílago y estrechamiento de los espacios articulares. La articulación está compuesta por hueso cartílago tendones disco articular con un recubrimiento sinovial, para obtener una adecuada función. Si cualquiera de estos componentes llega a tener alguna alteración se van a generar cambios biomecánicos y químicos que pueden llevar a activar una cascada de eventos patológicos desarrollando OA (5-11).

El cartílago articular está compuesto por condrocitos y matriz extracelular que sirve como soporte mecánico y lubricación para la articulación. Normalmente existe un balance entre la degradación de la articulación y su producción. Sin embargo en la OA existe una alteración entre esta homeostasis, en la fase inicial el cartílago se puede hinchar debido a un incremento en los condrocitos y en la producción de

proteoglicanos. Con el tiempo los niveles de proteoglicano disminuyen produciendo hendiduras y descamación en la superficie del cartílago. El daño inicial del cartílago va a ser multifactorial como lo hemos mencionado (7).

Después de estas lesiones iniciales del cartílago se incrementan las citoquinas proinflamatorias como citoquinas y metaloproteinasas lo que va a guiar a la progresión de la OA. Si comparamos con una articulación sana van a existir mayores niveles de FNT α , IL1 β y IL6. Además se ha demostrado que las lesiones en la articulación activan el sistema complemento. Esta inflamación crónica y elevación de distintas citoquinas por varios años va a conllevar a la degradación del cartílago (8).

FISIOPATOLOGIA DE LA OSTEOARTROSIS

En la actualidad la osteoartrosis (OA) es definida como un grupo heterogéneo de patologías con manifestaciones clínicas similares, con cambios patológicos y radiológicos comunes específicos de esta. La OA es el resultado de factores mecánicos y biológicos que desestabilizan el acoplamiento normal entre la degradación y la síntesis por los condrocitos de la matriz extracelular del cartílago articular y del hueso subcondral; generalmente se considera resultado de cambios degenerativos en el cartílago articular y otras estructuras conjuntas que se producen en cierta medida en la mayoría personas con edad avanzada, pero que pueden ocurrir prematuramente en articulaciones sometidas a un desgaste o como resultado de mecánica conjunta defectuosa (5). La OA puede ser iniciada por múltiples factores entre los que se incluyen factores genéticos, ambientales, metabólicos y traumático (6).

Esta enfermedad posee un origen multifactorial, caracterizada por la pérdida progresiva de cartílago articular, remodelado óseo subcondral, formación de osteofitos e inflamación sinovial, con dolor articular resultante y discapacidad creciente. La enfermedad ocurre cuando el equilibrio dinámico entre la descomposición y la reparación de los tejidos de las articulaciones se altera, a menudo en una situación donde las cargas mecánicas aplicadas exceden a las que pueden ser toleradas por los tejidos de la articulación (7). Así mismo La osteoartritis es la enfermedad musculo esquelética más prevalente y una de las principales causas de discapacidad en el mundo. La OA afecta al 40% de las personas mayores de 70 y es un importante causal del dolor (8)

PRESENTACION CLINICA

Una de las patologías más frecuentes en la ATM es la OA es una enfermedad degenerativa progresiva del cartílago articular. Se caracteriza un dolor espontaneo y severo con una posterior reducción de la función disminución del rango de movimiento y ruido articular. Esto principalmente va a conllevar a una fibrilación y erosión de las superficies articulares, proliferación de condrocitos, sinovitis e inhibición de la síntesis de componentes articulares ha sido demostrado (11).

Existe evidencia de que la reacción inflamatoria que ocurre en la OA de la ATM es parcialmente del desarrollo y progresión de la patología, incluyendo altos niveles de mediadores de la inflamación en el líquido sinovial, como Interleucinas 1 β y factor de necrosis tumoral α entre otros. La descomposición del ácido hialuronico y la disminución de proteoglicanos Va a guiar a una disminución en la viscosidad del líquido sinovial generando un debilitamiento en la protección de la matriz conjunta de proteoglicanos (9).

El proceso inicial de esta patología como hemos dicho cursa con episodios dolorosos que son producidos por derrames de la membrana sinovial esta va a crear una destrucción de las superficies articulares por liberación de enzimas proteolíticas, presencia de lisosomas y pirofosfatos que van a generar cristales en el líquido sinovial y esta a su vez va a desencadenar una respuesta inflamatoria aguda. Esto va a generar cambios a nivel articular tanto en su microestructura como macroestructura. En esta primera etapa se observa aumento de ruido tipo chasquidos y bloqueos articulares, con dolor de moderado a severo, en una segunda etapa se presentan restricciones del movimiento con presencia de dolor y finalmente una tercera etapa en donde hay ausencia de dolor

La osteoartrosis tiene una gran trayectoria en pacientes que sufren de esta enfermedad sin embargo no se encuentra gran literatura para la ATM, se ha reportado pacientes con dolor disfunción, maloclusión dental y una reducción importante en la calidad de vida, ya que estos dolores y la misma perdida de la función son considerados un problema de salud pública afecta del 5 al 12% de la población. Clínicamente es complicado diferenciar de una disfunción temporomandibular (DTM) de una DTM asociada a OA, la presencia de crepito y la demarcación del dolor por parte del paciente es muy exacta, el dolor generalmente afecta solo un lado, puesto que la patología generalmente afecta una sola articulación. Se evalúan las superficies óseas mediante una tomografía computarizada donde se van a encontrar diferentes cambios incluye erosión, quistes subcondrales, osteofitos y esclerosis ósea (10).

Las articulaciones son estructuras complejas que en función normal deben permitir un adecuado movimiento de los huesos que los conforman. Las superficies articulares están compuestas por el cartílago articular y el hueso subcondral. Estos tejidos actúan como una unidad anatómica para soportar la movilidad de la articulación con una adecuada distribución de cargas a lo largo de estas superficies. El daño del cartílago articular y el hueso subcondral durante la OA puede ocurrir un incremento en la carga dentro de los límites funcionales en el cual va a aumentar los proteoglicanos y subsiguientemente un crecimiento cartilaginoso resultando en un aumento de resistencia de las superficies articulares alterando la morfología. Cuando se superan los límites funcionales se va a degradar el proteoglicano y subsiguientemente una pérdida del cartílago con desprendimiento de tejidos necróticos y generando procesos inflamatorios crónicos con dolor asociado, acompañado con microfracturas aplanamiento condilar y osteolisis (10).

FACTORES DE RIESGO

La OA es la enfermedad de las articulaciones más comunes en estados unidos afecta cerca de 27 millones de americanos, aproximadamente 15% de la población. En el 2009 más de 920000 nuevas admisiones se tuvieron en diferentes hospitales, haciendo de esta patología el cuarto diagnóstico más común. Con una población que envejece estas cifras van en aumento. Muchas de estas personas que consultan inicialmente van a tener un manejo inicial primario con cuidados básicos.

Debido a su múltiple etiología la osteoartrosis se ha clasificado en primaria y secundaria. Siendo primaria en los casos donde existe un daño articular que ocurre sin ninguna causa externa en la secundaria es el producto de un trauma, infección, metabolismo o proceso inflamatorio que termina afectando la articulación generando una osteoartrosis.

La edad parece ser un factor de riesgo para desarrollar OA sin embargo no solo la edad es el paso del tiempo lo que determina o genera OA, si no también factores relacionados con la propia edad como puede ser la atrofia muscular que termina alterando la biomecánica y la redistribución de las de las fuerzas que va a generar la degradación del cartílago, el cartílago se afecta aún más por factores biomecánicos asociados a la edad. La pérdida de propiedades elásticas e hidrofílicas y modificación de proteínas va a conllevar a la pérdida de cartílago.

El género femenino tiene predilección por desarrollar OA y tener casos más severos de la misma patología, en particular en mujeres después de la menopausia. Esta estadística y diferencias entre los géneros en especial después de la menopausia es debido al papel que juega el estrógeno en el desarrollo de la OA, sin embargo en diferentes ensayos clínicos se han visto efectos positivos y negativos en mujeres a las cuales se les ha dado suplemento de estrógeno, sugiriendo que el desarrollo de la OA es mucho más complejo y no solo se puede vincular con la concentración de estrógeno. Sin embargo se han realizado estudios donde no solo se mide el nivel de estrógenos si no la cantidad de receptores de estrógeno que el cuerpo tiene y el uso de un modulador selectivo de estos receptores van a alterar el desarrollo de la OA. Otro factor importante a tener en cuenta son las diferencias anatómicas entre hombre y mujer ya que los hombres poseen un espacio cartilaginoso mayor al de las mujeres.

