

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

FACULTAD DE MEDICINA



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

TESIS DOCTORAL

SALAMANCA, 2022

EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA MEDICAMENTOSA VÍA ORAL EN PACIENTES
ADULTOS CON TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES

MACARENA CARTES MATUS

DIRECTOR

IBRAHIM DIB ZAITUN



Ibrahim Dib Zaitun, Profesor Ayudante Doctor en Prótesis Estomatológica del Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral que presenta al superior juicio del tribunal, que designe la Universidad de Salamanca, D^a. Macarena Cartes Matus y titulada **“Efectividad de la terapia medicamentosa vía oral en pacientes adultos con Trastornos Temporomandibulares”** ha sido realizada bajo mi supervisión, siendo expresión de la capacidad científica de su autor, que le hacen acreedor del título de Doctor siempre que así lo considere el citado tribunal.

Salamanca, a 18 de mayo 2022.

Fdo.: Prof. Dr. Ibrahim Dib Zaitun.



El profesor Dr. Francisco Lozano Sánchez, Director del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICA:

Que la presente Memoria de Tesis Doctoral, elaborada por D^a. Macarena Cartes Matus para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, con el título **“Efectividad de la terapia medicamentosa vía oral en pacientes adultos con Trastornos Temporomandibulares”** realizada bajo la dirección del Prof. Dr. Ibrahim Dib Zaitun, reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para poder optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, expide y firma la presente certificación.

Salamanca, a 18 de mayo 2022.

Fdo.: Prof. Dr. Francisco Lozano Sánchez

ÍNDICE

RESUMEN	8
ANTECEDENTES	9
OBJETIVO	38
MÉTODOLOGÍA	38
RESULTADOS	47
1.- GRUPO AINE	48
1.1.- Análisis de los ECAS de AINE	48
1.2.- Análisis de las RS de AINE.....	62
1.3.- Discusión grupo AINE	69
1.4.- Conclusión grupo AINE.....	74
2.- GRUPO RELAJANTES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO	75
2.1.- Análisis de los ECAS de Relajantes del Músculo Esquelético	75
2.2.- Análisis de las RS de Relajantes del Músculo Esquelético	85
2.3.- Discusión grupo Relajantes del músculo esquelético	91
2.4.- Conclusión grupo Relajantes del músculo esquelético.....	96
3.- GRUPO ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS	97
3.1.- Análisis de los ECAS de ATC.....	97
3.2.- Análisis de las RS de ATC	106
3.3.- Discusión grupo ATC.....	111
3.4.- Conclusión grupo ATC	115
4.- GRUPO BENZODIACEPINAS	116
4.1.- Análisis de los ECA de BZD.....	116
4.2.- Análisis de las RS de BZD	123
4.3.- Discusión grupo BZD.....	129
4.4.- Conclusión grupo BZD	133
5.- GRUPO ANTICONVULSIVOS	134
5.1.- Análisis de los ECAS de AC.....	134
5.2.- Análisis de las RS de AC	139
5.3.- Discusión grupo AC.....	144
5.4.- Conclusión grupo AC	146

DISCUSIÓN GENERAL	147
OTRAS INFORMACIONES	153
REFERENCIAS	154
ANEXOS	178

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios Diagnósticos DC/TMD.....	11
Tabla 2. Escala Jadad	43
Tabla 3. Dominios Cochrane para la Evaluación de Riesgo de Sesgo.....	43
Tabla 4. Calificación AMSTAR-2 de la Confianza General en los Resultados de las RS.....	46
Tabla 5. Criterios CONSORT ECAS AINE	48
Tabla 6. Escala Jadad ECAS AINE	51
Tabla 7. Evaluación Cochrane de Riesgo de Sesgo ECAS AINE	52
Tabla 8. AINE utilizados: Indicación y Diagnóstico.....	56
Tabla 9. Medidas de Resultado y Conclusiones ECAS AINE	59
Tabla 10. Conclusión general ECAS AINE	62
Tabla 11. Criterios PRISMA RS AINE	63
Tabla 12. Clasificación AMSTAR-2 RS AINE	66
Tabla 13. RS AINE: Estudios Primarios según Resultados	68
Tabla 14. Diseño y Resultados ECAS AINE con Diagnóstico diferente a TTM	72
Tabla 15. Criterios CONSORT Relajantes del Músculo Esquelético.....	75
Tabla 16. Escala Jadad ECAS Relajantes del Músculo Esquelético	78
Tabla 17. Evaluación Cochrane de Riesgo de Sesgo ECAS Relajantes del Músculo Esquelético	78
Tabla 18. Relajantes del Músculo Esquelético: Indicación y Diagnóstico	81
Tabla 19. Medidas de Resultado y Conclusiones ECAS Relajantes del Músculo Esquelético	83
Tabla 20. Conclusión general ECAS Relajantes del Músculo Esquelético	85
Tabla 21. Criterios PRISMA RS Relajantes del Músculo Esquelético	85
Tabla 22. Clasificación AMSTAR-2 RS Relajantes del Músculo Esquelético	88
Tabla 23. RS Relajantes del Músculo Esquelético: Estudios Primarios según Resultados.....	90
Tabla 24. Diseño y Resultados Otros Estudios de Relajantes del Músculo Esquelético.....	94
Tabla 25. Criterios CONSORT ECAS ATC.....	97
Tabla 26. Escala Jadad ECAS ATC.....	100
Tabla 27. Evaluación Cochrane de Riesgo de Sesgo ECAS ATC	100
Tabla 28. ATC utilizados: Indicación y Diagnóstico	102
Tabla 29. Medidas de Resultado y Conclusiones ECAS ATC.....	105
Tabla 30. Conclusión general ECAS ATC	105
Tabla 31. Criterios PRISMA RS ATC.....	106
Tabla 32. Clasificación AMSTAR-2 RS ATC	109
Tabla 33. RS ATC: Estudios Primarios según Resultados.....	111
Tabla 34. Diseño y Resultados Otros Estudios ATC.....	113
Tabla 35. Criterios CONSORT ECAS BZD	116
Tabla 36. Escala Jadad ECAS BZD.....	119
Tabla 37. Evaluación Cochrane de Riesgo de Sesgo ECAS BZD	119
Tabla 38. BZD utilizados: Indicación y Diagnóstico	121
Tabla 39. Medidas de Resultado y Conclusiones ECAS BZD.....	122
Tabla 40. Conclusión general ECAS BZD	123
Tabla 41. Criterios PRISMA RS BZD.....	124

Tabla 42. Clasificación AMSTAR-2 RS BZD	126
Tabla 43. RS BZD: Estudios Primarios según Resultados	128
Tabla 44. Diseño y Resultados Otros Estudios BZD	131
Tabla 45. Criterios CONSORT ECAS AC	134
Tabla 46. Escala Jadad ECAS AC.....	136
Tabla 47. Evaluación Cochrane de Riesgo de Sesgo ECAS AC	136
Tabla 48. AC utilizados: Indicación y Diagnóstico.	137
Tabla 49. Medidas de Resultado y Conclusiones ECAS AC.....	138
Tabla 50. Criterios PRISMA RS AC.....	139
Tabla 51. Clasificación AMSTAR-2 RS AC	142
Tabla 52. RS AC: Estudios Primarios según Resultados	143
Tabla 53. Diseño y Resultados Otros Estudios AC	145

EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA MEDICAMENTOSA VÍA ORAL EN PACIENTES ADULTOS CON TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES

RESUMEN

Introducción: Independiente de las causas, de los múltiples factores de mantenimiento y perpetuación de los síntomas del Trastorno Temporomandibular (TTM) el motivo de consulta principal de los pacientes es el dolor. Se han buscado variadas alternativas de tratamiento principal o coadyuvantes y el uso de fármacos sigue siendo una alternativa viable, segura, y de bajo costo en clínica, como también sigue causando controversia.

Objetivo: Evaluar la efectividad de la terapia medicamentosa vía oral en adultos para el tratamiento de TTM, comparándola con cualquier otra intervención activa, placebo o ningún tratamiento que fueron descritos en ensayos clínicos aleatorios (ECA) y revisiones sistemáticas (RS) desde el 2000 al 2021.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica desde enero del año 2000 al 31 de enero de 2021 en las bases de datos MEDLINE, COCHRANE, EMBASE, EBSCO-CINAHL, SCOPUS y GOOGLE SCHOLAR seleccionando ECA y RS con o sin metaanálisis, que incluyan la utilización de terapia farmacológica vía oral para pacientes adultos con TTM.

Se aplicaron los criterios CONSORT, Escala Jadad, Evaluación de Riesgo de sesgo según el Manual Cochrane para valorar los ECAS y Prisma, AMSTAR-2 para las RS. Por la naturaleza de la patología, diagnóstico complejo, varios subtipos, estudios con muestra reducida y elevada heterogeneidad se hace imposible la realización de un metaanálisis. La presentación y evaluación de los resultados se efectuará de manera narrativa, como un resumen estructurado, con una discusión de las características y hallazgos de los estudios individuales.

Resultados: De un total de 2831 estudios pesquisados se identificaron, a través del screening inicial, 87 investigaciones potencialmente relevantes que se analizaron a texto completo. Se incluyeron 19 ECA y 12 RS. El 50% de los ECAS considera que el medicamento que utilizó fue más eficaz, el 30% que su eficacia fue igual y el 20% que fue menos efectivo que el comparador utilizado para el tratamiento de TTM en adultos. El 70% de las RS señala que no existen evidencias suficientes y el 30% apoya el uso de fármacos por vía oral en TTM.

Conclusión: Respecto a la eficacia de la terapia farmacológica por vía oral en adultos que padecen TTM, esta investigación concluye existen evidencias suficientes para recomendar el uso de AINES en pacientes adultos con TTM en exclusiva o en combinación con otras terapias, sin poder precisar tipo de fármaco, dosis, frecuencia o duración de la indicación ni tampoco determinar subgrupo diagnóstico. No obstante, no existen evidencias suficientes para recomendar el uso de relajantes del músculo esquelético, antidepressivos tricíclicos, benzodiacepinas y anticonvulsivos en TTM.

Palabras clave: TTM, agentes farmacoterapéuticos, tratamiento e intervenciones con farmacoterapia en TTM, eficacia del manejo farmacológico en TTM.

ANTECEDENTES

El TTM es una patología de origen multifactorial, que aglutina a una serie de trastornos relacionados, que afecta a las articulaciones temporomandibulares (ATM), con presencia o no de chasquido articular, a los músculos masticatorios, con aumento mantenido del tono muscular y a las estructuras asociadas, todos los cuales tienen como síntoma común el dolor y/o movimiento mandibular restringido¹.

A pesar de que TTM es una de las alteraciones más comunes en la región maxilofacial², no sólo ha sido infructuoso determinar su etiología, diagnóstico y tratamiento, sino que también, su denominación.

Desde 1934, cuando James Costen³ describe un conjunto de síntomas con relación al oído y ATM, llamado *síndrome de Costen y/o trastornos de la ATM* ha evolucionado en una serie de designaciones como, entre otros, *síndrome de dolor-disfunción miofascial 1969⁴*, *trastorno oclusomandibular 1971⁵*, *trastornos craneomandibulares 1980⁶*, que aparecieron en la medida que se fueron asociando nuevos síntomas, signos y causas etiológicas.

En el síndrome de dolor-disfunción miofascial se consideró preponderante la alteración muscular, en 1971 se estableció como factor desencadenante a las relaciones oclusales disfuncionales y la definición de 1980 entrega una mirada más amplia de la patología y sus causas, señalando su origen multicausal y la necesidad de un tratamiento interdisciplinario.

Lo anterior, se tradujo en múltiples investigaciones con diagnósticos diversos, medidas de resultados variadas, efectos no extrapolables y la implementación de tratamientos ineficaces e incluso controvertidos.

En 1983, la American Dental Association⁷, con el fin de aglutinar conceptos para dar respuesta a las dificultades ya relatadas, define TTM como el término que abarca todas las alteraciones funcionales del sistema masticatorio.

Desde esa fecha el avance fue lento y dificultoso debido, entre otras causas, a la etiopatogenia compleja y síntomas heterogéneos y fluctuantes⁸. Un aporte significativo fue la introducción de los Criterios de Diagnóstico para la investigación de los trastornos temporomandibulares (RDC/TMD) en 1992⁹ y actualizados en 2014¹⁰ (DC/TMD) que ofrecen un sistema estandarizado de exploración, diagnóstico y clasificación de los subtipos más comunes de TTM.

Recién el año 2010 la Commission on Dental Accreditation (CODA), agencia acreditadora de especialidades dentales en Estados Unidos, señala la necesidad de reconocer la formación de postgrado, que ya se había iniciado en varias universidades, y estandarizar los programas educativos del área, con el consiguiente avance para el conocimiento, diagnóstico y abordaje de la patología.

Desde entonces se hacen esfuerzos para usar nomenclatura y sistemas de diagnósticos comunes, lo que se evidencia en las investigaciones posteriores y es fácilmente observable en las búsquedas implementadas en las bases de datos disponibles, sin embargo, sigue siendo una tarea pendiente.

Prevalencia

Como ya señalamos, los signos y síntomas de las diversas alteraciones que integran este trastorno son variados por lo que determinar su prevalencia también ha sido arduo.

Los libros actualmente utilizados^{11,12} como base para la formación en esta área de estudios rotulan que un gran porcentaje de los adultos sufre al menos un síntoma del TTM, el que se estima en un 33% de la población. Mientras que el 7% de las personas tiene indicios de TTM con la gravedad suficiente para buscar tratamiento. La mayor prevalencia se encuentra en mujeres y en el grupo etario entre los 20 y 40 años.