Genéticamente la OA ha mostrado una herencia Mendeliana y se ha estimado que alrededor del 40 al 80% de los casos presentan un desarrollo por factores genéticos. Los estudios genéticos han identificado alteraciones a nivel de 17loci presentando en común los pacientes que tienen OA. A esto se le debe sumar factores ambientales que van a conllevar al desarrollo de OA. Otros factores que son hereditarios y que van a favorecer la aparición de OA son la forma mandibular las superficies cartilaginosas.

La articulación que ha sido sometida a estrés o ha tenido un funcionamiento excesivo puede llegar a sufrir OA en el caso de los pacientes con OA referida a rodilla se encuentra pacientes que han tenido sobrecargas por hacer deporte excesivo como el futbol, en el caso de las mujeres tienen una mayor predilección a lesionarse el ligamento anterior cruzado aproximadamente 2 a 8 veces más que los hombres. Dentro de la ATM vamos a encontrar patrones como inestabilidad oclusal, bruxismo, síndrome miofascial, parafunción entre otras que inicialmente no van a guiar a OA pero con el tiempo si no se quitan estos factores predisponentes van a terminar generando la patología.

EXAMEN CLINICO

Dentro de la historia clínica del paciente lo más común que vamos a encontrar es la presencia de dolor y es el principal motivo de consulta de los pacientes. Este dolor típicamente empeora con la actividad y mejora con el descanso. Los síntomas empeoran progresivamente con el tiempo y el dolor suele crecer. Cuando se examina una área específica se debe tener en cuenta que cuando al paciente le

duele puede ser un dolor referido que sobre los tejidos blandos, diferenciando el dolor articular verdadero, es importante evaluar rangos de movimiento, y ruidos tipo cracking o crepito generalmente están presentes, se puede presentar algo de atrofia muscular por la misma limitación del movimiento y la pérdida de la función.

Después del examen físico y una adecuada historia clínica se solicita estudios complementarios como radiografías convencionales en donde se va a observar un estrechamiento del espacio articular, formación de osteofitos, quiste subcondral y esclerosis. Aunque la radiografía convencional es el primer paso para direccionar un diagnóstico se pueden solicitar estudios adicionales tales como Tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear los cuales nos pueden ayudar a evaluar tanto tejidos duros como tejidos blandos ayudándonos a dar un diagnóstico mucho más acertado, descubriendo sinovitis, capsulitis, adelgazamiento del cartílago, entre otros.

Los paraclínicos son de ayuda para hacer un diagnóstico diferencial ya que los exámenes son sensibles para otras enfermedades reumáticas, exámenes como la tasa de sedimentación eritrocitaria y proteína C reactiva, generalmente salen bajas pero estas pruebas pueden ser influenciadas por edad, comorbilidades, infecciones o trauma.

TRATAMIENTOS

Los tratamientos para la osteoartrosis van encaminados al igual que otras disfunciones de las articulaciones desde lo más básico lo cual comienza con terapias no farmacológicas como la educación del paciente ya que este debe estar familiarizado con su enfermedad riesgos complicaciones y cuidados personales así como las terapias disponibles, se inicia de esta manera dependiendo de la presentación de la osteoartrosis y de su localización con ejercicios básicos en el caso de la articulación temporomandibular se pide al paciente que no realice ejercicios de excursión grandes como bostezar, hacer movimientos grandes de apertura para comer, se debe iniciar fisioterapia, ajustes oclusales, placa neuromiorelajante, todas estas se incluyen dentro de la primera fase para el manejo de la articulación temporomandibular. En caso de afectación de rodilla o cadera inicialmente se sugiere al paciente una reducción de peso y ejercicio periódico.

Dentro de la terapia farmacológica vamos a encontrar agentes tópicos en pacientes que no toleran ciertos analgésicos en especial AINES, ya que estos no generan mayores comorbilidades ni efectos adversos, algunos incluyen agentes tópicos tipo

AINES, capsaicina, e incluso agentes anestésicos como lidocaína. Algunas de las posibles complicaciones que pueden surgir son irritación de la piel o hipersensibilidad a los componentes de estos agentes. Si estos no traen un beneficio en el tratamiento se puede escalar con el uso de acetaminofén, AINES, opioides dependiendo del dolor que presente el paciente se puede ir escalando estos diversos fármacos. (11).

La ingeniería de tejidos ha demostrado diferentes alternativas con la utilización de células y matriz para la regeneración de tejidos, presentando otra alternativa para los pacientes que presentan dolencias articulares en donde no solo se maneja prevención si no también reparación de las articulaciones. Otro tipo de medicamentos que se han incluido en el manejo de OA incluye remplazo hormonal, bifosfonatos, calcitonina, receptores agonistas selectivos de estrógeno, fluoruros y derivados de paratohormona los cuales pretenden modificar la patología, sin embargo ninguna de estas terapias debe utilizarse sola debe acompañarse de la fase inicial de la cual ya hablamos (13).

Adicionalmente existen otras terapias que ayudan a contrarrestar no solo la sintomatología del paciente sino también a combatir la patología como tal de base, uno de estos son los suplementos como glucosamina y condroitina son tratamientos que se han vuelto populares presentando adecuados resultados, estudios presentados con estos suplementos han mostrado una eficacia similar a los AINES (14).

El colágeno hidrolizado ha sido utilizado en OA basándose en la gran cantidad de aminoácidos los cuales juegan un rol importante en la síntesis de la matriz cartilaginosa. Productos de gelatina han sido utilizados como comida por siglos, son relativamente seguros presentando una baja toxicidad. Los estudios que se han realizado en pacientes con OA de cadera y rodilla han mostrado disminución de la sintomatología dolorosa recibiendo 10 gr de colágeno hidrolizado diario por un periodo de 2 meses. El colágeno hidrolizado no presenta efecto analgésico ni antiinflamatorio un efecto directo sobre la articulación ha sido hipotetizado. A parte de este efecto sobre la articulación ha demostrado ser un suplemento para mantener la integridad normal del hueso, en uñas frágiles y anormalidades del cuero cabelludo (11-14).

Colágeno hidrolizado parcialmente como la gelatina es derivado fuentes animales y ha sido usado como alimento desde tiempos medievales. Los primeros reportes de sus efectos favorables en humanos es de 1175 cuando Hildegard escribió acerca

de cómo el ingerir gelatina reducía el dolor articular. El colágeno hidrolizado es manufacturado de los huesos y piel de los animales. Este material es homogenizado y lavado, y los huesos son desmineralizados con ácido mineral diluido. El producto resultante es oseína es prácticamente colágeno puro. Después de un proceso ácido o alcalino dependiendo de la fuente sea piel de cerdo o bovino respectivamente (11-14).

Las proteínas como las gelatinas tomadas oralmente son digeridas enzimáticamente convertidas en aminoácidos en el tracto gastrointestinal, los péptidos de la gelatina son solo digeridos a cierto grado dentro del tracto, con una porción intacta de proteínas de alto peso molecular, filtrando a través de la pared intestinal aproximadamente un nivel de 10%. Este porcentaje de absorción puede aumentar cuando se combina la proteína con un agente inactivador de pepsina como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). En este sentido un exceso de 50% de la dosis administrada de proteínas de alto peso molecular van a ser absorbidas (11).

El colágeno hidrolizado tiene una excelente absorción intestinal dentro del marco de referencia en la terapia nutricional. Es pura proteína, que debido a su gran capacidad hidrofílica, puede ser usado como base para carbohidratos bajo en calorías o comidas bajas en grasa. El efecto positivo de la administración oral de la gelatina o el colágeno hidrolizado ha sido observado por un tiempo. Estos efectos positivos han sido observados en la calidad de las uñas, y efectos en el cabello y en las propiedades del mismo, en estudios veterinarios se observa de igual forma este mismo esquema en donde los animales presentan una mejoría en la calidad y el crecimiento del pelo y pezuñas (11).

Algunos estudios han demostrado una adecuada tolerancia gástrica, se han observado efectos adversos incluyen mal sabor pesadez estomacal, sensación de hinchazón, pirosis y reflujo han sido observados en algunos pacientes (11).

Dentro de las investigaciones clínicas iniciales con colágeno hidrolizado se han realizado estudios en OA principalmente en pacientes que sufren de OA en cadera y rodilla, en resumen de diferentes estudios se ha demostrado que la ingesta de 10 g de colágeno hidrolizado diario reduce el dolor en pacientes con OA. Su efecto principal se da en el aumento de la síntesis de colágeno a nivel articular y del cartílago. Ingerir 10 gr diarios incrementa la concentración sanguínea de hidroxiprolina siendo un aminoácido no esencial constituyente de proteínas, se

encuentra principalmente en tejido conectivo y óseo constituyendo el 10 % de la molécula de colágeno (11).

3. Planteamiento del problema

La osteoartrosis es una enfermedad degenerativa en las articulaciones sinoviales asociada a inflamación crónica, caracterizada primordialmente por causar cambios degenerativos de tipo crónico en los tejidos duros y blandos asociados a las articulaciones, además es padecida aproximadamente por el 15% de la población mundial.

El manejo de la Osteoartrosis se puede llevar a cabo dependiendo de su severidad y cronicidad, teniendo en cuenta si los síntomas son leves se realiza una terapia no farmacológica a partir de una adecuada educación al paciente sobre su enfermedad y manejo, control del dolor, mejorando la función y alterando el curso de la enfermedad, acompañado de ejercicio y pérdida de peso; si no se obtiene una respuesta positiva, se continua con tratamientos de fisioterapia y se inicia el tratamiento farmacológico con analgésicos simples como el paracetamol; si la severidad de los síntomas aumenta se implementa manejo farmacológico con AINES y opioides; y por ultimo cuando los síntomas son severos se piensa en intervenciones quirúrgicas en donde se realizan osteotomías y remplazo total de las articulaciones.

En el transcurso de la historia se han propuesto diversos tratamientos para la osteoartrosis de ATM, entre estas, la postulada por Costen entre 1934 y 1957 en el que describía un aumento paulatino de la dimensión vertical para restablecer las condiciones normales en la relación fosa –cóndilo. Schultz en 1937 proponía el uso de esclerosantes y fijación mandibular, en 1947 Boman elije aplicar calor, extirpar el disco e inyectar corticoesteroides e hialuronidasa intraarticular. Posteriormente, hacia los años 2005 – 2008 el tratamiento tradicional indicado fue el uso de acetaminofén, capsaicina, esteroides, inhibidores específicos de COX-2, tramadol, analgésicos narcóticos y AINES de aplicación tópica. Estos enfoques se empezaron

a modificar de acuerdo con los avances en el conocimiento de la patogenia de la Osteoartrosis. Puesto que ahora se conoce que es una enfermedad principalmente degenerativa y que en los estadios avanzados se agrega inflamación principalmente en los márgenes de la membrana sinovial, membrana que en algunos pacientes con Osteoartrosis llega a ser tan inflamatoria como se observa en la Artritis Reumatoide.

Posteriormente se conocen nuevas terapias, que actúan como coadyuvantes como lo es el colágeno hidrolizado, el cual es un suplemento nutricional. El colágeno es uno de los componentes principales de las estructuras que hacen parte de la articulación temporomandibular (músculos, ligamentos, hueso, cartílago). Con el paso de los años nuestro organismo disminuye en su capacidad de sintetizar colágeno esto trae como consecuencia aparición de arrugas, flacidez de la piel, problemas en articulaciones como por ejemplo la osteoartrosis. En las mujeres estos procesos se presentan con mayor frecuencia y se acentúan más con la menopausia por la disminución en sus niveles de hormonas. En el organismo existen aproximadamente veintidós tipos de colágenos diferentes, el más simple y abundante es el colágeno tipo I el cual se puede encontrar en huesos, dentina, córnea y dermis. El suplemento alimenticio antes mencionado es colágeno tipo I hidrolizado a través de hidrólisis enzimática, esto se realiza con el fin de que sea fácil de absorber y pueda ejercer su efecto.

El medicamento ofrecido por esta casa comercial, es un producto fabricado en Alemania por los laboratorios Sanofi, está compuesto por 100% de colágeno hidrolizado en polvo, 10gr por sobre. El colágeno hidrolizado se obtiene de mamíferos de granja principalmente del cerdo, vaca, pollo; o puede ser marino cuando se extrae de la piel y escama de los peces. El colágeno presente en este producto es de origen porcino.

El uso del colágeno hidrolizado en la osteoartrosis promueve la regeneración más rápida del cartílago. Este producto ha sido usado en osteoartritis con manifestaciones en rodillas, cadera etc., obteniéndose buenos resultados. Sin embargo, en la literatura biomédica indexada no se encuentran estudios clínicos

retrospectivos o prospectivos que formen criterios de uso para el manejo de osteoartrosis de ATM. Es por esta razón que nace la necesidad de evaluar y conocer los efectos del colágeno hidrolizado en pacientes con osteoartrosis de ATM para lograr tener un campo de acción más claro en el manejo de esta compleja patología articular.

Pregunta de investigación

¿Es efectivo el uso de colágeno hidrolizado como opción de tratamiento para el dolor en la osteoartrosis?

4. Justificación

El presente trabajo de investigación pretende realizar una serie de casos que demuestren los efectos del colágeno hidrolizado para el tratamiento de osteoartrosis en la articulación temporomandibular; evaluado en un tamaño de muestra de 30 pacientes. Basados en reportes de la literatura la articulación temporomandibular es uno de los últimos sitios afectados por la osteoartrosis, presentándose con mayor frecuencia en rodillas, manos, pie, cadera, tobillos, hombros, y en zona lumbar y cervical de la columna. Es por esta razón que surge la necesidad de evaluar los efectos del colágeno hidrolizado en pacientes con osteoartrosis de ATM, teniendo así un concepto más claro en el manejo de dicha patología.

Las manifestaciones clínicas de trastornos temporomandibulares en los pacientes con artrosis generalmente no son evaluadas ni tratadas por el reumatólogo especialista al no ser una articulación con un alto porcentaje de afectación según la bibliografía.

Aunque la prevalencia de la osteoartrosis sea baja en la articulación temporomandibular, debemos conocerla y tener presente que la identificación temprana de sus principales síntomas, como disminución en el rango de movimientos, eritema y dolor en las articulaciones, determinará el pronóstico para las funciones masticatorias, por lo cual consideramos que estos pacientes requieren un manejo integral para lograr mejores resultados y calidad de vida.

5. Objetivos

Objetivo general

Determinar la mejoría de la sintomatología del colágeno hidrolizado en pacientes diagnosticados con osteoartrosis y que presentan manifestación clínica a nivel de la articulación temporomandibular.

Objetivos específicos

- Recolectar datos de pacientes que tomaron colágeno hidrolizado diarios vía oral durante tres meses y registrar si existe mejoría clínica a nivel de la articulación temporomandibular.
- Identificar los beneficios del uso del colágeno hidrolizado en pacientes con osteoartrosis que afecte la ATM.
- Observar si hay mejoría, alivio o resolución de sintomatología dolorosa a nivel de la ATM de los pacientes con osteoartrosis.
- Determinar el tiempo necesario de tratamiento con colágeno hidrolizado para que el paciente presente mejoría clínica a nivel de la ATM.
- Establecer si el colágeno hidrolizado es una buena opción de tratamiento del en pacientes con osteoartrosis que afecte la ATM.
- Observar si existe mejoría en el rango de movimiento de la ATM de los pacientes tratados con colágeno hidrolizado.

7. Metodología del proyecto

7.1 Tipo de estudio

Estudio descriptivo serie de casos

7.2 Población de referencia

Se tomaron datos de las historias clínicas de pacientes de género masculino y femenino que bajo consentimiento informado, se manejaron en la práctica privada de la clínica particular con patología en la articulación temporo-mandibular.

7.3 Muestra

La muestra fue de 30 historias clínicas, con edades que oscilaban entre 18 y 80 años quienes por medio de evaluaciones clínicas y radiográficas se diagnosticaron con osteoartrosis de articulación temporo-mandibular. Fueron incluidas las historias de los pacientes teniendo en cuenta los criterios de selección, aceptación y firma previa del consentimiento informado como lo exige el comité institucional de ética en investigación.

7.4 Periodo de evaluación

Se tomaron los datos de los pacientes de cada cohorte que cumplieron 3 meses de seguimiento tras haber recibido el manejo con colágeno hidrolizado.