No obstante, hay investigaciones basadas en los criterios diagnósticos DC/TMD y con gran número de población, que indican que el 29,5% de los participantes presentaba TTM asociados a alteraciones musculares, el 7,9% a desplazamientos discales y el 39,1% a otros trastornos articulares. Si bien la prevalencia de signos y síntomas de TTM fue más alta en esta población, la proporción de pacientes que necesitaban tratamiento era menor¹³.

Otro estudio con numerosos individuos, ahora europeos, indica que la mitad de los sujetos (49,9%) tenían uno o más signos clínicos de TTM, pero solo el 2,7 % eran subjetivamente conscientes de los síntomas de dolor en la articulación temporomandibular (ATM)¹⁴.

Ambos resultados, señalan una prevalencia relativa más alta, pero coinciden en que el porcentaje de presencia de signos y síntomas es mucho mayor, que el porcentaje de pacientes que acuden a la clínica.

Una revisión sistemática, con metaanálisis, estimó que la prevalencia de la necesidad de tratamiento para TTM en adultos era del 15,6 % para el modelo de efectos fijos y del 16,2 % para el modelo de efectos aleatorios. Las estimaciones de necesidad, derivadas de los signos clínicos de TTM, fueron más altas que las estimaciones basadas en los síntomas informados por el sujeto y las estimaciones para los sujetos más jóvenes (19 a 45 años) fueron más altas que para los sujetos mayores (46+ años)¹⁵.

Estudios epidemiológicos muestran que tanto en los niños¹⁶ como en los adultos mayores¹⁷ los síntomas no son significativos y tampoco son una preocupación para los clínicos en relación con otras patologías prevalentes en estos grupos etarios.

Igualmente, hay documentos que señalan que estas condiciones de dolor, predominantemente crónicas o fluctuantes presentan una probabilidad moderada (31%) de remisión sin tratamiento¹⁸.

La diferencia de porcentaje entre los individuos que presentan síntomas y los que consultan revela que una gran parte de los pacientes se mantiene con síntomas subclínicos, que no son diagnosticados a tiempo y que aún hoy subsiste la falta de consenso en los métodos diagnósticos de los problemas articulares como desplazamiento discal, artritis o artrosis de ATM¹⁹, lo que alteraría los porcentajes reales de la presencia de este subtipo de TTM.

Por estas dificultades, el comienzo del trastorno es difícil de pesquisar y muchas veces, como la patología lleva tiempo instalada, conseguir resultados efectivos con el tratamiento se dificulta.

Diagnóstico

Para diagnosticar el TTM han existido múltiples indicaciones de historias clínicas y exámenes orales que incluyen la pesquisa de la alteración, sin embargo, con la finalidad de sistematizar el diagnóstico de TTM hoy se cuenta con las Pautas Academia Americana de Dolor Orofacial²⁰ y los Criterios Diagnósticos RDC/TMD, siendo este último el más ampliamente utilizado.

El uso del diagnóstico estandarizado RDC / TMD, ha permitido ir subsanando la ausencia de una taxonomía estandarizada y la escasez de investigaciones metodológicamente homogéneas, cuestión que era criticada, permanente en diferentes estudios²¹.

Hoy ha sido adaptado a más de 20 idiomas y en la búsqueda de literatura realizada, en los últimos 20 años respecto a TTM en adultos, más del 85% de los ensayos utilizó estos criterios para diagnosticar a sus participantes.

Asimismo, se han realizado investigaciones para evaluar la confiabilidad de los criterios, encontrándose que el RDC / TMD demuestra una confiabilidad suficientemente alta para los diagnósticos de TMD más comunes, respaldando su uso en la investigación clínica y en la toma de decisiones clínicas²².

El protocolo de los Criterios Diagnósticos para TTM (RDC / TMD), se organiza en 2 grandes ejes, de ellos el Eje o Axis I abarca el estado clínico del paciente y el Eje II nos da cuenta del estado psicosocial y la discapacidad relacionada con el dolor de acuerdo con el modelo biopsicosocial del dolor crónico.

Los algoritmos de diagnóstico RDC / TMD Axis I TMD fueron revisados en una investigación de aproximadamente 700 pacientes y se recomiendan para el dolor miofascial y el dolor articular como confiables y válidos²³.

Respecto al Eje II, los instrumentos de cribado bioconductual, Depression y Graded Chronic Pain, tienen propiedades psicométricas clínicamente relevantes y aceptables para su confiabilidad, validez y utilidad como instrumentos para identificar pacientes con TTM con altos niveles de angustia, dolor y discapacidad que pueden interferir con la respuesta al tratamiento y el curso de la enfermedad²⁴.

En la tabla 1 se pueden ver los criterios basados en la historia del paciente (Cuestionario de Síntomas DC-TMD) y en el examen clínico (Formato de examen DC-TMD) para clasificar el tipo y subtipo de TTM que presenta el paciente.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos DC/TMD

TRASTORNOS	SUBTIPOS	CRITERIOS DE HISTORIA CLÍNICA (SÍNTOMAS)	CRITERIOS DE EXAMEN (SIGNOS)
DOLOROSOS	Mialgia (ICD-9 729.1)	*Dolor en las estructuras masticatorias. *Dolor modificado con movimiento mandibular, función o parafunción.	*Se confirma la localización del dolor en musculo(s) masticatorio(s). *Dolor familiar en el(los) musculo(s) masticatorio(s) ya

			sea durante la palpación o apertura máxima.	
ARTICULARES	Subtipos de Mialgia	Mialgia Local (ICD-9 729.1)	*Igual a Mialgia Se suma a los criterios de mialgia: *El dolor se mantiene localizado en el área estimulada	
		Dolor Miofascial Extendido (ICD-9 729.1)	*Igual a Mialgia Se suma a los criterios de mialgia: *Dolor propagado (pero no referido) a la palpación.	
		Dolor Miofascial con patrón referido (ICD-9 729.1)	*Igual a Mialgia Se suma a los criterios de mialgia: *Dolor referido con la palpación.	
		Artralgia (ICD-9 524.62)	*Igual a Mialgia Se confirma la localización del dolor en la (s) ATM. *Dolor familiar en la(s) ATM durante la palpación o movimiento mandibular.	
		Cefaleas atribuidas a TTM (ICD-9 339.89) Otros síndromes de Cefalea Especificados o Cefalea (ICD-9 784.0)	*Cefalea de cualquier tipo en la región temporal. *Cefalea es modificada con el movimiento mandibular, función o parafunción.	*Se confirma la localización de la cefalea en el músculo temporal. *Cefalea familiar en el área del músculo temporal ya sea por: palpación o movimiento mandibular.
		Desplazamiento del disco con reducción (ICD 9.524 63)	*Historia reciente de ruidos articulares, o *Ruidos articulares detectados por el paciente durante el examen.	Clic en apertura y cierre, o Ambos clic en apertura o cierre, y Clic en lateralidades o protrusión.
		Desplazamiento del disco con reducción con bloqueo intermitente (ICD 9.524 63)	*Igual que desplazamiento del disco con reducción. *Bloqueo intermitente reciente con limitación de la apertura.	*Igual que desplazamiento del disco con reducción. *Cuando el bloqueo articular es durante el examen se requiere manipulación mandibular para abrir la boca.
	Desplazamiento del disco sin reducción con limitación de la apertura (ICD 9.524 63)	*Bloqueo intermitente reciente con limitación de la apertura. *Limitación de la apertura lo suficientemente severa para interferir con la alimentación.	*Estiramiento pasivo (apertura máxima asistida menor a 40mm)	

Desplazamiento del disco sin reducción sin limitación de la apertura (ICD 9.524 63)	*Bloqueo previo con limitación de la apertura. *Limitación de la apertura lo suficientemente severa para interferir con la alimentación.	*Estiramiento pasivo (apertura máxima asistida igual o mayor a 40mm)
Enfermedad Articular Degenerativa	*Historia reciente de ruidos articulares, o *Ruidos articulares detectados por el paciente durante el examen.	*Crepitación en movimientos mandibulares.
Subluxación	*Bloqueo articular en apertura amplia. *Incapaz de cerrar la boca sin manipulación.	*Cuando el bloqueo articular es durante el examen se requiere manipulación mandibular para cerrar la boca.

Signos y Síntomas de TTM

Los pacientes que padecen TTM, presentan una compleja batería de signos y síntomas. Muy a menudo, inflamación en la ATM y la cápsula circundante o dentro de los músculos de la masticación²⁵. Además de causar dolor muscular local y limitar la función, puede asociarse con disfunción simpática, estresores emocionales, mala alineación postural y trastornos del sueño²⁶.

Para determinar la presencia de TTM en los pacientes es necesario observar sus signos y síntomas, los cuales se pueden agrupar, según su definición en:

- I. Signos y síntomas de trastornos de ATM
- II. Signos y síntomas de trastornos musculares
- III. Signos y síntomas de trastornos de estructuras asociadas

I. Signos y síntomas de trastornos de ATM

Para abordar los síntomas y signos que se pueden presentar en la ATM es necesario recordar su conformación y funcionamiento.

La ATM es una articulación compleja donde se une el hueso mandibular o mandíbula al hueso temporal de la base del cráneo permitiendo 2 clases de movimientos: el de bisagra en el plano sagital y el de desplazamiento en el plano horizontal, lo que la convierte en una articulación ginglimoartrodial.

A pesar de estar formada por 2 huesos, se considera como una articulación compuesta ya que funcionalmente el disco articular, que se interpone en la unión de estos dos huesos, actuaría como un tercer elemento y de ahí su clasificación.

La estructura articular de la mandíbula es el cóndilo²⁷, que es la apófisis posterior de la rama mandibular y presenta, visto desde anterior, dos proyecciones denominadas polo lateral y medial, siendo el más prominente éste último. La superficie articular del cóndilo es muy convexa en sentido anteroposterior, levemente convexa en sentido mediolateral y se ubica en su cara superior.

El cóndilo articula con la porción escamosa del hueso temporal, precisamente con la fosa mandibular o glenoidea cuyo límite posterior es la cisura escamotimpánica y el límite anterior está representado por la eminencia articular.

La eminencia articular es una prominencia ósea convexa que dirige el trayecto del cóndilo cuando la mandíbula va hacia delante y su grado de convexidad es muy variable entre los diferentes individuos.

La forma del disco articular, debido a su ubicación, está definida por la morfología del cóndilo y la fosa glenoidea siendo más grueso en la parte medial que es lugar donde mayor espacio hay entre las superficies articulares. Está conformado por un tejido conjuntivo fibroso y denso carente de vasos sanguíneos e inervación a excepción de la zona periférica que está inervada levemente²⁸.

Asimismo, el disco, por sus diferentes uniones, divide a la articulación en dos cavidades diferentes cubiertas por líquido sinovial. De estas uniones es importante, por su función, señalar al tejido o lámina retrodiscal que une el disco a la lámina timpánica y promueve el desplazamiento posterior del cóndilo.

Los ligamentos de la ATM, al igual que en otras articulaciones, son tejido conjuntivo colágeno cuya función no sólo es unir a las estructuras óseas, sino que acompañarlas en sus movimientos funcionales previniendo los daños al limitar los desplazamientos excesivos para lo cual estabilizan los extremos articulares, guían el movimiento y facilitan la información propioceptiva enviando información, a través de las terminaciones nerviosas, al sistema nervioso central.

En la ATM se describen tres ligamentos de soporte: ligamentos colaterales, ligamento capsular, ligamento temporomandibular y dos accesorios: ligamento esfenomandibular y ligamento estilomandibular.

Desde el punto de vista biomecánico, el funcionamiento de la ATM es complejo porque tenemos un hueso único, la mandíbula, que forma 2 articulaciones, las que pueden actuar en forma simultánea, pero, también, de manera única. Por otra parte, la división en dos cavidades crea dos sistemas diferentes de función: la cavidad superior encargada de los movimientos de rotación de la ATM y la inferior de los movimientos de traslación¹¹.

En esta función, la actividad muscular es decisiva y cualquier alteración en ella inevitablemente, producirá repercusiones en la ATM donde comenzarán a aparecer signos disfuncionales.

Entre los diversos trastornos que afectan a la ATM, según los criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD), se distinguen dos grandes grupos: los trastornos dolorosos como la artralgia y los trastornos no dolorosos donde encontramos los trastornos intraarticulares, enfermedad articular degenerativa y subluxación.

a. Trastornos dolorosos: Artralgia

La artralgia es un dolor de origen articular, sin embargo, las superficies articulares carecen de inervación y sólo hay presencia de nociceptores en los tejidos blandos circundantes, por lo que, generalmente, la artralgia está provocada por procesos inflamatorios en uno o varios tejidos que pertenecen a la estructura articular y pueden ser consecuencia de lesiones como traumatismos, función excesiva o parafunciones.

Su principal diferencia con las alteraciones intraarticulares es la presencia de dolor el cual se ve aumentado con los movimientos mandibulares y se provoca con la palpación de la ATM.

Entre estas patologías, encontramos a la sinovitis, capsulitis y retrodiscitis, que son la inflamación del tejido sinovial que recubre las superficies articulares, del ligamento capsular y tejidos retrodiscales, respectivamente.

Los diferentes grupos, son difíciles de distinguir en la clínica ya que sus síntomas y signos son similares, por lo que es importante la anamnesis sea detallada y tener en cuenta, el origen inflamatorio común, para su abordaje.

b. Trastornos no dolorosos: intraarticulares, enfermedad articular degenerativa y subluxación.