Tiempo 1	Tiempo 2	Tiempo 3	Tiempo 4	Tiempo 5
Dx	Día 1	Día 30	Día 60	Día 90

Dentro de los cuales se recolectaron los datos arrojados según lo indicado por cada paciente, diligenciado en la historia clínica, con la escala visual análoga según mejoría del dolor de la articulación por un residente.

7.5 Criterios de selección

7.5.1 Criterios de inclusión

Historias clínicas que estuviesen completas, sin ningún tipo de alteración o adulteración.

Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de osteoartrosis moderada o severa de articulación temporomandibular

18-80 años de edad

Masculino y femenino

Exámenes complementarios completos y actualizados

7.5.2 Criterios de exclusión

Paciente inmunosuprimido, artritis reumatoide o diabetes mellitus.

Embarazo.

Paciente con enfermedad mental que impida o dificulte el examen clínico incluyendo ansiedad o aprehensión.

Osteoartrosis leve.

Historia de fracturas mandibulares

Retiro voluntario del estudio

Historia de hipersensibilidad a medicamentos con colágeno hidrolizado.

7.6 Unidad muestral

Historias clínicas de pacientes humanos de género masculino y femenino entre 18 y 70 años de edad con diagnóstico de osteoartrosis de la articulación temporomandibular.

7.7 Tamaño de muestra

Dado que es un estudio descriptivo de serie de casos no se necesitó calcular el tamaño de la muestra. Se recolectaron en total 30 historias clínicas de pacientes con osteoartrosis de articulación temporomandibular.

7.8 Variables

7.8.1 Variables dependientes

- Disminución del dolor.
- Grado de apertura

7.8.2 Variables independientes

- Medicamento a base de colágeno hidrolizado.

7.8.3 Variables controlables

- Edad
- Peso
- Frecuencia de consumo del medicamento

7.8.4 Variables de interés.

Se evaluó la disminución del dolor y grado de apertura medida en milímetros en pacientes con osteoartrosis de la articulación temporo-mandibular según la escala visual análoga a 3 meses.

7.9 Hipótesis

Ho: El colágeno hidrolizado disminuye o elimina el dolor en pacientes con una mejoría del grado de apertura oral en pacientes con osteoartrosis de la articulación temporo-mandibular.

Ha: El colágeno hidrolizado no disminuye o elimina el dolor sin una mejoría del grado de apertura oral en pacientes con osteoartrosis de la articulación temporo-mandibular

8. Materiales y métodos

8.1 Modelo de estudio

8.1.1 Clasificación y evaluación de la disfunción de la articulación temporomandibular

En la clínica el grado de disfunción temporomandibular es basada en la cantidad de máxima apertura de la boca es clasificada como “ninguna”, “moderada” y “severa” como lo describe Ishida y col, en la cual se juntan los criterios de la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS) y la Asociación Internacional de Cirugía Oral y Maxilofacial (IAOMS). El grado de severidad de la disfunción temporomandibular se basa en la medida de máxima apertura bucal y la autoevaluación de dolor usando las 4 escalas de dolor visual análoga de ATM relacionado en momentos de descanso, locomoción mandibular, masticación y limitaciones en la vida diaria. Se tomaran los datos arrojados por el paciente según el dolor en las 4 escalas del dolor articular de 0 a 100, siendo 0 no dolor y 100 para el peor dolor. El peor valor de las 4 escalas y la limitación de la apertura bucal fueron usados para clasificar el grado de disfunción temporomandibular. Si la apertura bucal máxima y el valor de la escala visual análoga daban como resultado un grado diferente de disfunción, el rango más severo o grave fue usado. La misma clasificación fue usada para el inicio y el seguimiento de los pacientes. Los pacientes que continuaban con disfunción moderada o severa en el seguimiento fueron clasificados como “pacientes sin mejoría”. Y los que presentaron disfunción leve fueron clasificados como “pacientes en mejoría”.

8.1.2 Diagnostico

Fueron incluidos los pacientes donde en la radiografía panorámica se observara cambios óseos de manera unilateral o bilateral con disfunción temporomandibular moderada o severa, según los estadios de Wilkes para (estadio I, II, III, IV, V).³¹

Escala en mm para cada una de las escalas de DTM	Clasificación del dolor	Grado de disfunción de ATM	Máxima apertura	Máximo valor en cualquiera de las 4 escalas análogas visuales (0-10)
0	No Dolor	Ninguno	>40	0
10	Dolor leve			
20	Dolor leve	Leve	35-39	1-3
30	Dolor leve			
40	Dolor moderado	Moderado	30-34	4-7
50	Dolor moderado			
60	Dolor moderado			
70	Dolor intenso	Severo	<29	8-10
80	Dolor intenso			
90	Dolor intenso			
100	Dolor máximo			

8.2 Tiempo de recolección de datos

Se llevó a cabo de manera prospectiva, recolectando inicialmente los pacientes según se iban diagnosticando en el servicio de cirugía oral y maxilofacial del hospital Simon Bolivar hasta completar 30 pacientes, Durante los 3 meses de evaluación se recolectaron los datos (Ver anexo, Instrumento de recolección de datos).

8.3 Administración del proyecto

a) Personal

Métodos índices o instrumentos, análisis estadísticos	Personal requerido (Título o profesión)	Institución o sitio de trabajo	Tiempo Requerido
Diagnóstico	Cirujano oral y maxilofacial.	E.S.E Hospital Simon Bolívar	1 día por paciente
Control periódico	Cirujano oral y maxilofacial.	E.S.E Hospital Simon Bolívar	1 vez al mes por 3 meses
Análisis radiográfico	Cirujano oral y maxilofacial.	E.S.E Hospital Simon Bolívar	2 tiempos
Análisis estadístico	Especialista en epidemiología clínica.	E.S.E Hospital Simon Bolívar	1 mes

b) Infraestructura

Métodos índices o instrumentos, análisis estadísticos.	Infraestructura requerida	Institución o sitio de ubicación	Tiempo Requerido
Diagnóstico e inicio tratamiento.	Consultorio	E.S.E Hospital Simon Bolívar	3 meses.
Instrumento de recolección	Escala Visual Análoga	E.S.E Hospital Simon Bolívar	1 vez cada 15 días por 3 meses
Evaluación y recolección de datos clínicos.	Consultorio	E.S.E Hospital Simon Bolívar	3 meses
Radiografías Diagnóstico y control	Salas de radiología	Centro radiológico	-
Análisis estadístico	Laboratorio UIBO	Universidad El Bosque	1 mes

c) Instrumentos

Métodos índices o instrumentos, análisis estadísticos.	Instrumentos requeridos	Institución o sitio de ubicación	Costo
Escala Visual Análoga	Escala Visual Análoga	E.S.E Hospital Simon Bolívar	0

9. Análisis estadístico

Plan de análisis

Todos los datos de los sujetos evaluados se registraran en una base de Excel y se analizaron mediante el programa SPSS Statistics 22.0.0. y Stata 12. Dicha base de datos y su registro fue manejada exclusivamente por el investigador principal del estudio, quien ingresó la información recolectada durante el periodo de recolección de datos.

Se realizó un análisis descriptivo medidas de tendencia central de los niveles de apertura oral y VAS (promedio y mediana) y de dispersión (Desviación estándar y Rango intercuartil) para la muestra total, por tiempos (T1, T2, T3, T4); así mismo se evaluó la distribución de los datos por medio de prueba Shapiro-wilk. Con el fin de evaluar el comportamiento entre meses de los niveles de apertura oral y VAS en cada cohorte de evaluación y de la muestra total posterior al tratamiento con colágeno hidrolizado, se utilizó pruebas de T-test pareado / suma de signos de wilcoxon. Todas las pruebas se realizaron con un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$).

10. Aspectos éticos

Al ser un estudio donde no se hicieron intervenciones en los pacientes, sino una evaluación de los datos recolectados de historias clínicas de pacientes que firmaron voluntariamente un consentimiento informado para ceder los datos del estudio.

11. Resultados

Muestra recolectada

Se logró recolectar un total de 35 historias clínicas de pacientes a quienes se les diagnosticó osteoartrosis de ATM y que fueron tratados con colágeno hidrolizado. Sin embargo solo 30 historias cumplieron con los criterios de inclusión.

Bajo consentimiento informado descrito en el anexo 2 de una clínica particular, se recolectaron 30 historias clínicas de pacientes seleccionados según criterios de selección descritos previamente, se reporta ningún problema con la recolección de los datos y el cumplimiento del ciego dentro del mismo.

HALLAZGOS CLÍNICOS

Grado de apertura

En los 30 pacientes con diagnóstico de artrosis de ATM evaluados en un periodo de 3 meses se observa una tendencia en la mejoría de apertura posterior al tratamiento con colágeno hidrolizado de aproximadamente 3,47mm estadísticamente significativo ($p < 0,005$).

Se observa un efecto clínico del medicamento con más velocidad de mejoría en el periodo transcurrido en el primer mes ($p < 0,005$), a medida que transcurre el tiempo

se sigue notando un efecto de mejoría pero el promedio de apertura es menor, lo cual clínicamente es relevante pero estadísticamente no se mostró diferencias ($p = 0,334$).

Grafico 1. Evolución clínica de la apertura oral tras tratamiento con colágeno hidrolizado en 3 meses de evolución. $n=30$

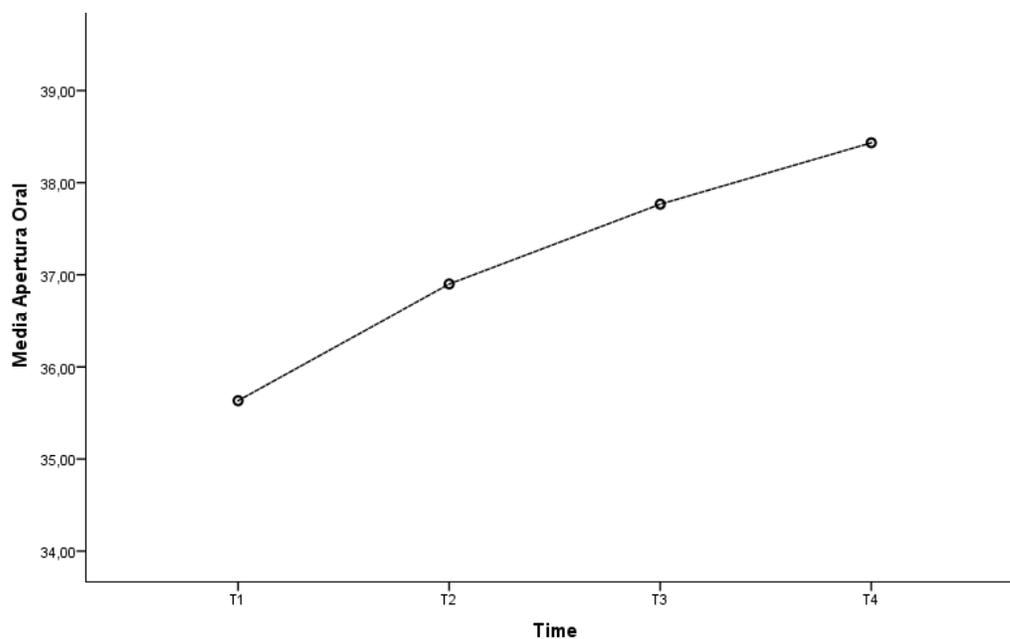


Tabla 1. Promedio del grado de apertura tras tratamiento con colágeno hidrolizado en 3 meses de evolución. $n=30$

Tiempo	Promedio de apertura
Inicial	33,27
Mes1	37,47
Mes2	38,00
Final	39,40

Dolor

Dentro de las 30 historias de los pacientes con diagnóstico de artrosis de ATM se observó que todos al inicio del tratamiento presentaban un dolor severo con unas VAS igual o mayor a 8/10. En el periodo de 3 meses se observó una tendencia en la mejoría del dolor posterior al tratamiento con colágeno hidrolizado estadísticamente significativo ($p < .000$) comparando el promedio de dolor inicial de 8.5 y el dolor final que se ubicó en 2, según la escala visual análoga del dolor.

La disminución del dolor se vio inmediatamente al primer mes después de haber iniciado la terapia de al menos 3 niveles del promedio de la escala VAS ($p < .000$). Pero el pico de mejoría clínica en donde disminuye casi 7 unidades (de 8 a 2) de la escala VAS se al llegar al segundo mes de evaluación.

Del segundo mes en adelante se mostró que el efecto del medicamento se estabilizó sin mostrar declives en la sintomatología de los pacientes con un promedio de dolor en la escala de VAS de 1.5 ($p < .018$).

Esta mejoría en la sintomatología mostro además un impacto psicológico en los pacientes ya que, aunque no era un objetivo del estudio evaluarlo, se identificó ciertos comportamientos, actitudes y signos de mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

Grafico 2. Evolución clínica del dolor según la escala visual análoga tras tratamiento con colágeno hidrolizado en 3 meses de evolución. **n=30**

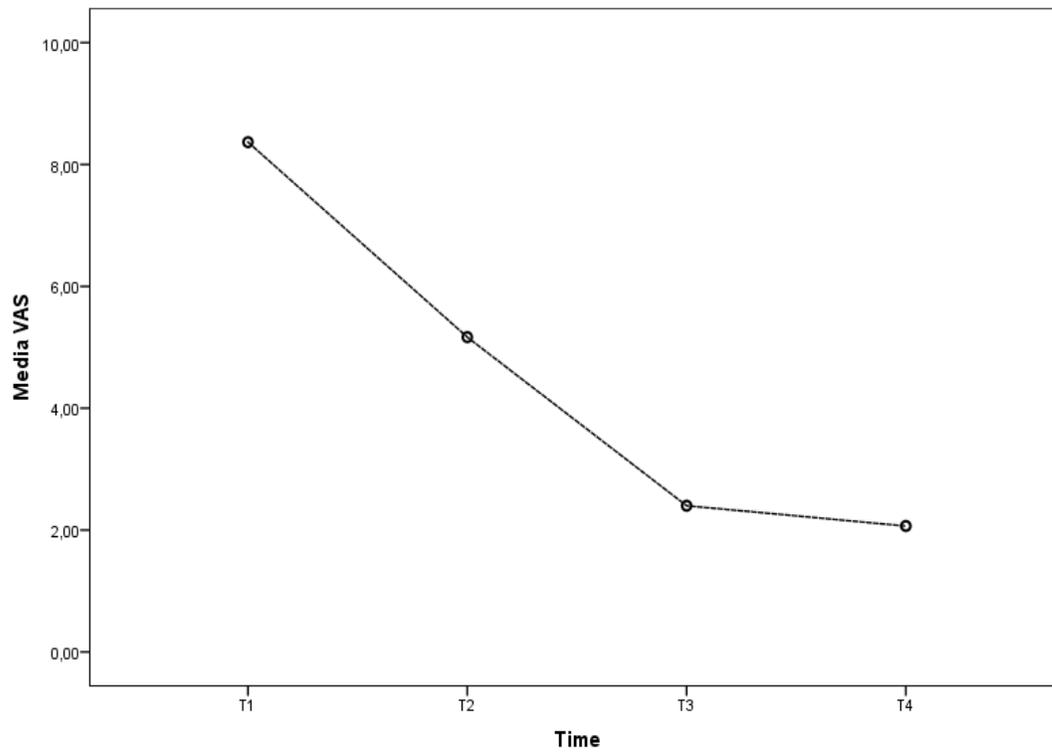


Tabla 2. Evolución clínica del dolor según la escala visual análoga tras tratamiento con colágeno hidrolizado en 3 meses de evolución. **n=30**

Tiempo	Promedio dolor escala VAS
Inicial	8,5
Mes1	5,8
Mes2	1,5
Final	2,0

En las siguientes tablas se resumen los resultados obtenidos tanto para el **VAS** como para el grado de apertura oral. **n=30**.