En los trastornos intraarticulares la relación entre cóndilo y disco articular se ve alterada. El lugar que ocupa el disco articular, tanto en reposo como en el movimiento funcional de la mandíbula, se debe a su forma y a la presión interarticular que es producida por los músculos masticatorios sobre la parte media del disco impidiendo su desplazamiento, lo que es reforzado por la función de los ligamentos.

Si la morfología del disco se modifica o los ligamentos están elongados, disminuyendo su funcionalidad, el disco se desliza por la superficie del cóndilo lo que se conoce como **desplazamiento discal**. Esta modificación es apenas percibida por los pacientes y generalmente no provoca dolor, el cual puede aparecer, ocasionalmente, durante la masticación.

No obstante, la función está comprometida, en el deslizamiento del cóndilo fuera de la fosa glenoidea o viceversa, el disco se fija o adhiere momentáneamente para luego reubicarse en posición normal. Este reposicionamiento es un movimiento brusco que en muchas ocasiones va acompañado de un chasquido. Una vez producido el *clic*, el disco articular se queda en su ubicación.

Si la alteración del disco, que involucra el adelgazamiento de su borde posterior, no sólo se hace crónica, sino que, además, aumenta el desplazamiento del disco hacia medial y anterior, principalmente, por la acción del músculo pterigoideo lateral, se puede producir un *doble clic*, el primero se escuchara en algún grado del movimiento de apertura y cierre, en cambio, el segundo, por lo general, muy cerca del cierre o intercuspidación del paciente.

El desplazamiento del disco y su reposición en una relación normal con el cóndilo es lo que se denomina **desplazamiento del disco con reducción**.

A mayor desplazamiento del disco, mayor será el alargamiento de los ligamentos discales y la pérdida de elasticidad de la lámina retrodiscal. Esto puede ocasionar que el disco salga

completamente de su posición habitual para ocupar el espacio posterior de la articulación, colapsándolo y la mandíbula queda bloqueada.

Algunos pacientes que se enfrentan a esta situación la resuelven con algunos movimientos laterales que ubican nuevamente al cóndilo en el borde posterior del disco, lo que se llama **desplazamiento del disco con bloqueo intermitente**, el cual será o no doloroso dependiendo de la intensidad, duración del bloqueo y de la integridad de las estructuras anatómicas involucradas.

Cuando el bloqueo es de reciente aparición, el dolor relatado es más bien agudo y se puede relacionar con la distensión excesiva de los ligamentos discales, por el contrario, cuando estos episodios se hacen frecuentes y de mayor data, el dolor se vuelve crónico y se asocia a los tejidos retrodiscales, ya que los ligamentos van perdiendo su inervación.

En la patología designada como **desplazamiento del disco sin reducción con limitación de la apertura**, el paciente no puede volver reposicionar el disco en su lugar habitual y la apertura bucal máxima se ve disminuida, alcanzando sólo entre 25 a 30mm de distancia interincisal. Cuando el individuo realiza movimientos de apertura y cierre, por lo general, la mandíbula se desvía hacia el lado afectado, que habitualmente es sólo uno.

En movimientos de lateralidad la mandíbula se desplaza normalmente hacia el lado afectado, pero hacia la ATM sin patología existe restricción en el desplazamiento. El paciente recuerda el momento en que ocurrió el bloqueo y distingue con claridad la ATM involucrada. Por lo general, los pacientes no sienten dolor a menos que se intenten hacer movimientos más allá de las restricciones²⁹.

También encontramos como diagnóstico el **desplazamiento del disco sin reducción sin limitación de la apertura**, de similares características al anterior, pero al examen clínico el paciente tiene una apertura bucal máxima mayor a 40mm incluyendo la sobremordida vertical.

En resumen, los trastornos intraarticulares de la ATM, en general, presentan mayor cantidad de signos que de síntomas, siendo más preponderante las alteraciones funcionales que el dolor, el cual suele ser esporádico, momentáneo y asociado a los movimientos funcionales de la ATM.

Las **enfermedades articulares degenerativas** de la ATM son un conjunto de patologías que pueden abarcar a una o más estructuras de la articulación, las cuales se alteran morfológica y funcionalmente producto de carga excesiva o perforación.

A diferencia del grupo anterior, el signo más frecuente de ese trastorno es la *crepitación* que es un conjunto de ruidos articulares ásperos a diferencia del chasquido que es un ruido articular de un clic o doble clic y a menudo produce dolor en el movimiento mandibular.

Entre ellas encontramos a la osteoartritis de la ATM o artropatía degenerativa, que se caracteriza por la destrucción ósea de las superficies articulares. Esta alteración comienza con la pérdida de la cortical, avanza con erosión ósea y finalmente cambia la forma de las superficies articulares.

En estados avanzados de la patología, estas características pueden ser detectadas por imágenes radiológicas. Por lo que se recomienda el uso de tomografía computarizada³⁰ para diagnosticar más tempranamente a los individuos que la padecen.

Existen estudios que establecen que la causa de la degeneración progresiva de las estructuras sería una respuesta a la excesiva carga de la articulación³¹, posiblemente, asociado a la luxación de la ATM o perforación del disco. Cuando esto acontece, la articulación entre cóndilo y fosa glenoidea ocurre sin intermediarios acelerando el proceso destructivo de las superficies óseas, generando dolor en cualquier movimiento, por lo que la función se ve limitada en extremo.

Haciendo una síntesis de la enfermedad articular degenerativa, ésta se caracteriza por presentar ruidos articulares, crepitación, detectados por el paciente y en el examen clínico. Es difícil de pesquisar con exámenes radiográficos en etapas tempranas y provoca alteraciones óseas irreversibles, por lo cual se debe hacer un esfuerzo adicional en el diagnóstico oportuno de la patología y la elección del tratamiento adecuado.

La **subluxación**, según los criterios DC/TMD, conocida según otros autores como luxación o bloqueo abierto¹¹, se caracteriza por que la mandíbula se bloquea en un movimiento de apertura amplio y el paciente no es capaz de cerrar la boca. El cóndilo queda atrapado por delante de la cresta de la eminencia articular y el disco articular puede quedar en una posición avanzada³² o atrapado por detrás del cóndilo³³, según diferentes autores.

El paciente al tratar de cerrar la boca provoca un aumento de la actividad de los músculos elevadores, lo que tiene el efecto contrario, pues colapsa el espacio retrodiscal. Al examen clínico, muchas veces, es necesario que el profesional realice una maniobra de manipulación mandibular para cerrar la boca.

Si bien la subluxación puede ocurrir en ATM sanas presionadas a un movimiento más amplio que el límite de apertura bucal, lo más común es que ocurra en pacientes que han sufrido las diferentes etapas del desplazamiento del disco articular, lo que elonga los ligamentos más allá de lo normal y trae las consecuencias ya descritas.

II. Signos y síntomas de trastornos musculares.

El síntoma más frecuente de las alteraciones de los músculos masticatorios es el dolor, cuya intensidad transita desde una leve molestia o sensibilidad al tacto hasta niveles extremos que interrumpen la función alterando las actividades cotidianas de la vida de los pacientes.

Los músculos principales que se pueden ver afectados y que participan en el proceso masticatorio son 4 pares: masetero, temporal, pterigoideo medial y pterigoideo lateral.

El músculo masetero es de forma rectangular, se inserta superiormente en el arco cigomático del hueso temporal y desde ahí sus fibras se dirigen hacia abajo y posterior hasta el borde inferior de la rama de la mandíbula por su cara lateral. Esta inserción final incluye al ángulo mandibular por posterior y, anteriormente, se inserta en la región del segundo molar inferior.

El masetero participa activamente en la masticación siendo un músculo elevador de la mandíbula. Además, facilita la protrusión y cuando se cortan los alimentos estando los dientes en posición bis a bis, estabiliza el cóndilo contra la eminencia articular.

El músculo temporal tiene forma de abanico, se origina en la parte lateral del cráneo desde la fosa temporal y desde ahí se dirige hacia anterior y abajo, formando un tendón que se inserta en la apófisis coronoides de la mandíbula y en el borde anterior de la rama.

El músculo temporal según la dirección de sus fibras se puede dividir en 3 porciones que funcionan con algunas diferencias, la porción anterior al contraerse eleva la mandíbula verticalmente, la porción media y posterior provocan la elevación y retracción mandibular. En conjunto, el músculo coordina el cierre de la apertura bucal.

El músculo pterigoideo medial se inserta en la cara lateral de la lámina medial de la apófisis pterigoides, sus fibras se dirigen hacia abajo, hacia posterior y lateral para insertarse, en conjunto con el masetero, en el ángulo de la mandíbula. Participa en la elevación y protrusión mandibular.

El músculo pterigoideo lateral se divide, según sus vientres y función, en pterigoideo lateral inferior y pterigoideo lateral superior.

El pterigoideo lateral inferior se inserta superiormente en la cara lateral de la lámina lateral de la apófisis pterigoides y desde aquí sus fibras se dirigen hacia posterior, arriba y lateral para terminar en el cuello del cóndilo. La contracción bilateral permite la protrusión de la mandíbula, mientras que la contracción unilateral provoca un movimiento lateral de la mandíbula hacia el lado contrario. Actúa, en conjunto con depresores mandibulares (músculos digástricos), para hacer descender la mandíbula.

El pterigoideo lateral superior, nace en la superficie infratemporal del ala mayor del esfenoides, para dirigirse hacia posterior y lateral insertándose finalmente en la cápsula articular, disco articular y cuello del cóndilo, participando en la elevación mandibular. Tiene especial interés en el desplazamiento del disco articular ya descrito.

Al igual que clasificamos las alteraciones de la ATM, usaremos los criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD) para referirnos a los trastornos musculares dentro del TTM. En base a esta clasificación, todos ellos se encuentran entre los trastornos dolorosos y se dividen en dos grupos de patologías: mialgias y subtipos de mialgia. Entre éstos últimos, encontramos mialgia local, dolor miofascial y dolor miofascial referido.

a. Mialgia

La *mialgia* es dolor muscular definido como un dolor sordo, apremiante que difiere mucho del dolor cutáneo y visceral y es más difícil de tolerar, lo que conduce a una calidad de vida significativamente reducida³⁴.

En TTM el paciente relata dolor en los músculos masticatorios, el cual se ve modificado con el movimiento funcional o parafuncional de la mandíbula. En el examen clínico hay dolor en la palpación o en la apertura bucal.

Generalmente, la mialgia se debe a una disfunción primaria del músculo, esta alteración provoca un aumento de la actividad muscular que causa fatiga o tensión y desencadena una fijación muscular protectora³⁵ o cocontracción que busca disminuir la carga en los músculos afectados a

expensas de otro grupo muscular, que mantenida en el tiempo es causal de mialgia en esos músculos.

Un estudio reciente muestra que en mujeres con TTM miogénico, los músculos elevadores de la mandíbula tenían una mayor carga de trabajo muscular durante las tareas funcionales (cerrar, masticar) que los controles sanos, lo que puede predisponer a una mayor lesión tisular³⁶.

Si lo que desencadena la mialgia se resuelve, se recupera la función y el estado normal de los músculos involucrados, los que primariamente se afectaron, así como los que se activaron para proteger a los primeros.

Estudios que han reducido la actividad de los músculos masticadores, eliminando interferencias oclusales, han encontrado disminución de los síntomas dolorosos en los pacientes con TTM³⁷.

Por el contrario, sino se soluciona, avanza a un dolor con sensibilización central e incluso hay estudios que han encontrado cambios en la morfología del músculo temporal, detectados en imágenes tomadas tanto en reposo como en contracción voluntaria máxima, que muestran un grosor disminuido de este músculo al comparar pacientes con TTM de origen muscular y pacientes sanos³⁸.

b. Subtipos de Mialgia: mialgia local, dolor miofascial y dolor miofascial referido.

Se denomina **mialgia local** al trastorno doloroso miogénico no inflamatorio, que provoca dolor agudo en los pacientes, el cual se ve aumentado con los movimientos mandibulares, al igual que en la mialgia.

La diferencia diagnóstica radica en que el dolor provocado por la palpación se mantiene más allá del estímulo, sin propagarse ni referirse a otras estructuras o áreas. También, hay frecuentemente, disfunción estructural acompañada de debilidad muscular.

Además, la mialgia local es una causa de dolor profundo, lo que puede desencadenar una cocontracción o fijación muscular, como mecanismo de protección, que aumente la mialgia local en un círculo vicioso que se perpetúa.

Cuando la mialgia local no se resuelve adecuadamente y se mantiene en el tiempo provoca un dolor profundo y constante que altera la respuesta del sistema nervioso central que como medida preventiva causa mayor contracción muscular profundizando el problema, en esta fase encontramos al **dolor miofascial extendido**.

En el examen clínico presenta similares síntomas y signos a los descritos para la mialgia local, sin embargo, cuando se realiza la palpación de los músculos masticatorios el dolor causado no sólo se mantiene, sino que se propaga por las zonas circundantes.

El dolor miofascial se extiende mediante la afectación de unidades funcionales musculares, músculos que trabajan juntos ya sea como agonistas o como antagonistas. Un punto doloroso restringe la amplitud de movilidad relativa a un músculo determinado y lo debilita. La compensación

por esta alteración funcional del músculo sobrecarga a otros músculos de la misma unidad funcional y puede avanzar a comprometer mayor número de áreas musculares³⁹.