Tabla 3. VAS (Escala análoga visual del dolor)

	T1	T2	T3	T4
VAS Total*				
Media DS	8.37 ± 0.81 ^{bcd}	5.17 ± 1.18 ^{acd}	2.40 ± 1.25 ^{ab}	2.07 ± 1.05 ^{ac}

*Realizado por prueba T-test pareado. ** Realizado por pruebas suma de signos de Wilcoxon
a) Diferencia estadísticamente significativa con T1, b) diferencia con estadísticamente significativa T2, c) diferencia estadísticamente significativa con T3, d) diferencia estadísticamente significativa con T4

Tabla 4. Grados de apertura oral

	T1	T2	T3	T4
Apertura Oral total**				
Mediana (RIQ)	36.00 (35.00 - 38.00) ^{bcd}	37.00 (36.00 - 39.00) ^{acd}	38.00 (36.00- 40.00) ^{ab}	38.00 (37.00- 39.00) ^{ac}

*Realizado por prueba T-test pareado. ** Realizado por pruebas suma de signos de Wilcoxon
a) Diferencia estadísticamente significativa con T1, b) diferencia con estadísticamente significativa T2, c) diferencia estadísticamente significativa con T3, d) diferencia estadísticamente significativa con T4

12. Discusión

La osteoartrosis es una patología potencialmente incapacitante para el sujeto que la padece, según Dieppe et al. la OA es la causa más común de ausentismo laboral en todo el mundo¹⁴, esta se presenta como un proceso dinámico en el cual hay un deterioro o degeneración progresiva de las estructuras articulares, esta puede presentarse en cualquier articulación del organismo, la articulación temporomandibular no es la excepción. Epidemiológicamente la OA (osteoartrosis) de la atm se presenta entre el 22% y el 38% de la población con un rango de edad que va desde los 20 hasta las 80 años¹³ afectando de forma predominante al género femenino más que al masculino, esto posiblemente relacionado con los cambios hormonales que se mantienen durante toda la vida adulta de la mujer.

Suele estar presente en un 60% de la población mayor de 80 años, sin embargo, en un 3% de los pacientes menores de 40 años también suelen encontrarse síntomas y signos clínicos. Algunos autores como Boering, quien realizó un estudio en el cual observaron las características radiográficas de un grupo de pacientes con osteoartrosis de la ATM, logró determinar que el 86% de los pacientes, menores de 20 años, presentaban cambios radiográficos que podían ser asociados a procesos incipientes de osteoartrosis de la atm, sin embargo, la mayoría de estos cambios solían desaparecer como resultado de una remodelación asociada al crecimiento y a la capacidad de reparación, en términos comunes, a un proceso de adaptación del individuo. En contraste, Wildman realizó un estudio sobre la prevalencia de OA en pacientes jóvenes con algún grado de DTM, (disfunción temporomandibular), donde se encontró que un porcentaje alto, el 66% de los pacientes estudiados presentaban cambios osteoartrosicos, con síntomas asociados, como dolor y dificultad para realizar la apertura oral máxima.

Es la OA una enfermedad crónica por su evolución en el tiempo y degenerativa en la cual se ve afectada la capacidad de adaptación de los tejidos produciéndose un daño progresivo de los mismos que en el tiempo se traduce en dolor y disfunción afectando de manera directa la calidad de vida del paciente. Distintos autores a lo largo del tiempo han descrito que las sobrecargas masticatorias asociadas a parafunciones como el bruxismo, contribuyen a generar un desbalance en la capacidad adaptativa de los tejidos articulares, dando lugar a la aparición de la OA. Capurso et. Al realizaron un estudio en el que se incluían 406 pacientes quienes presentaban signos y síntomas de desórdenes temporomandibulares concluyendo que el bruxismo estaba presente en el 35,9 % de estos pacientes presentaban bruxismo. Otros autores como Oberg quien en 1971 realizó un estudio sobre cadáveres disecados, indica que uno de los factores locales relacionados como factor etiológico de la OA temporomandibular es el edentulismo, parcial o completo, debido a la carga biomecánica adversa que esta situación produce.

Creamer et al (1997), en un estudio sobre la osteoartritis la clasifica como idiopática, la cual, a su vez, se subdivide en localizada y generalizada; secundaria, que se subdivide a su vez en postraumática, congénita, patológica de depósito de Ca y otras enfermedades como las endocrinas. Expone también que existen factores asociados como genéticos, no genéticos y ambientales. El manejo de esta patología está dirigido hacia sus síntomas y la medida principal a tener en cuenta es el dolor. Además, Hunter (2006), describe a la OA como una enfermedad que no tiene cura y que las estrategias terapéuticas actuales se encuentran dirigidas principalmente a reducir el dolor y mejorar la función conjunta. En cuanto a los síntomas Okeson refiere que estos síntomas suelen seguir lo que se conoce como una curva de campana estándar, donde se presenta un agudización significativa de los síntomas durante los primeros 4-7 meses, seguida de una nivelación o cese que ronda entorno a los 8-9 meses, y finalmente una reducción progresiva de los síntomas entre los 10 a 13 meses. Sin embargo de esto se puede ser decir que el tiempo de evolución puede variar de un paciente a otro según los factores etiológicos implicados. En oposición a esto, Berret en un estudio realizado en 1983

acerca de los cambios radiográficos en la articulación temporomandibular, indica que existe un grupo potencial de población con OA asintomática; Una de las causas que dan lugar a la aparición del dolor en la articulación es el deterioro progresivo de las estructuras articulares, por lo que este hallazgo podría interpretarse como que, en aquellos pacientes que no refirieron dolor, el deterioro de las superficies articulares todavía no era importante.

Tallon D (2000), describe en su meta-análisis que en la mayoría de los casos las OA no son abordadas inicialmente de la manera correcta, ya que se debe iniciar con terapias conservadoras con rehabilitación o terapias no farmacológicas para así reducir al mínimo la toxicidad y eventos adversos por medicamentos. Idealmente debe iniciar con terapias conservadoras que incluyan hacer ejercicio, lograr pérdida de peso y uso de aparatos ortopédicos; mas sin embargo este pasó en muchas ocasiones es olvidado, direccionando al manejo farmacológico y/o quirúrgico. En nuestro estudio, la totalidad de los pacientes tuvieron valoración previa con reumatología, quienes ya habían realizado manejo no farmacológico, de igual manera, todos los participantes habían recibido previamente manejo con placas miorelajantes, sin mejorías considerables.

A su vez, otros autores consideran terapias quirúrgicas para el manejo radical de la OA, como Buckwalter & Martin (2006), en el cual describen diversas alternativas quirúrgicas como osteoplastias de hueso articular con el fin de disminuir el estrés post-contacto; estimular por penetrancia el hueso subcondral para inducir un sangrado y regeneración de articulación, osteotomías e injertos de tejidos blando. Más sin embargo, nosotros consideramos que el manejo inicial debería ser de tipo conservador ya que reduce eventos adversos en un tiempo quirúrgico, posteriormente si no se evidencia mejoría con este tipo de manejo, le conducta farmacológica y/o quirúrgica podría ser una buena elección.

Rousselot (2009), confirma los beneficios del colágeno hidrolizado en el metabolismo óseo, realizando estudios *in vitro*, en los que usó osteoblastos,

osteoclastos y fosfatasa alcalina simulando niveles normales de la estructura ósea, en los cultivos se colocaron marcadores de la función osteoblástica, los cuales mostraron diferenciación celular. Además realizó un estudio in vivo con colágeno hidrolizado peptan, demostrando que el CHP induce la diferenciación de células formadoras de tejido óseo y reduce la diferenciación de células osteoclasticas, por lo tanto la resorción ósea es mucho menor que la aposición.

En el presente estudio se suministró colágeno hidrolizado a 30 pacientes, 28 de género femenino y 2 de género masculino, tomando como instrumentos de medición la VAS y la apertura oral, en los 30 pacientes con diagnóstico de artrosis de ATM evaluadas en un periodo de 3 meses se observó una tendencia en la mejoría de apertura posterior al tratamiento con colágeno hidrolizado de aproximadamente 3,47mm estadísticamente significativo ($p,005$).

En una revisión sistemática de J.P.J. Van Vijven et al (2012) que incluyó finalmente 8 artículos < que reunían 1187 participantes, con promedio de edad de 57 años, el 64.6 % fueron mujeres. Seis estudios evaluaron OA en rodilla, dos evaluaron OA en cadera y rodilla; cinco de los ocho estudios evaluaron el efecto del colágeno hidrolizado vs placebo o comparado con sulfato de glucosamina; dos compararon los efectos entre colágeno hidrolizado, gelatina y placebo y un estudio evaluó el colágeno no desnaturalizado vs glucosamina más condroitina. En todos los estudios se usaron instrumentos de medición como fueron: VAS y WOMAC. En los resultados de los tres estudios donde compararon colágeno hidrolizado vs placebo, con un total de 610 participantes por un periodo de seguimiento de seis meses, se encontró una media de diferencia de 0.74 (95% CI -2.58-1.09), los valores negativos indican una reducción en la discapacidad de realizar movimientos. En conclusión manifestaron que los resultados encontrados sobre el efecto del colágeno hidrolizado, gelatina y colágeno no desnaturalizado sobre el dolor fueron heterogéneos en los estudios incluidos. La evidencia de los estudios fue de media a baja calidad. Hay evidencia insuficiente para recomendar el uso de CH en la práctica diaria para el tratamiento de la OA.