El **dolor miofascial referido o con patrón referido** presenta características análogas al dolor miofascial, pero el dolor causado por la palpación se mantiene, se irradia y se refiere a otras estructuras anatómicas. Además, puede existir torpeza e incoordinación al realizar el movimiento.

En el origen de este síndrome, se suma a la disfunción primaria del músculo, y a la sensibilización central la extensión segmentaria dentro de la médula lo que sería una de las causas fenómeno del dolor referido⁴⁰.

En conclusión, los trastornos musculares presentan dolor agudo o crónico, periférico o central dependiendo de la subcategoría y requieren un diagnóstico preciso para poder resolverlos. Además, muchos pacientes que los sufren pueden presentar numerosas patologías comórbidas que perpetúan o agravan su dolor muscular³⁹.

III. Signos y síntomas de trastornos de estructuras asociadas.

Entre las alteraciones de las estructuras asociadas al sistema masticatorio, lo más prevalente es encontrar cefaleas asociadas a TMD⁴¹ que según los criterios DC/TMD se encuentran entre los trastornos dolorosos. Sin embargo, no es fácil distinguir el origen del dolor de cabeza.

Según la International Headache Society (IHS) los dolores de cabeza se pueden clasificar⁴² en primarios y secundarios. Serán primarios aquellos donde el dolor de cabeza sea el trastorno en sí mismo y secundarios, aquellas cefaleas, que son causadas por otra alteración.

Esta clasificación distingue tres tipos de cefaleas primarias: migraña, cefalea tensional y cefalea autonómica del trigémino y, dentro de las secundarias, IHS reconoce un tipo de dolor de cabeza por TTM.

Por lo anterior, se debe diferenciar el tipo de cefalea que manifiesta el paciente y derivar o tratar cuando corresponda. Si es una cefalea secundaria a TTM, el dolor referido se puede encontrar en la zona del músculo temporal a la palpación y el paciente relatará que su dolor de cabeza abarca esa zona. El tratamiento efectivo sobre TTM producirá la ausencia total y/o parcial del dolor de cabeza, que deber ser tratado como síntoma y no como causa.

Si bien la migraña o cefalea neurovascular es una cefalea de tipo primaria, que presenta signos y síntomas muy diferentes a TTM, sin embargo, se caracteriza porque tiene una serie de factores que desencadenan la aparición del dolor y entre ellos puede encontrarse el TTM. Por lo que el tratamiento efectivo sobre TTM también puede reducir el número de episodios de migraña.

Hay varios estudios que relacionan el TTM, de origen en la patología muscular, con el dolor de cabeza^{43,44}, la investigación de Graff-Radford no sólo refuerza esta correspondencia, sino que sostiene que el TMD provoca o exagera el dolor de cabeza debido a una superposición de inervaciones con el nervio trigémino⁴⁵.

Se cree que las áreas de los núcleos trigeminales para las sensaciones propioceptivas, mecanorreceptoras y nociceptivas en la médula espinal están muy próximos⁴⁶ y, además, se han

identificado interneuronas que, a través de, mecanismos complejos, como la plasticidad homo y heterosináptica, la sensibilización y la modulación pueden eventualmente desencadenar una superposición de la inervación espinal de áreas propioceptivas musculares a áreas de dolor⁴⁷.

Esto puede explicar la aparición y perpetuación de la cefalea en pacientes cuyo sistema estomatognático se altera en cualquier forma⁴¹.

Síntoma Principal: Dolor

Al describir los signos y síntomas que se pueden encontrar en los TTM observamos que son de distinto tipo, variado origen y similar presentación clínica, sin embargo, es el dolor el síntoma que moviliza hacia la consulta⁴⁸. En un reciente estudio se estima que la prevalencia de pacientes que acuden a clínicas médicas debido al dolor varía entre el 30 y el 93%⁴⁹.

Respecto al dolor en TTM hay que considerar no sólo el tipo, duración o intensidad, sino que el dolor orofacial afecta funciones primordiales del paciente como es la alimentación habitual, la capacidad de interactuar con otros, a través del habla o expresión de emociones, lo que aumenta la valoración negativa que el individuo realiza sobre su problema¹¹.

El proceso del dolor orofacial comienza con la activación de los nociceptores en los músculos masticatorios, tejidos blandos de la ATM y/o estructuras adyacentes y vía neuronas aferentes se dirigen a la corteza para su procesamiento⁵⁰. Sin embargo, en esta vía ascendente pueden sufrir una modulación con efecto excitador o inhibitorio, que aumenta o disminuye respectivamente, el estímulo doloroso.

Entre los mecanismos moduladores existentes el sistema inhibitorio descendente es uno de los más importantes. Este sistema puede modificar la información del dolor, que llega a la asta posterior de la médula, en casi todas las sinapsis rumbo a la corteza, para que no sea percibida como dolor o disminuir su intensidad. Posee un efecto es analgésico y para funcionar, entre otros mecanismos, utiliza neurotransmisores, siendo uno de los preponderantes la serotonina⁵¹.

También existe una modulación psicológica de los estímulos, que aún no se comprende cabalmente, se sabe que el aumento en los niveles de estrés emocional puede estar fuertemente correlacionado con el aumento de los niveles de dolor⁵².

Como podemos observar el dolor no es una relación directamente proporcional al estímulo doloroso o injuria, además, por ser un síntoma, tendremos acceso a lo que el paciente percibe y capaz de expresar de él. Se debe tomar el tiempo y la dedicación necesaria para recolectar información que nos oriente en el diagnóstico y posterior tratamiento para tener éxito.

Sobre el tipo de dolor según su ubicación y origen, podremos encontrar el dolor primario donde el origen y la ubicación del dolor es la misma, por ejemplo, una artralgia de la ATM instalada recientemente. Tratamos el lugar del dolor y resolvemos su origen. Sin embargo, cuando el dolor es secundario o heterotópico, representa un desafío ya que la zona designada como dolorosa no es el origen lo que suele llevar a diagnósticos y abordajes equívocos⁵³.

Los dolores heterotópicos más frecuentes son de tres tipos: el dolor central, el proyectado y el referido.

El dolor central tiene su origen en el SNC pudiendo ser causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso⁵⁴.

El dolor proyectado se ubicará en varias de las zonas periféricas que inerva el tronco nervioso expuesto al estímulo nociceptivo⁵⁵.

El dolor referido no sólo involucra a otras ramas del mismo nervio, sino que puede abarcar zonas con otras inervaciones. Este dolor se ve mediado por el efecto excitador central⁵⁶ cuyo accionar se puede explicar, por una parte, por un estímulo nociceptivo de larga duración que provoca la liberación prolongada de neurotransmisores desde la primera neurona aferente cuya acumulación estimula a otra interneurona adyacente y la corteza lo descifra como dos ubicaciones diferentes.

Por otra parte, la convergencia de varias neuronas aferentes que realizan sinapsis con sólo una interneurona dificulta la detección precisa del origen por parte de la corteza. En condiciones de normalidad esta lectura se realiza sin inconvenientes, pero frente a un dolor profundo y continuo las posibilidades de error aumentan y el dolor referido se hace presente.

A modo de evidencia de lo anteriormente descrito, en estudios con resonancia magnética utilizadas en pacientes con TMD, mostraron activaciones cerebrales alteradas en respuesta a estímulos, tanto inocuos como dolorosos, en comparación con los controles sanos⁴⁸.

Como recapitulación, el tratamiento del dolor es complejo, más aún, cuando se hace crónico y no es proporcional a la cantidad de impulso nociceptivo periférico entrante debido a una lesión o inflamación en el área percibida como dolorosa, pudiendo ser generado, exacerbado y/o mantenido por mecanismos del sistema nervioso central⁵⁷.

El dolor primario agudo debe ser tratado a tiempo evitándose su transformación en un problema crónico que provoque la modulación central complicando su tratamiento.

Factores etiológicos

La etiología de los TTM ha sido muy discutida, ya que la mayoría de los pacientes que consultan tienen prevalencia de enfermedades concomitantes, hábitos parafuncionales, depresión, ansiedad, por nombrar algunos de los elementos de un cuadro complejo de dilucidar.

Hoy se asume que la etiología del TTM es multifactorial e incluye desencadenantes biológicos, ambientales, sociales, emocionales y cognitivos multifactorial⁵⁸. Es relevante enfatizar que un solo factor no causa TTM y su presencia resulta de la interacción de los factores de riesgo⁵⁹.

Además, los factores etiológicos pueden dividirse en aquellos que predisponen, inician y perpetúan una condición específica⁶⁰.

Un estudio OPERA reciente⁶¹ ha confirmado algunos de los factores de riesgo investigados como el trauma, la parafunción y los factores psicosociales, pero el estudio también apunta a nuevos

hallazgos, incluidos los factores biológicos, el papel de la función de los opioides endógenos y las diferencias en los genotipos. Describiremos en mayor detalle algunos de ellos:

a. Factores oclusales

Uno de los factores más controvertidos, desde que se definió *el Síndrome de Costen* ha sido el papel de la oclusión en la generación de TTM, entre otras razones, porque es un área pilar de la salud oral, ya que sólo las relaciones oclusales estables y normales aseguran una función satisfactoria del sistema masticatorio.

Además, no basta con investigar las relaciones oclusales en posición estática, sino que, es necesario incluir la valoración de la oclusión en los múltiples movimientos y relaciones que desarrollan mientras estos se ejecutan.

Según algunos autores, la modificación del tono muscular que muestran algunos pacientes con TTM, estaría fuertemente correlacionada con la presencia de interferencias oclusales y tiempo de disclusión aumentado^{62,63}. En estos individuos, se ha observado que no sólo el tono, sino que la fisonomía del músculo temporal se ve alterada con grosor disminuido tanto en reposo como en contracción³⁸.

Asimismo, como los músculos masticadores están sobre exigidos, los pacientes que desarrollan TTM muestran un aumento en la intensidad del dolor después del ejercicio de masticación⁶⁴.

En cuanto a las interferencias oclusales, estudios experimentales en ratas sugieren que la interferencia oclusal está directamente relacionada con el dolor muscular masticatorio, y que los mecanismos centrales de sensibilización están involucrados en el mantenimiento de la hiperalgesia mecánica inducida por la interferencia oclusal⁶⁵.

Conjuntamente, las interferencias oclusales inducidas experimentalmente a diferentes grupos de individuos mostraron un aumento significativo en los signos y síntomas reportados por sujetos con antecedentes de TTM en comparación a los pacientes sin TTM⁶⁶.

Otro estudio muestra que las interferencias en el lado de balance en los desplazamientos mandibulares producen una gran carga de compresión en el lado de trabajo⁶⁷. Convirtiéndose en uno de los factores causantes del dolor miofascial y desgaste anormal de las estructuras dentarias, lo que se transforma en un desafío clínico ya que la práctica odontológica puede desencadenar, perpetuar o profundizar este problema⁶⁸.

También, hay antecedentes que señalan que la eliminación sistemática de las interferencias oclusales redujo significativamente la incidencia de solicitudes de tratamiento de síntomas en la cabeza y la región cervicobraquial⁶⁹.

En relación con el tiempo de disclusión, en los movimientos mandibulares de lateralidad y protrusión los valores medios del tiempo disclusión estarían aumentados en pacientes con TTM en comparación a los pacientes sin la patología⁷⁰.

Tanto las interferencias oclusales como el tiempo de disclusión aumentado, provocan el contacto oclusal prolongado de los molares, lo que comprimiría el ligamento periodontal estimulando los mecanorreceptores que al hacer sinapsis en el núcleo motor trigeminal incitarían a la musculatura masticatoria a contraerse por sobre su línea base⁷¹. Esto sería el comienzo del TTM.

Por otra parte, hay estudios donde la introducción de interferencia oclusal experimental no varió la actividad EMG del masetero⁷², ni influyó significativamente en los umbrales de dolor a la presión de estos músculos en individuos sanos⁷³, ni fue un factor causal de TTM⁷⁴ sino más bien una consecuencia⁷⁵.

No obstante, otros autores señalan que dichos resultados, se pueden deber a la capacidad de adaptación de las estructuras del sistema estomatognático⁷⁶ y que las interferencias oclusales inducidas si mostraron un aumento significativo en los signos clínicos y síntomas reportados en sujetos con antecedentes de TTM en comparación a los pacientes sin la patología⁷⁷.

Si bien, hasta la fecha no hay acuerdo sobre el valor de la oclusión en la etiología del TTM, sin duda, es un factor importante que debe tratarse como un desencadenante no exclusivo de la patología y debe ser evaluado en cada paciente para ser descartado o abordado en su tratamiento.

b. Factores psicológicos

Como describimos en el proceso del dolor la percepción de éste es modulada por factores psicológicos entre otros. Además, el dolor irrumpe en la vida del paciente dificultando actividades diarias y primordiales lo que afectaría su emocionalidad y ésta influiría negativamente sobre el dolor, lo que se traduce en un círculo poco virtuoso.

Hay investigaciones que señalan que, aunque las alteraciones psicológicas parecen, en su mayor parte, una consecuencia de un dolor facial intenso e incesante, puede haber individuos para quienes, estas alteraciones, son un factor predisponente⁷⁸.

Los estudios también reconocen que los factores psicológicos actuarían como variables importantes en el mantenimiento del dolor orofacial crónico⁷⁹

Por otra parte, diferentes ensayos han indicado que los pacientes con TTM, independiente del subgrupo al que han sido asociados (alteraciones musculares y/o alteraciones de la ATM) muestran un aumento de la somatización, el estrés, la ansiedad y la depresión en relación con los individuos sanos^{80,81}.

Las investigaciones también señalan que la intensidad del dolor fue mayor en las mujeres que en los hombres y mayor en los pacientes discapacitados que en los que trabajaban. También se observaron puntuaciones que indicaban estrés elevado y depresión en pacientes discapacitados⁸².

Igualmente, se encontró una relación constante entre la ansiedad, las quejas somáticas generales y el dolor relacionado con los TTM⁸³ los que podrían actuar como hallazgos predictores del trastorno.

En un reciente estudio de casos y controles⁸⁴ se investigó la presencia de diferentes números y tipos de síntomas del TTM y su asociación con la angustia psicológica y/o su impacto en la calidad

de vida relacionada con la salud oral (OHRQoL)⁸⁵, encontrando que los pacientes con más y todos los tipos de síntomas de TTM relacionados con el dolor a menudo tienen niveles más altos de angustia psicológica y mayores deficiencias en la calidad de vida relacionada con la salud oral en los dominios psicológicos. El estado mental de estos pacientes debe revisarse como parte del manejo integral de TTM.

c. Traumatismo

Existen estudios que correlacionan fuertemente a los traumas extrínsecos como los craneales y/o cervicales con alteraciones del sistema masticatorio que terminan en TTM^{86,87}, teniendo mayor implicancia en las alteraciones intracapsulares o de ATM que en las alteraciones musculares⁸⁸.

Los traumas en general se pueden clasificar en macrotraumas que se refieren a fuerzas abruptas de corta duración que provocan alteraciones en la estructura y los microtraumas que, por el contrario, son prolongadas en el tiempo y de baja intensidad como el bruxismo⁸⁹.

Una RS⁹⁰ cuyo propósito fue describir la prevalencia del traumatismo por latigazo cervical en pacientes con TTM y describir los signos y síntomas clínicos en TTM/latigazo cervical comórbidos en comparación con los TTM localizados en la región facial concluyó que la prevalencia de traumatismo por latigazo cervical es mayor en pacientes con TTM que en controles sanos.

Además, los pacientes con TMD/latigazo cervical comórbidos presentan más dolor y una disfunción mandibular más grave en comparación con los pacientes con TMD sin antecedentes de traumatismo de cabeza y cuello. Estos resultados sugieren que el traumatismo por latigazo cervical podría ser un factor iniciador y/o agravante, así como una condición comórbida para TTM.

Otro estudio⁹¹ que relaciona trauma y aparición de TTM señala que la función del cuello es una parte integral del comportamiento natural de la mandíbula por lo que las lesiones en él pueden afectar el funcionamiento mandibular.

Los resultados obtenidos sugieren que las redes neuronales que controlan los movimientos mandibulares, de cabeza y cuello son concomitantes y poseen comandos centrales en común. Estas redes se extienden caudalmente en el tronco encefálico e involucran segmentos de la columna cervical y permiten la sinergia de los músculos involucrados en las acciones complejas de la masticación, deglución y habla entre otras.

Es fácil comprender la relación estrecha entre los traumas sufridos por el sistema estomatognático, en cualquiera de sus clasificaciones, y el inicio, desarrollo o mantenimiento del TMD.

d. Hábitos parafuncionales

Se entenderá como hábito cualquier actividad adquirida mediante la experiencia que se repite hasta que su ejecución se realiza automáticamente por lo que hay poco control voluntario sobre ellos. Los hábitos serán fisiológicos cuando cumplan una determinada función, como por

ejemplo los orales que son la masticación, fonoarticulación y la deglución, en cambio serán parafuncionales cuando no cumplen ninguna función.

Los hábitos orales parafuncionales son la onicofagia, la succión digital o labial, la respiración bucal y el apretar y/o rechinar los dientes, entre otros. Todos ellos suponen una carga muscular y articular que no es requerida, pero que el paciente los sigue realizando pues, aunque se ejecuten de día tiene poca consciencia de ello, cuestión a considerar en el examen clínico ya que muchos no lo refieren.

De todos los hábitos orales parafuncionales el bruxismo es el que mayor atención en el área odontológica ha detentado por el daño que causa y el difícil manejo que tiene como patología.

Por mucho tiempo, el bruxismo se consideró como un trastorno del sueño caracterizado por rechinar y apretar los dientes que puede estar relacionado con lesiones dentales irreversibles. Sin embargo, en un reciente consenso internacional⁹² se concluye que, en personas sin problemas de salud, el bruxismo no debe ser considerado un trastorno, sino más bien un comportamiento muscular que puede tener diferentes etiologías y que puede ser inofensivo, nocivo o incluso protector con respecto al estado de salud^{93,94}, no siendo estas dos últimas exclusivas^{92,95}.

Además, el documento de consenso enfatiza que el bruxismo es un comportamiento o actividad, no claramente un *hábito* y no claramente una *anomalía*⁹³. En ciertos individuos, el bruxismo puede tener derivaciones positivas al tratarse, por ejemplo, de la fase final de los despertares respiratorios, para prevenir el colapso o restaurar la permeabilidad de la vía aérea superior mientras duerme^{92,96} o al reducir el riesgo de desgaste químico perjudicial de los dientes aumentando la salivación en caso de reflujo gastroesofágico^{92,97}.

Asimismo, el bruxismo queda dividido según el fenotipo circadiano⁹⁸ en bruxismo del sueño y en bruxismo de vigilia. El primero de ellos es una actividad de los músculos masticatorios durante el sueño que se caracteriza como rítmica o fásica y como no rítmica o tónica^{99,100}. El bruxismo de vigilia es una actividad de los músculos masticatorios durante la vigilia que se caracteriza por el contacto repetitivo o sostenido de los dientes y/o por el refuerzo o empuje de la mandíbula sin que exista contacto dentario. y no es un trastorno del movimiento^{93,99}.

Es una condición prevalente que se presenta en hasta el 31% de los adultos¹⁰¹. No hay acuerdo sobre los factores que determinan su aparición, siendo una de las hipótesis más ampliamente aceptadas, que los movimientos mandibulares rítmicos anormales, detectados durante la actividad del bruxismo, son causados por el sistema nervioso central y autónomo¹⁰².

En el bruxismo primario o idiopático hay evidencia creciente que sugiere una etiología multifactorial donde una combinación de varios factores psicosociales, fisiológicos/biológicos y exógenos intervendrían. En cambio, en el bruxismo secundario son los componentes exógenos los que tienen una mayor preponderancia, como el consumo de alcohol, cafeína, tabaquismo y algunas drogas (por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) pueden tener una influencia activadora^{93,97}.

En su tratamiento se han utilizado férulas oclusales, ajuste oclusal y farmacoterapia con relativo éxito y sin pruebas concluyentes en el ámbito de la investigación¹⁰¹. No obstante, con estas

nuevas definiciones , hoy hay que considerar 3 principios importantes al abordar el tratamiento de los pacientes con bruxismo:

- El bruxismo puede ser una conducta que no necesite tratamiento.
- Se debe tratar cuando hay presencia de consecuencias clínicas negativas.
- El bruxismo es siempre un signo de una o más condiciones subyacentes. Por lo tanto, a menos que se identifique la causa específica, el tratamiento se orienta al manejo de las consecuencias.

La relación del bruxismo con TTM ha sido muy evaluada, mostrando una asociación positiva con el dolor por TMD, de mayor o menor grado dependiendo de los métodos usados para el diagnóstico de la patología¹⁰³.

Además, un estudio observacional prospectivo de 2 años indicó que el bruxismo autoinformado estaba relacionado con la incidencia y persistencia de signos y síntomas de alteraciones de la ATM en mayor medida que con alteración muscular en TTM¹⁰⁴.

Independiente de si el bruxismo actúa como factor que predispone, desencadena o perpetúa el TTM en los pacientes debe abordarse en conjunto para tener resultados favorables.

A pesar de que los investigadores y clínicos han realizado grandes esfuerzos para identificar, aislar y comprobar la influencia de los factores etiológicos en TTM, en la práctica clínica no es infrecuente encontrar pacientes que teniendo los factores antes detallados no desarrollen la enfermedad, esto se debería a la capacidad adaptativa¹⁰⁵ del paciente, que si bien es percibida en todos los ámbitos de la salud es difícil de cuantificar y explicar.

Esta adaptación es la respuesta protectora del individuo al medio, la cual, probablemente dependerá del huésped y su entorno.

Factores genéticos, biológicos, enfermedades sistémicas, edad, entre otros, influirían en esta capacidad. Un reciente estudio describió el fenómeno de la adaptación encontrando que aquellos pacientes con mejor adaptación tenían menos probabilidades de desarrollar TTM a pesar de la existencia de factores causantes¹⁰⁶.

Al igual que los factores etiológicos descritos no se debe olvidar tener presente esta variable a la hora de diagnosticar y tratar.

Tratamiento

Tan diversos como los factores que intentan explicar su origen han sido los tratamientos utilizados para el TTM¹⁰⁷. El objetivo de todos ellos ha sido actuar sobre los componentes etiológicos de la alteración, reducir o eliminar el dolor y restaurar la funcionalidad del sistema masticatorio.

El abordaje de la patología comenzó con intervenciones sobre la oclusión de los pacientes, pero esta mirada ha ido cambiando desde el marco dental tradicional hacia un modelo médico biopsicosocial, que toma en cuenta los factores de susceptibilidad genética y ambiental, así como, los potenciales de adaptación individuales¹⁰⁸.

Además, las investigaciones apuntan a enfoques terapéuticos combinados, ya que producirían resultados más favorables que aquellos que tienen un enfoque único¹⁰⁹ y evalúan positivamente las intervenciones tempranas, en pacientes de alto riesgo biopsicosocial, como base para lograr resultados sostenibles¹¹⁰.

Otro punto que se destaca es que la aceptación de la importancia de los factores psicológicos, lo cual representa la plataforma para educar de manera convincente a los pacientes sobre la necesidad de un tratamiento multimodal¹¹¹ y que la atención debe ser interdisciplinaria con modelos integrales para la evaluación completa y estructurada de los afectados¹¹².

Como un gran porcentaje de los pacientes de TTM es movilizado a la consulta por el dolor que padecen y la mayoría del dolor es de tipo crónico es pertinente observar las recomendaciones disponibles de la Sociedad Británica del Dolor sobre el manejo del dolor crónico en adultos que indican tres grandes líneas, las que podrían simplificarse en: terapias físicas, farmacoterapia y manejo psicológico¹¹³.

En síntesis, hoy se considera que el tratamiento debe estar dirigido al manejo de los síntomas y ser lo más reversible, conservador y no invasivo posible⁸ logrando una recuperación funcional óptima de la discapacidad y el control de los síntomas dolorosos¹¹⁰.

Los tratamientos implementados en TTM se pueden dividir de diferentes formas, como tratamientos definitivos si su finalidad es eliminar o modificar el factor etiológico o como tratamientos de apoyo si van dirigidos a tratar los síntomas.

Otra forma de clasificarlos es evaluar el tipo de intervención, si ésta genera cambios definitivos en las estructuras del sistema masticatorio será un tratamiento irreversible y si no los produce será un tratamiento reversible.

Entre los tratamientos irreversibles encontramos:

a. Ortodoncia

La ortodoncia modifica el estado oclusal de los pacientes de manera irreversible con el fin de mejorar tanto la relación funcional como la estética del sistema masticatorio.

Su indicación para tratar TTM es bastante limitada, muchos autores que consideran a la oclusión como un factor etiológico más en un conjunto de causas, que establecen como prioridad los tratamientos más conservadores y reversibles para el trastorno la desaconsejan¹⁰⁹.

En la literatura de investigación existen pocos datos confiables y suficientes para indicarla o no. Una RS de Cochrane¹¹⁴ cuyos objetivos fueron establecer la efectividad de la intervención de ortodoncia para reducir los síntomas en pacientes con TTM y establecer si la intervención de ortodoncia activa da lugar al trastorno señalaron no encontrar suficientes datos de calidad para su investigación.

Otra RS, mucho más reciente¹¹⁵, se planteó como propósito establecer si el uso de aparatos ortopédicos en pacientes en crecimiento aplicados para corregir maloclusiones Clase II y III se relaciona con el desarrollo de TTM, también concluyen que la calidad de la evidencia disponible es

insuficiente para establecer conclusiones definitivas, ya que los estudios fueron muy heterogéneos y presentaron un alto riesgo de sesgo.

A pesar de lo anterior, se sugiere que el uso de aparatos ortopédicos para corregir la maloclusión de clase II y III en pacientes en crecimiento no se consideraría como un factor de riesgo para el desarrollo de TTM.

Es recomendable evaluar caso a caso y si se determina que el factor etiológico preponderante del TTM es la falta de estabilidad ortopédica o que la modificación permanente de la relación oclusal mejoraría la alteración funcional del sistema es posible considerarla una alternativa¹¹.

b. Cirugía de articulaciones / cirugía ortognática

Las intervenciones quirúrgicas se realizan, principalmente, en el subgrupo de alteraciones de la ATM en TTM, como desplazamientos de disco, enfermedad degenerativa y artralgia de la ATM, en casos graves, de larga data y que no han tenido respuesta favorable a otras intervenciones.

En un ECA de alta calidad metodológica del 2014, se incluyeron pacientes con diagnóstico de desplazamiento del disco sin reducción con apertura bucal limitada y se compararon 2 estrategias de tratamiento no quirúrgicas con cirugía artroscópica y artroplastia.