Li C, y colaboradores (2011), describen terapias alternativas para el manejo de la OA con glucosaminoglicano y sulfato de condroitina los cuales han demostrado tener efectos condroprotectores, además, se ha demostrado que la disolución de glucosamina con hialuronato reducido genera un efecto analgésico y optimiza la función articular. Otros estudios como el del Dr. Rothacker DQ., y colaboradores (1998), describen los salicilatos tópicos y la capsaicina, pero no demostraron una eficacia sustancial en sus ensayos clínicos, inclusive se generaban dudas por su probable capacidad para generar eventos adversos tales como intoxicaciones inesperadas con salicilatos, desensibilización nerviosa inducida por capsaicina y su capacidad para aumentar el riesgo de úlceras cutáneas en pacientes diabéticos. En nuestro estudio únicamente usamos colágeno hidrolizado demostrando una alta capacidad de coadyuvar en la regeneración articular mejorando las condiciones de la ATM y otras articulaciones; a su vez, mejorando la calidad de vida los pacientes.

En el presente estudio el tiempo de evaluación del paciente fue de 3 meses, estos mostraron mejoría en la VAS y apertura oral a partir de los primeros 30 días de medicación con colágeno hidrolizado, esta mejoría se mantuvo en el Segundo y tercer mes, lo cual puede ser comparable con los estudios anteriormente mencionados.

Vladimir Machon (2011), realizó un estudio donde buscó implementar nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con osteoartrosis que presentaban dolor en la ATM. En este participaron 80 pacientes diagnosticadas con osteoartrosis de la articulación temporomandibular, las cuales recibieron seguimiento por 3 meses, los instrumentos de medición usados fueron VAS (0- no dolor, 1- dolor leve, 2- dolor más pronunciado, 3- dolor moderado, 4- dolor severo, 5- dolor insoportable) y la distancia de borde incisal de incisivo superior e inferior $>35\text{mm}$. De esta forma se concluye que la artrocentesis combinada con el uso de férulas es efectiva en la primera etapa de tratamiento en los pacientes con OA de la ATM. En este estudio usan como instrumento de medición la VAS y la apertura oral como Gold estándar para evaluar el progreso en el tratamiento suministrado, por tal motivo, de igual

manera en el presente estudio se usaron los mismos instrumentos de medición.

Según lo descrito anteriormente se podría pensar que los pacientes que han sufrido osteoartritis u osteoartrosis, presentan mejoría notable al tratamiento con colágeno hidrolizado, esto se pudo evaluar tomando como referencia la apertura oral y VAS. Sin embargo, se hace necesario ampliar el tamaño de la muestra para establecer si esta tendencia se mantiene.

13. Conclusiones

- A pesar de las innumerables terapias conservadoras, médicas, nutricionales y físicas, la OA de la ATM no ha sido completamente resuelta.
- El tratamiento inicial ideal para el manejo de la OA de la ATM debe ser siempre de tipo conservador, en caso de no evidenciar mejorías en cuanto a sintomatología por parte del paciente, las terapias farmacológicas y/o quirúrgicas pueden ser una buena opción.
- El tratamiento con colágeno hidrolizado en 30 pacientes con osteoartrosis de ATM, demostró una mejoría en la apertura de 3,47mm después de 3 meses de evaluación.
- Los resultados muestran que el efecto clínico del colágeno hidrolizado más relevante en apertura se dio en el primer mes en ambas cohortes, aunque este no fue estadísticamente significativo ($p = ,334$).
- Se encontró que hubo mejoría del dolor en los pacientes tratados con colágeno hidrolizado, la cual fue estadísticamente significativa al comparar el dolor inicial 8,5 y el dolor final 2.0 ($p = ,000$).

- Se observó que la disminución del dolor en los pacientes tratados tuvo su pico máximo en el segundo mes de evaluación esto se mantuvo para ambas cohortes, donde disminuyó casi 7 unidades de la escala de VAS.
- La mejoría en la apertura y la disminución del dolor de los pacientes se estabilizó después del segundo mes de tratamiento.
- Se puede considerar que el tratamiento con colágeno hidrolizado es una buena opción para los pacientes con osteoartrosis de ATM. Sin embargo se requiere de mayor investigación clínica para evaluar este efecto con una muestra poblacional mucho más amplia.
- Este trabajo fijará la pauta para el desarrollo de nuevos estudios que requieran la utilización de colágeno hidrolizado en terapias médicas que aporten nuevo conocimiento para el manejo de la Osteoartrosis de la ATM y demás articulaciones.

14. Anexos

ANEXO 1.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PARTE I:

Dirigido a pacientes entre 18 y 70 años, que presenten diagnóstico de osteoartrosis en la articulación temporomandibular y que decidan participar en la investigación **EFFECTOS DEL GELIMED® EN PACIENTES CON OSTEOARTROSIS EN LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR: UNA SERIE DE CASOS**. Este consentimiento informado se firmará, si usted está de acuerdo en participar en este estudio y usted recibirá una copia completa del documento.

Yo soy el Dr (a) _____ y trabajo como co investigador en este proyecto de investigación. Estamos haciendo una investigación para conocer los efectos de un medicamento a base de colágeno en la enfermedad de su articulación. Lo voy a invitar a participar en ésta investigación y le daré toda la información necesaria. No tiene que decidir ahora y está en libertad de hablar con la persona que usted desee sobre la investigación.

Si hay palabras que usted no entienda, puede decírmelo y nos tomamos el tiempo necesario para poder explicarle y que le quede claro, de igual manera si le surgen más preguntas puede preguntarme a mí, o a otro miembro del equipo.

Propósito:

Para su conocimiento este estudio se realiza con el fin de determinar cuáles son los efectos del GELIMED® (medicamento a base de colágeno hidrolizado) en pacientes con osteoartritis de la ATM, que es una enfermedad degenerativa de las articulaciones sinoviales; asociada a menudo con cambios inflamatorios, caracterizada por la degeneración crónica de tejidos duros y blandos alrededor de la articulación ocasionando cambios anatómicos y dolor; lo que se busca es conocer si después de utilizar el GELIMEDT® de 10 mg vía oral diariamente por 3 meses se encuentra mejoría clínica a nivel de la articulación temporomandibular y de la misma forma identificar cuáles son sus beneficios.

Tipo de Intervención de Investigación

Esta investigación incluirá tomar la historia clínica donde se observara el examen clínico de su articulación temporomandibular y la prescripción del colágeno hidrolizado 10 gr diarios vía oral por tres meses.

Selección de participantes

Estamos invitando a pacientes mujeres y hombres entre 15 y 80 años, que presenten diagnóstico de osteoartrosis en la articulación temporomandibular y requieran tratamiento farmacológico.

Participación Voluntaria

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en esta clínica y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

Procedimientos y Protocolo

Se tomara la historia clínica que bajo su consentimiento se tomaran los datos del examen clínico, el tratamiento que se le dio y datos de la evolución sobre la mejoría o empeoramiento del cuadro clínico tras 3 meses de controles.

Duración

Se realizará una revisión inicial, seguida de la recolección de los datos de la prescripción del medicamento y un control cada 15 días por 3 meses para determinar la mejoría.

Riesgos

El examen clínico no representa ningún tipo de riesgo. Usted podría llegar a sentir una leve molestia o dolor. Esto no constituye un riesgo para su salud. El procedimiento será realizado por un profesional con experiencia utilizando medidas de bioseguridad estandarizadas.

Beneficios

El mayor beneficio que usted obtiene es el examen clínico y la prescripción del medicamento para su tratamiento el cual podría representar cierta mejoría en sus síntomas.

Incentivos

Usted no recibirá dinero por participar en este estudio; los costos del examen y del tratamiento serán cubiertos por los investigadores.

Confidencialidad

La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial (Ley de habeas data del 2012). La información acerca de su salud recolectada durante la investigación, estará fuera del alcance y nadie a diferencia de los investigadores tendrá acceso a verla. Cualquier información será identificada con números en lugar de su nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su número y se mantendrá la información protegida con llave. De esta forma, dicha información no será compartida ni entregada a nadie con la excepción de que sea requerida por autoridades legales.