Las evaluaciones de resultado y seguimiento por 5 años incluyeron intensidad y frecuencia de dolor de la ATM, rango de movimiento mandibular, sonidos de la ATM y deterioro de la masticación. Los autores no encontraron diferencias significativas para ninguna de las medidas por lo que concluyeron que se debe emplear un tratamiento no quirúrgico para el bloqueo cerrado de la ATM antes de considerar la cirugía¹¹⁶.

También se informan resultados similares entre artrocentesis, la artroscopia y la fisioterapia en resultados sobre dolor y función mandibular en pacientes con desplazamiento del disco sin reducción¹¹⁷.

Estos resultados insisten sobre la urgente necesidad de diagnósticos certeros y tratamientos progresivos que partan con intervenciones conservadoras.

c. Ajuste Oclusal

Desde hace más de 4 décadas se utiliza como tratamiento del TTM el ajuste oclusal o enameloplastia de desarrollo de guía anterior inmediata^{118,119} donde la tecnología de análisis oclusal computarizado ayuda en el examen y el tratamiento de anomalías oclusales mejorando las deficiencias del registro visual de las marcas de papel articulado que no logran diferenciar la carga¹²⁰ y fuerza oclusal aplicada¹²¹.

Existen estudios que relacionan significativamente el ajuste oclusal, realizado por computador con desarrollo de la guía anterior completa (ICAGDE)⁷¹, y la disminución del tiempo de

disclusión protrusiva con una disminución de la actividad muscular¹²² y consiguiente disminución del dolor miofascial.

Además, la literatura científica señala que al disminuir el tiempo de disclusión ocurrirían mejoras en el patrón oclusal que fomentarían la disminución de la hiperactividad muscular¹²³.

Otro estudio indica que al comparar el ajuste oclusal con la terapia de férulas se observó una eficacia terapéutica similar con tratamiento más corto y costos más bajos¹²⁴. Se han observado similares resultados positivos al realizar ajuste oclusal no guiado por computadora sino por posición oclusal inducida por placa de mordida¹²⁵.

Por el contrario, algunas publicaciones indican no encontrar relación entre el dolor miofascial crónico y el tiempo de disclusión¹²⁶, o una ausencia de evidencia de efectividad para el ajuste oclusal¹²⁷ por lo que no lo recomiendan ni como tratamiento ni como prevención en TTM¹²⁸.

Sin duda es importante determinar la importancia de los factores oclusales en cada paciente para implementar el uso o no de este mecanismo.

Al considerar cualquiera de estos tratamientos irreversibles hay que sopesar la etiología biopsicosocial del TTM, su condición crónica, su evolución natural y los resultados beneficiosos de los tratamientos irreversibles antes de indicarlos.

Sólo aquel grupo de pacientes con una función severamente disminuida y episodios recurrentes e invalidantes pudieran ser candidatos a estas indicaciones.

Algunos de los tratamientos reversibles más significativos son:

a. Aparatos oclusales:

Los aparatos oclusales o férulas de oclusión son dispositivos de protección bucal, de diferentes materiales, que se utilizan durante la noche cubriendo total o parcialmente las superficies oclusales con el fin de proteger las estructuras dentales del daño causado por el bruxismo y fomentar una función muscular menos exigida disminuyendo las complicaciones de la hiperactividad muscular.

Se han realizado estudios clínicos para evaluar la efectividad de la terapia con férulas en pacientes con TTM¹²⁹ mediante el uso de la electromiografía computarizada. Sus resultados mostraron que hubo reducciones significativas ($p < 0,05$) en la actividad electromiográfica a lo largo de todo el período de tratamiento durante el apretamiento isométrico mandibular de los músculos masetero y temporal anterior. También la función de grupo mostró una actividad electromiográfica más corta para ambos músculos.

Encontramos RS que respaldan su uso en comparación con el placebo^{130,131} pero no son inequívocamente superiores a ninguno de los siguientes tratamientos: fisioterapia, medicina del comportamiento y acupuntura.

Se debe considerar que el uso de estos aparatos está mucho más extendido y cuenta con mayor evidencia, tanto clínica como de investigación¹³², en el tratamiento del bruxismo, por lo que pacientes con este hábito parafuncional pudieran ser candidatos a su uso.

b. Autocuidado, Terapias psicológicas y Multimodales

La mayoría de los síntomas y signos de los pacientes que padecen TTM se relacionan con sus conductas como hábitos parafuncionales, manejo de la ansiedad y el estrés, entre otros. Por lo que la finalidad de un programa de autocuidado, de la terapia cognitivo conductual (TCC) y la aplicación de un modelo combinados de ellas, es entregarle al paciente herramientas para manejar estas situaciones.

Un programa de autocuidado de TTM puede incluir la identificación, monitoreo y evitación de parafunciones orales, consejos sobre higiene del sueño, consumo limitado de cafeína, tabaquismo, consumo de alcohol, automasaje, ejercicios terapia y técnicas de relajación como la respiración diafragmática¹³³.

Se ha informado que las medidas de higiene del sueño reducen el estrés psicológico severo en pacientes que padecen insomnio primario¹³⁴, lo que podría favorecer a los pacientes con TTM crónico.

También podemos mencionar a las terapias de relajación, que incluyen técnicas de autorregulación para reducir el estrés que provoca la tensión muscular y el dolor. Estas técnicas pueden reforzarse mediante retroalimentación externa utilizando electromiografía y/o sistemas de biorretroalimentación para el entrenamiento¹³⁵.

Parece ser que, al incluir estas técnicas de relajación en un abordaje multimodal del paciente, tendrían efectos positivos, tanto en el manejo del dolor como en la recuperación de la función en la apertura de la boca, sin embargo, la evidencia científica es escasa y controvertida^{136,137}.

Los estudios indican que la mayoría de los pacientes responden bien al autocuidado en 4 a 6 semanas, de lo contrario, se indican evaluaciones y tratamientos adicionales¹³⁸.

Una revisión sistemática con metaanálisis muestra que la terapia cognitivo-conductual produce mejoras a largo plazo, mayor a tres meses, en el dolor, la depresión y la interferencia con las actividades del TMD en comparación con un tratamiento que incluya educación, asesoramiento y férula de estabilización¹¹⁷.

Otras investigaciones señalan que en los pacientes con dolor de TTM y síntomas psicológicos importantes pueden obtener más mejoría con el tratamiento multimodal que los pacientes con desplazamiento de disco de TMD y dolor sin síntomas psicológicos importantes⁸⁸.

c. Fisioterapia

La fisioterapia suele aplicarse como un tratamiento de apoyo a otras intervenciones, comprende un conjunto de actividades físicas y manuales, como estimulación nerviosa eléctrica

transcutánea (TENS), láser frío o blando, técnicas manuales (movilización de tejidos blandos, acondicionamiento muscular, distensión muscular pasiva, distensión muscular asistida, ejercicios de resistencia, ejercicios posturales), entre otras.

En general, los objetivos de la fisioterapia son aliviar el dolor, restaurar la funcionalidad de los músculos, sobre todo en pacientes con movilidad restringida, y prevenir episodios repetidos.

Es una opción de tratamiento importante en pacientes con dolor y fatiga de la musculatura debido a su doble efecto: por un lado, es eficaz para aliviar el dolor y restaurar la movilización muscular y articular; y, por otro lado, también refuerza el asesoramiento o las estrategias cognitivo-conductuales.

Existe evidencia relativa de la eficacia de estas técnicas, una revisión sistemática señala que la terapia láser puede ser más efectiva que otras modalidades de electroterapia y las combinaciones de ejercicios activos, terapia manual, corrección postural y técnicas de relajación pueden ser efectivas en el tratamiento del dolor en pacientes con TTM sin identificar subgrupos de diagnóstico¹³⁹.

Otra investigación concluye que, a pesar de que los ECA evaluados difieren en protocolos clínicos de tratamiento y los grupos de control son diferentes, la movilización de la mandíbula o ejercicios de estiramiento, para el dolor muscular por TTM, sugieren mejoras en el dolor y la movilidad mandibular en comparación con la educación y la estimulación transcraneal de corriente directa. También indica, que los ECA de ejercicios posturales sugieren mejoras en el dolor muscular de TTM y la movilidad de la mandíbula en comparación con la educación y la TCC¹⁴⁰.

Igualmente, hay evidencia de que las técnicas de fisioterapia tienen mayores beneficios cuando se aplican en la región orofacial en conjunto con la región cervical, en comparación, con la intervención en sólo una zona, lo que se debería, al parecer, por conseguir posturas adecuadas por parte del paciente y mejor condición física¹⁴¹.

d. Acupuntura

La acupuntura se ha utilizado para el tratamiento de síntomas dolorosos a corto plazo, ya que la estimulación de ciertas áreas o puntos de acupuntura: denominados puntos acupunturales liberaría ciertos opioides endógenos, como endorfinas, que bloquearían los impulsos nocivos disminuyendo la percepción de dolor.

Hay poca evidencia del uso de esta técnica en TTM, en una revisión sistemática, con metaanálisis incluido, al comparar el uso de acupuntura con placebo (acupuntura simulada) proporcionó evidencia de baja calidad de que la acupuntura real tiene un efecto moderado sobre el dolor musculoesquelético¹⁴².

Otra revisión también señala que hubo evidencia moderada de que la acupuntura clásica tuvo una influencia positiva más allá de la del placebo, tuvo efectos positivos similares a los de la terapia con férula oclusal y fue más eficaz para los síntomas de TTM que la fisioterapia. Los estudios no informaron eventos adversos graves¹⁴³.

e. Terapia farmacológica

Independiente del enfoque de tratamiento por el que se opte, como ya señalamos, el motivo de consulta principal es el dolor agudo o crónico que rodea las ATM y los músculos masticatorios, para abordarlo, el uso de medicamentos ha sido común en la práctica clínica.

Respecto al uso de medicamentos, por una línea existen ensayos clínicos-basados en evidencia- que sugieren que la terapia farmacológica puede mejorar significativamente los resultados de los pacientes, ya sea sola o cuando se usa como parte de un plan de tratamiento integral¹⁴⁴ y, por otra parte, revisiones sistemáticas que han señalado deficiencias en los estudios primarios por lo que no se pueden extraer conclusiones firmes para todos los medicamentos analizados².

A pesar de lo anterior, las opiniones de expertos, en general, señalan que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, los relajantes musculares y los antidepresivos tricíclicos son herramientas efectivas en el manejo de TTM y que se pueden usar de manera segura en la práctica dental¹⁴⁵.

Mientras la evidencia científica -respecto al uso de medicamentos- no expone respuestas únicas, los pacientes siguen utilizándolos.

Entre los pacientes con TTM, según la literatura disponible, la automedicación tiene una alta prevalencia, más de un 50%, aunque esta práctica no parece alterar la gravedad de la enfermedad¹⁴⁶. La continuidad en su uso, no sólo se relaciona con los efectos positivos que encuentran, sino que también, con el efecto placebo que según las investigaciones alcanza un 19%¹⁴⁷.

En base a esos antecedentes, se han realizado y se siguen realizando ECAS y revisiones sistemáticas sobre la terapia farmacológica disponible, ya que incluso en pacientes con TTM que tienen una gran influencia de factores psicosociales, el manejo de la inflamación con medicamentos muestra resultados significativos en el alivio del dolor¹⁴⁸.

Como señalamos las alternativas de tratamiento son múltiples y el uso de fármacos no es la excepción. Para el clínico no es fácil encontrar información clara y concisa respecto a sus beneficios, efectos adversos y las posibles interacciones medicamentosas. Sumado a esto no se debe olvidar la cronicidad del trastorno, por lo que muchos medicamentos se usan durante largos períodos de tiempo, lo que requiere un control cuidadoso¹⁴⁹.

En conformidad a los antecedentes presentados, en esta investigación se pretende identificar elementos objetivos para evaluar la eficiencia del uso de medicamentos, por vía oral, para el tratamiento de TTM en adultos en las últimas dos décadas, por sus significativos avances no sólo en el número de estudios y pacientes incluidos, sino que también se observa una tendencia a mejores procedimientos diagnóstico, conceptos más científicos de etiología y tratamientos más conservadores para TTM¹⁵⁰.

En esta investigación se eligieron aquellas terapias medicamentosas que contaran con estudios clínicos actuales, que se consideraron mayoritariamente en la literatura científica disponible y que fueran de uso habitual en la práctica clínica para responder la pregunta de

investigación: ¿Los medicamentos usados por vía oral disminuyen el dolor y/o malestar de los pacientes adultos diagnosticados con TTM?

La clase de medicamentos y sus representantes considerados son los siguientes:

1. Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos con una estructura química heterogénea que comparten actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica a través de su capacidad para inhibir las enzimas ciclooxigenasa (COX) que intervienen en la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos¹⁵¹ los cuales han sido ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor y la inflamación¹⁵².

El efecto positivo se consigue porque estos medicamentos son capaces de inhibir la ciclooxigenasa 2 (COX-2)¹⁵³, pero simultáneamente, la mayoría de ellos bloquea COX-1 de estructura similar, lo que tiene efectos negativos en la protección de la mucosa gastrointestinal, la agregación plaquetaria, la función renal¹⁵⁴.

Debido a los efectos secundarios, se desarrollaron una clase de AINE, los inhibidores selectivos de COX-2, cuyo objetivo fue reducir los efectos adversos gastrointestinales de los tradicionales manteniendo la eficacia de sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas¹⁵⁵.

Los fármacos AINE se encuentran entre las clases de fármacos más utilizadas para el tratamiento del dolor agudo y crónico en odontología. Sin embargo, los estudios disponibles apuntan al dolor agudo post cirugía y los resultados de uso en TTM han sido controvertidos o con información insuficiente¹⁵⁶.

Por otra parte, estudios experimentales en ratas muestran que los AINE producen atenuación de la hiperalgesia de la ATM inflamada que podría estar asociada con su papel en el bloqueo de la regulación positiva del ganglio trigémino¹⁵⁷ y que los inhibidores de la COX-2 pueden atenuar significativamente el componente neurogénico en un modelo animal inflamatorio de la ATM¹⁵⁸.

Desde el año 2000 a la fecha, se han realizado nuevos ensayos clínicos sobre su efecto en el tratamiento del dolor y la inflamación en TTM. Además, se ha incluido en nuevas revisiones sistemáticas del área, su uso en clínica no ha disminuido por su bajo costo y accesibilidad.

2. Relajantes del músculo esquelético

Los relajantes del músculo esquelético son un grupo heterogéneo de medicamentos utilizados para tratar dos tipos diferentes de afecciones subyacentes: espasticidad por síndromes de la neurona motora superior y dolor muscular o espasmos por afecciones musculoesqueléticas periféricas¹⁵⁹. Se cree que el alivio de los síntomas en las afecciones musculoesqueléticas agudas está relacionado con los efectos sedantes de los relajantes musculares¹⁶⁰.

Entre ellos la ciclobenzaprina es un agente farmacológico tricíclico que ha tenido un uso considerable desde su disponibilidad¹⁶¹. Actualmente, se cree que actúa en el tronco encefálico en lugar de actuar sobre la médula espinal y es efectivo para mejorar el espasmo muscular, reducir el dolor y la sensibilidad local y aumentar el rango de movimiento en condiciones musculoesqueléticas agudas y dolorosas¹⁶².

Si bien, la ciclobenzaprina es uno de los relajantes musculares más ampliamente estudiados, con un cuerpo sustancial de evidencia para una eficacia superior en el tratamiento del dolor agudo de espalda baja y cuello en comparación con el placebo¹⁶³ y tanto en su fórmula de liberación inmediata o prolongada produce alivio del dolor local y la restricción del movimiento antes que con placebo¹⁶⁴ en estudios de eficacia sobre los músculos masticatorios hay aspectos débiles de la investigación actual¹⁶⁵ y falta de evidencia de calidad para recomendar o no el uso de estos medicamentos en el tratamiento de TTM^{166,167}.

La tizanidina es un agonista adrenérgico alfa2 de acción central, que presumiblemente reduce la espasticidad al aumentar la inhibición presináptica de las neuronas motoras, con efectos a nivel tanto del cerebro como de la médula espinal¹⁶⁸.

Estudios en animales documentaron que dosis inferiores a las requeridas para producir relajación muscular tienen un efecto anti nociceptivo¹⁶⁹. En humanos, han indicado que la tizanidina fue generalmente bien tolerada por los pacientes, aunque podría producir algunos efectos adversos que iban desde leves hasta moderado, como somnolencia y sequedad de boca¹⁷⁰. Se han realizado nuevos estudios que serán evaluados en esta investigación.

También se evaluará un ECA¹⁶⁶ que incluyo los siguientes relajantes musculares: baclofeno que bloquea los receptores GABA β presinápticos y postsinápticos deprimiendo la transmisión excitadora en el núcleo espinal del trigémino, cloroxazona derivado de la benzoxazolona de acción central, que deprime los reflejos polisinápticos espinales preferentemente sobre los reflejos monosinápticos, fenpropamato y mefenoxalona ambos de acción central que producen una acción ansiolítica¹⁵⁹.

Por último, un estudio que agrega al tratamiento de TTM, citrato de orfenadrina¹⁷¹ que, según las investigaciones, posee un triple mecanismo de acción que le confiere propiedades relajantes musculares y analgésicas¹⁷².

3. Antidepresivos Tricíclicos

Estudios demuestran que los pacientes con TTM presentan con frecuencia un perfil emocional con baja discapacidad, deterioro relacionado con el dolor de alta intensidad, niveles de somatización y depresión de altos a moderados^{173,174}. Por lo que, el uso de antidepresivos no ha estado ausente en las indicaciones clínicas ni en los estudios del tratamiento de la patología.

De todos los antidepresivos, los tricíclicos son los más estudiados en el manejo del dolor crónico en el área orofacial, como en disfunciones musculoesqueléticas, cefaleas primarias, odontalgia atípica, neuralgia posherpética, neuralgia traumática del trigémino, entre otras¹⁷⁵.

Los antidepresivos tricíclicos, llamados así por los núcleos de los tres anillos, poseen una vida prolongada lo que unido a sus propiedades sedantes permiten su administración en una dosis diaria y preferentemente a la hora de dormir¹⁷⁶.

A pesar de que se han utilizado clínicamente para el tratamiento de una diversidad de estados dolorosos crónicos que con frecuencia no pueden diagnosticarse en forma definitiva, poco se sabe del mecanismo de acción de esta propiedad. Estudios recientes en modelos animales de dolor neuropático, sugieren que estos medicamentos actuarían a nivel central y de la médula espinal para inhibir el dolor¹⁷⁷.

Los últimos ECA de amitriptilina en TTM señalan al medicamento como eficaz, sin embargo, una reciente revisión bibliográfica concluye que no existen estudios científicamente sólidos que demuestren su efectividad. Se cotejarán estos y otros antecedentes.

4. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas (BZD) son un grupo de fármacos con efectos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, miorelajantes que se usan desde la década de los 60.

Las BZD se unen a receptores específicos en el sistema nervioso central y aumentan la eficiencia del neurotransmisor inhibitorio ácido g-aminobutírico (GABA) para su receptor, lo que resulta en el movimiento interno de iones de cloruro con carga negativa, a través, de las membranas de las células nerviosas. Se cree que la hiperpolarización resultante, y la inhibición neuronal contribuyen a las propiedades ansiolíticas, sedantes e hipnóticas de estos fármacos, y también pueden explicar su capacidad para reducir las vías reflejas polisinápticas que inervan el músculo esquelético¹⁷⁸.

Se clasifican en términos de su vida media de eliminación promedio: acción corta de 1 a 12 horas, acción de 12 a 40 horas y acción prolongada de 40 a 250 horas. También se catalogan por su potencia relativa en baja y alta potencia, pero a medida que mejoraron sus efectos terapéuticos se incrementa el riesgo de efectos no deseados¹⁷⁹.

Se utilizan para numerosas indicaciones, que incluyen ansiedad, insomnio, relajación muscular, alivio de la espasticidad causada por patología del sistema nervioso central y epilepsia.

La gravedad de los efectos adversos entre los que se describen son amnesia anterógrada, sedación, somnolencia, deterioro motor, falta de atención y ataxia, entre otras. Esta característica obliga a los médicos a tener precaución y prestar atención a los efectos secundarios cuando prescriben esta clase de agentes. Además, los fenómenos de tolerancia, dependencia, cambios fisiológicos relacionados con la edad y las interacciones farmacológicas son consideraciones importantes¹⁸⁰.

Si bien en la década de los 80 hay estudios que señalan que los ansiolíticos son probablemente las drogas más prescritas en dolor miofascial y son de especial ayuda en el manejo de las exacerbaciones de los desórdenes temporomandibulares¹⁸¹, el uso en clínica y el interés por estudiarlo ha disminuido, probablemente frente a ensayos clínicos que sugieren otros medicamentos con mejores resultados o muestran que no encuentran diferencias frente al

placebo^{182,183} lo que se suma al manejo, muchas veces dificultoso, de sus efectos adversos y la mayor conciencia de éstos.

5. Anticonvulsivos

Los anticonvulsivos (AC) son medicamentos que se recetan con el objetivo de evitar las convulsiones en pacientes con epilepsia. Actualmente hay tres generaciones de AC cuya división no es por estructura o mecanismo, sino que por el período de tiempo en el que se desarrollaron¹⁸⁴.

Paralelamente, los diferentes anticonvulsivos son efectivos en diferentes contextos de dolor, pero como regla general, los medicamentos anticonvulsivos son más efectivos en los estados de dolor neuropático que en el dolor nociceptivo agudo y crónico.

Entre estos fármacos, encontramos a la gabapentina, anticonvulsivo de segunda generación, que está indicada como un complemento de la terapia anticonvulsivante, como analgésico para la neuralgia posherpética y en ciertos tipos de dolor neuropático según la agencia europea de medicamentos.

Existen estudios sobre el uso de gabapentina en el tratamiento de la neuralgia posherpética¹⁸⁵, neuralgia del trigémino¹⁸⁶⁻¹⁸⁸, cefaleas o migrañas^{189,190}, sin embargo, para TTM sólo encontramos un ECA de 9 pacientes con dolor miofascial¹⁹¹, realizado antes del año 2000 y otro realizado el 2007 con pacientes diagnosticados con mialgia masticatoria crónica¹⁹², ambos con resultados favorables.

Si bien hay autores que consideran que la gabapentina tiene un perfil atractivo con menos efectos secundarios e interacciones farmacológicas debido a que no afectan a las enzimas hepáticas y tiene una capacidad mínima de unión a las proteínas plasmáticas¹⁹³, existen llamados de atención sobre el uso indebido, abuso y desviación de este fármaco^{194,195}.

6. Otros medicamentos

Si bien existen revisiones sistemáticas que mencionan el uso de opioides y/o corticoides^{135,196}, esta investigación no encontró en las últimas 2 décadas ensayos clínicos aleatorios que utilizaran estos medicamentos por vía oral.

Además, se ha desaconsejado el uso de opioides para el dolor crónico debido a su potencial para inducir tolerancia, dependencia física y la preocupación por los pacientes que pueden tener un trastorno por uso de sustancias¹⁹⁷. Por otra parte, el uso de corticoides se ha asociado con varios efectos secundarios, como crisis suprarrenal aguda, hipertensión y anomalías electrolíticas, así como daño a la capa fibrosa y resorción ósea¹⁹⁸.

Existe una reciente investigación sobre el uso de propanolol por vía oral¹⁹⁹, en base a los resultados por vía intramuscular de este medicamento en ATM dolorosas^{200,201} y por favorables efectos en experimentación en modelos animales²⁰². No se incluye su valoración por que el objetivo es evaluar medicamentos que se usan de forma habitual en la práctica clínica para el tratamiento de pacientes con TTM, ya sea como intervención única o como parte de otra terapia.

OBJETIVO

Evaluar la efectividad de la terapia medicamentosa vía oral en adultos para el tratamiento de TTM comparándola con cualquier otra intervención activa, placebo o ningún tratamiento que fueron descritos en ensayos clínicos aleatorios y revisiones sistemáticas desde el 2000 al 2021.

Para desarrollar el objetivo planteado se establecieron las siguientes hipótesis:

H₁: El uso de AINE, por vía oral utilizados en forma exclusiva o asociada a otras intervenciones, es eficaz en el tratamiento del TTM en pacientes adultos.

H₂: El uso de Relajantes Musculares, por vía oral utilizados en forma exclusiva o asociada a otras intervenciones, es eficaz en el tratamiento del TTM en pacientes adultos.

H₃: El uso de Antidepresivos Tricíclicos, por vía oral utilizados en forma exclusiva o asociada a otras intervenciones, es eficaz en el tratamiento del TTM en pacientes adultos.

H₄: El uso de Benzodiazepinas, por vía oral utilizados en forma exclusiva o asociada a otras intervenciones, es eficaz en el tratamiento del TTM en pacientes adultos.

H₅: El uso de Anticonvulsivos, por vía oral utilizados en forma exclusiva o asociada a otras intervenciones, es eficaz en el tratamiento del TTM en pacientes adultos.

MÉTODOLOGÍA

La metodología utilizada en la elaboración de este estudio se orienta en los requerimientos del Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones²⁰³, que proviene de una red internacional de investigadores cuya organización, con más de 25 años, es independiente y sin fines de lucro.

Además, esta investigación se basa en la declaración PRISMA 2020²⁰⁴ (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) que es una actualización de PRISMA 2009²⁰⁵ y, a la vez, una extensión de Quorum (Quality Of Reporting Of Metaanalysis) realizada en 1999, la cual es ampliamente utilizada para desarrollar y evaluar revisiones sistemáticas de estudios primarios ya sean éstos ECAS o RS.

Ambos lineamientos tienen como fin aportar un conjunto de elementos, basados en la evidencia, para realizar investigaciones que posteriormente puedan apoyar la toma de decisiones en salud.

Previo al inicio del estudio se diseñó un protocolo de investigación que delimitó los procedimientos, fechas de la búsqueda de literatura, selección de investigaciones, extracción de datos, evaluación de riesgo de sesgo, medidas de resultados, entre otros elementos, que se detalla a continuación y sobre el cual no hubo modificaciones que notificar.

1.- Criterios de selección de estudios:

1.1.- Tipos de estudios

Se seleccionarán ECA y RS con o sin metaanálisis, que incluyan la utilización de terapia farmacológica vía oral para pacientes adultos con TTM y la comparen con cualquier otra intervención activa, placebo o ningún tratamiento que se efectuaron entre el año 2000 al 31 de enero de 2021 comunicadas en cualquier idioma.

Se incluirán ECA por su gran importancia para el área de la investigación, sobre todo en la valoración de la eficacia de los tratamientos, ya que por su potencial capacidad para controlar el sesgo es posible establecer relaciones causa-efecto²⁰⁶.

Una investigación restringida exclusivamente a los ECA disponibles podría entregar una visión incompleta de los efectos de los tratamientos farmacológicos debido a las características de la patología, variabilidad de tratamientos y a la cantidad reducida de ensayos o pacientes incluidos en la muestra, por lo que se incorporarán RS y se extendió el periodo de búsqueda a 20 años para disminuir este riesgo.