Compartiendo los Resultados

El conocimiento que obtengamos una vez realizada esta investigación se compartirá con usted antes de que se haga disponible al público; no se compartirá información confidencial. Se desarrollarán pequeños encuentros en la comunidad y estos se

anunciaran, después de estos, se publicaran los resultados para que otras personas interesadas puedan aprender de nuestra investigación.

Derecho a negarse o retirarse

Usted no está obligado(a) a participar en esta investigación. En caso de que decida participar y en el transcurso del tiempo desee retirarse de la investigación, lo podrá hacer en cualquier momento.

A Quién Contactar

Si tiene cualquier pregunta puede hacerlas ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar:

Felipe Mendez Malagon

Correo: doctfelipemendez@gmail.com

Teléfono: 3213118930

Paulina Gutierrez Laya

Correo: puligutierrez@hotmail.com

Teléfono: 3186787393

Juan Córdoba Mesa

Correo: cordobamesa1@gmail.com Teléfono: 3017906149

Comité Institucional de Ética Universidad El Bosque:

Dra. Nadia Yadira Castañeda García. Calle 132 No 7 A – 85 casa 5. Teléfono: 6331368. Ext 1520. Universidad El Bosque. comiteetica@unbosque.edu.co

PARTE II

Formulario de Consentimiento

He sido invitado a participar en la investigación **EFFECTOS DEL COLAGENO HIDROLIZADO EN PACIENTES CON OSTEOARTROSIS EN LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR: UNA SERIE DE CASOS**

He de realizar una primera visita para un examen clínico y posteriormente cada 15 días por 3 meses. He sido informado de que los riesgos son mínimos, se me ha proporcionado el nombre de varios investigadores que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y me han resuelto satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Firma del participante _____

C.C. _____

Nombre del participante _____

Dirección _____ Teléfono _____

Fecha _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Firma del testigo _____

C.C. _____

Nombre del testigo _____

Relación con el participante _____

Dirección _____ Teléfono _____

Fecha _____

Firma del testigo _____

C.C. _____

Nombre del testigo _____

Relación con el participante _____

Dirección _____ Teléfono _____

Fecha _____

Firma del investigador _____

C.C. _____

Nombre del investigador _____

Dirección _____ Teléfono fijo _____

Celular _____

Fecha _____

Representante del CEI _____

C.C. _____

Dirección _____ Teléfono fijo _____

Celular _____

Fecha _____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado.

15. Bibliografías

1. Octavio Lescas Méndez, Ma Elena Hernández, Amílcar Sosa, Manuel Sánchez, Carlos Ugalde-Iglesias, Laura Ubaldo-Reyes, Adelina Rojas-Granados Trastornos temporomandibulares, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. Vol. 55, N.o 1. Enero-Febrero 2012
2. Elena Cibrián Uhalte, Jeremy Mark Wilkinson, Lorraine Southam, Eleftheria Zeggini. Pathways to understanding the genomic aetiology of osteoarthritis Human Molecular Genetics, 2017, Vol. 26, No. R2 R193–R201
3. Annika Isberg. Disfunción de la Articulación Temporomandibular. Una Guía Práctica. Artes Médicas Latinoamericana. 2003

4. Kellgren JH, Moore R. Generalized Osteoarthritis and Heberden's Nodes. *British Medical Journal*. 1952;1(4751):181-187.
5. Blanco-García FJ, Hernández Royo A, Trigueros JA, Gimeno Marques A, Fernández Portal L, Badia Llach X. Guía de práctica clínica en artrosis de rodilla. SER.Madrid: Editorial You&US; 2003.
6. D.J. Hunter, A. Guermazi, F. Roeme, Y. Zhang, T. Neogi. *Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis*. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013,21; 1170-1178
7. Vos, T., Flaxman, A.D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C.,Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J.A., Abdalla, S., Aboyans,V. et al. (2012) Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380, 2163–2196
8. V. Iturriaga, T. Bornhardt, C. Manterola, P. Brebi. Effect of hyaluronic acid on the regulation of inflammatory mediators in osteoarthritis of the temporomandibular joint: a systematic review *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2017; 46: 590–595
9. AK. Abrahamsson, M. Kristensen, L.Z. Arvidsson. T.K. Kvien, T.A. Larheim, I.K. Haugen. Frequency of temporomandibular joint osteoarthritis and related symptoms in a hand osteoarthritis cohort. *Osteoarthritis and Cartilage* 25 (2017) 654e657
10. Thomas W. Schmidt. Approach to Osteoarthritis Management for the Primary Care Provider. *Prim Care Clin Office Pract* 45 (2018) 361–378.
11. Roland W. Moskowitz, Role of Collagen Hydrolysate in Bone and Joint Disease, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Vol 30, No 2 (October), 2000: pp 87-99.
12. Henry A Gremillion. Temporomandibular Disorders. A translational Approach from basic Science to clinical applicability. Springer. 2018
13. Jordi Puigdellivol, Carme Comellas Berenger, Miguel Ángel Pérez Fernández, Juan M. Cowalinsky Millán Effectiveness of a Dietary Supplement Containing Hydrolyzed Collagen, Chondroitin Sulfate, and Glucosamine in

- Pain Reduction and Functional Capacity in Osteoarthritis Patients Journal of Dietary Supplements, DOI: 10.1080/19390211.2018.1461726
14. Van Vijven Y, Luijsterburg Y, Verhagen Y, Van Osch Z, Kloppenburg X, Bierma-Zeinstra. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review
 15. Hunter D, Felson D. Osteoarthritis - Clinical review. *BMJ* Volume 332 18 March 2006. 2006;332:639–42.
 16. Annika Isberg. *Disfunción de la Articulación Temporomandibular. Una Guía Práctica.* Artes Médicas Latinoamericana. 2003
 17. Roland W. Moskowitz. Role of Collagen Hydrolysate in Bone and Joint Disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Vol 30, No 2 (October), 2000: pp 87-99.
 18. Lukas M, Roel Kuijer, James J, Huddleston S, Sjoerd K, Boudewijn Stegenga. Inflammation Is More Distinct in Temporomandibular Joint Osteoarthritis Compared to the Knee Joint. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014. 0278-2391.
 19. Cevidane L, et al. Quantification of condylar resorption in temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontics* 2010;110:110-117.
 20. Kalladka M, et al. Temporomandibular Joint Osteoarthritis: Diagnosis and Long-Term Conservative Management: A Topic Review. *J Indian Prosthodont Soc* (Jan-Mar 2014) 14(1):6–15.
 21. Machon V, Hirjak D, Jindrich L. Therapy of the osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 39 (2011) 127e130.
 22. Ishida, et al. Primary Treatment for Osteoarthritis of the Temporomandibular Joint by Combination Therapy of Arthrocentesis, Mouth Opening Exercises, and a Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Regimen. *Asian J Oral Maxillofac Surg* Vol 15, No 1, 2003.
 23. Buckwalter J, Martin J. Osteoarthritis. *Advanced Drug Delivery Reviews* 58 (2006) 150– 167.

24. Busija L. Osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 24 (2010) 757–768.
25. Creamer P, Hochberg M. Osteoarthritis. *The Lancet*, Aug 1997, ProQuest Pg 503.
26. Osteoartrosis de la articulación temporomandibular: Estudio clínico y radiológico de 16 pacientes. Marta Martínez Blanco (1), José V. Bagán (2), Antonio Fons (3), Rafael Poveda Roda (4). *Med Oral* 2004;9:106-15.
27. Dieppe P, Hutton CH, Champion G. Osteoarthritis: progressive or controllable. Monografía en *Medicine-Rheumatology*. New Jersey: Pharma Libri; 1986.
28. Oberg T, Carlsson GE, Fajers CM. The temporomandibular joint: A morfologic study on human autopsy material. *Acta Odontol Scand* 1971;29:349-84
29. Okeson JP. Tratamiento de los trastornos de la articulación temporomandibular. En: Okeson JP, eds. *Tratamiento de oclusión y afecciones temporomandibulares*. 4ªed. Madrid: Harcourt SA; 1998. p. 413-60
30. Berret A. Radiography of the temporomandibular joint. *Dent Clin North* 1983;27:527-40.
31. Internal Derangements of the Temporomandibular Joint. Pathological Variations. Clyde H. Wilkes, MD, PhD. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989 Apr;115(4):469-77.