Las revisiones sistemáticas son una síntesis y evaluación crítica de estudios primarios, o incluso de otras RS, cuya ventaja es proporcionar una descripción general sistemática de lo que se ha publicado sobre un tema específico y cuáles son las tendencias actuales en el área¹¹⁷.

Además, las RS proporcionan un medio para el control de calidad sobre los ensayos clínicos²⁰⁷, entregándonos información de sus fortalezas y debilidades para tomar decisiones y modificar futuras intervenciones.

Se excluirán los artículos de estudios clínicos abiertos, informes de caso y opiniones de expertos, porque son investigaciones que debido a la falta de grupo control y/o enmascaramiento, tamaño de muestra adecuada, falta de estudios de base, respectivamente, no hacen posible extrapolar sus resultados, ya que muchas veces la evidencia preliminar del beneficio de un fármaco reflejan efectos inespecíficos como el placebo, la historia natural de una enfermedad y/o la tendencia de regresión a la media, característica del comportamiento del dolor de los pacientes.

1.2.- Tipos de participantes:

Pacientes a partir de los 18 años con TTM, diagnosticados según los criterios DC/TMD, pautas de la Asociación Americana de Dolor Orofacial²⁰⁸, índice de Helkimo²⁰⁹, otro instrumento diagnóstico estandarizado y/o diagnóstico clínico realizado con cuestionario de síntomas del paciente, examen muscular intraoral y extraoral.

Se considerarán sólo las intervenciones en pacientes adultos, ya que la prevalencia de la patología es significativa en este grupo etario¹².

Sólo serán excluidos los estudios cuyos participantes presenten trastornos neuronales, congénitos y/o patologías sistémicas que hagan imposible separar los efectos de los medicamentos sobre el trastorno respecto a la influencia de estas condiciones y/o su tratamiento.

1.3.- Tipos de intervenciones:

Utilización por vía oral, como tratamiento de TTM, de la siguiente clase de medicamentos: AINE, relajantes musculares, antidepresivos tricíclicos benzodiazepinas y anticonvulsivos.

La inclusión de los estudios será independiente de la dosis utilizada, el tiempo de indicación o el tiempo de seguimiento que se realizó.

Se considerarán como comparadores del fármaco:

- Control inactivo: placebo o ningún tratamiento.
- Control activo: una variante diferente de la misma intervención (el mismo fármaco en otra presentación, otra dosis, otra vía), un medicamento diferente y/o una clase distinta de tratamiento.

1.4.- Tipos de medidas de resultados:

Primarias

- Variación de la intensidad de dolor medida a través de una escala visual analógica (EVA), escala ordinal de 5 puntos, cuestionario de Inventario Breve del Dolor (BPI)²¹⁰, Índice Helkimo y/o cuestionario de Dolor de McGill (MPQ)²¹¹.
- Además, se valorarán la presencia de efectos adversos o secundarios al ingerir medicamentos, independiente de la forma de reporte que se encuentre en los estudios.

Secundarias

- Fluctuaciones en la sensibilidad de los músculos masticatorios y cambios en la apertura máxima voluntaria de la boca.
- Efectos sobre la calidad de vida evaluados por algunas de las siguientes escalas: Perfil de Impacto de Salud Oral (OHIP)²¹², Encuesta de Salud Forma Corta (SF-36)²¹³, Cuestionario de Cinco Dimensiones EuroQol (EQ-5D)²¹⁴ y/o formulario abreviado del Inventario de Depresión de Beck (BDI)²¹⁵.
- Efectos sobre la calidad del sueño medidas con EVA o Índice Pittsburgh²¹⁶.

2.- Métodos y estrategia de búsqueda para la identificación de estudios

Se realizará una búsqueda electrónica desde enero del año 2000 al 31 de enero de 2021 sin restricción sobre el idioma, en las siguientes bases de datos:

- Salud: MEDLINE, COCHRANE, EMBASE, EBSCO-CINAHL.
- Multidisciplinarias: SCOPUS y GOOGLE SCHOLAR

Las palabras claves y sus combinaciones para la selección de estudios serán: TTM, agentes farmacoterapéuticos, tratamiento e intervenciones con farmacoterapia, eficacia y/o manejo

farmacológico de los trastornos temporomandibulares y/o dolor orofacial. En anexo 1 se puede ver en detalle la estrategia de búsqueda por base de datos.

Conjuntamente, se efectuarán búsquedas, de acuerdo con las fechas anteriores, en páginas de acceso a la información sobre los ensayos clínicos en curso y finalizados como:

- Plataforma de registro internacional de ensayos clínicos ICTRP perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (www.who.int/clinical-trials-registry-platform).
- ClinicalTrials.gov: recurso proporcionado por la Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. (<https://clinicaltrials.gov/>).

También, se comprobarán manualmente las bibliografías de los estudios seleccionados, tanto en los ECAS como en RS y en los libros de textos utilizados en la preparación del problema de investigación para obtener nuevas referencias relevantes.

No se incorporará literatura gris ya que, por la naturaleza del problema, uso de fármacos, no se ha considerado relevante ni tampoco ha sido consultada en otros estudios del área.

Respecto a la estrategia de búsqueda, una vez que los estudios sean seleccionados por cualquiera de las búsquedas anteriormente detalladas, se utilizará un gestor bibliográfico con el fin de eliminar registros duplicados, vincular y reunir informes múltiples de un mismo estudio.

Posteriormente, se revisarán sus títulos, resúmenes y fechas de realización para eliminar los que eran irrelevantes al objetivo de estudio (diagnóstico distinto a TTM, tratamiento no farmacológico, tratamiento farmacológico administrado por otra vía, realizados en otros años, reporte de caso, fuera del rango etario, entre otros) y acceder al texto completo de los potenciales candidatos para evaluar si cumplían o no con los criterios de elegibilidad.

Una vez analizados los estudios potenciales a texto completo se vaciarán sus principales datos en un formulario digital, cuyo detalle se podrá ver en el anexo 2, con información de ID otorgado por el revisor, autores, año de publicación, revista, tipo de intervención (ECA o RS) y objetivos (tipo de patología, criterios diagnósticos, tipo de medicamentos utilizados) con el fin de seleccionarlos o no para esta investigación.

El análisis de los efectos adversos y/o secundarios de las intervenciones farmacológicas serán documentados en base a las investigaciones elegidas y no recopilados como otra búsqueda.

3.- Extracción y análisis de los datos

Luego de seleccionar los estudios que se incluirán en esta investigación según los criterios de inclusión detallados en este protocolo, se procederá a la extracción de datos significativos. Este procedimiento se realizará en forma separada según el tipo de investigación seleccionada: ECA o RS para asegurar que todos los datos relevantes sean consignados con suficiente detalle.

Se utilizará un formulario digital, que contendrá la información descrita anteriormente, al cual se le adicionará, dependiendo del tipo de estudio, lo siguiente:

ECA:

- Fármaco con dosis, frecuencia y duración de su administración.
- Diagnóstico de los pacientes: patología y como fue determinada.
- N° de pacientes intervenidos.
- Medidas de resultado primarias y secundarias.
- Resultados obtenidos.
- Efectos adversos.
- Conclusiones y/o recomendaciones de los autores.
- Fuentes de financiación o conflicto de intereses de los autores.

Revisiones Sistemáticas:

- Fecha de búsqueda.
- Tipos de estudios adjuntos.
- N° de estudios y N° de pacientes considerados.
- Estudios de esta investigación incluidos.
- Medidas de calidad de los estudios primarios.
- Resultados.
- Fuentes de financiación o conflicto de intereses de los autores.

3.1.- Análisis de riesgo de sesgo en los ECAS seleccionados

Se utilizarán las variables definidas por la lista CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials, que es un conjunto mínimo de recomendaciones basadas en la evidencia para informar ensayos aleatorios.

CONSORT ofrece una forma estándar para que los autores preparen informes de los resultados de los ensayos, facilitando su informe completo y transparente, y ayudando a su evaluación e interpretación críticas con una calificación máxima de 25 puntos²¹⁷.

Los 25 ítem se dividen en 6 grupos de información: título y resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y otra información. Tanto en el grupo que corresponde a los métodos como a los resultados hay ítem que pueden o no estar presentes, los cuales serán calificados como *no corresponde* y no influirán negativamente en el puntaje total obtenido por el ECA.

Se ha elegido la declaración CONSORT porque está respaldada por destacadas revistas médicas generales, muchas revistas médicas especializadas y organizaciones editoriales líderes²¹⁸.

Los riesgos de sesgo tanto de selección (generación de secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación), como de realización (cegamiento de participantes e investigadores), y de deserción (evaluación de resultados incompleta o selectiva) se estimarán con la Escala de JADAD²¹⁹.

Esta escala consta de 5 preguntas que abarcan los riesgos de sesgo ya señalados y según sus resultados clasifica a los estudios como de bajo riesgo cuando obtienen una puntuación igual o mayor a 3. Bajo este número se considera a un estudio con alto riesgo de sesgo.

El ámbito que evalúa la pregunta puede ser consignado con 1 si está correctamente abordado o con 0 si no está presente. En esta valoración no existe el concepto *no corresponde* por lo que el puntaje máximo es de 5 puntos. En la tabla 2 se puede ver desagregada.

Este método es de uso extendido y existen estudios que confirman su validez, fiabilidad y fuerte correlación con diversas escalas²²⁰.

Tabla 2. Escala Jadad

ESCALA JADAD

¿Se describió el estudio como aleatorio?	1 = Presente / 0 = Ausente
¿El método de aleatorización fue adecuado?	1 = Presente / 0 = Ausente
¿El estudio se describió como doble ciego?	1 = Presente / 0 = Ausente
¿El método de cegamiento fue adecuado?	1 = Presente / 0 = Ausente
¿Hubo una descripción de retiros y abandonos?	1 = Presente / 0 = Ausente
PUNTAJE TOTAL MÁXIMO	5

Sin embargo, el Manual Cochrane hace una recomendación explícita de no utilizar la Escala Jadad, porque al igual que todas las escalas, el cálculo de una puntuación resumen incluye inevitablemente la asignación de “ponderaciones” a diferentes ítems de una escala y es difícil justificar las ponderaciones asignadas²⁰³.

Además, según la misma indicación, las escalas han mostrado ser evaluaciones poco fiables de la validez y es menos probable que sean transparentes para los usuarios de la revisión.

La herramienta recomendada por Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo fue desarrollada entre 2005 y 2007 por un grupo de trabajo de metodólogos, editores y revisores.

No es una escala ni una lista de verificación, es una evaluación basada en dominios, que se evalúan de manera separada y cuyos ámbitos se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Dominios Cochrane para la Evaluación de Riesgo de Sesgo

Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
Sesgo de selección.		
Generación de la secuencia.	Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.
Ocultamiento de la asignación.	Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.	

Sesgo de realización.

Cegamiento de los participantes y del personal.	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de realización a causa del conocimiento por parte de los participantes y del personal durante el estudio de las intervenciones asignadas.
---	--	---

Sesgo de detección.

Cegamiento de los evaluadores del resultado.	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de detección a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas.
--	--	---

Sesgo de desgaste

Datos de resultado Incompletos.	Describir la compleción de los datos de resultado para cada resultado principal, incluidos los abandonos y las exclusiones del análisis. Señalar si se describieron los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones/exclusiones cuando se detallaron, y cualquier reinclusión en los análisis realizada por los revisores.	Sesgo de desgaste a causa de la cantidad, la naturaleza o el manejo de los datos de resultado incompletos.
---------------------------------	--	--

Sesgo de notificación

Notificación selectiva de los resultados.	Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y qué encontraron.	Sesgo de notificación a causa de la notificación selectiva de los resultados.
---	---	---

Otros sesgos.

Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.	Señalar alguna inquietud importante acerca del sesgo no abordada en los otros dominios del instrumento. Si en el protocolo de la revisión se preespecificaron preguntas/items particulares, se deberían proporcionar las respuestas para cada pregunta/ítem.	Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.
--	--	--

Los dominios se clasifican como *bajo riesgo* cuando los procesos de la investigación cumplen con las indicaciones para cada ámbito, como *alto riesgo* cuando no cumplen estas indicaciones y *poco claro o riesgo incierto* cuando no se entrega información suficiente para evaluar el dominio.

Considerando la importancia del riesgo de sesgo en los resultados y conclusiones de los ECAS, esta investigación evaluará con ambas herramientas el riesgo de sesgo de los estudios seleccionados y se comparan sus resultados.

3.2.- Análisis de calidad metodológica en RS con o sin metaanálisis

Se analizarán la cantidad, calidad, pertinencia de los ECAS o RS recopilados como estudios primarios en las revisiones sistemáticas seleccionadas y las recomendaciones o conclusiones a que estos autores llegaron.

La metodología empleada por los revisores se valorará con la declaración PRISMA, que es un conjunto mínimo de elementos basados en evidencia para informar en revisiones sistemáticas y metaanálisis. Si bien la versión 2020 pone especial énfasis en aquellas revisiones que realicen metaanálisis también está indicada para revisiones sin síntesis estadística, permite evaluar en mayor detalle cada ítem y hay un llamado formal a dejar de usar la declaración PRISMA 2009²²¹.

Se compone de 27 ítem que se dividen en 7 grupos que son: título, resumen estructurado, introducción, métodos, resultados, discusión y otras informaciones de la RS. Tanto en el grupo que corresponde a los métodos como a los resultados hay ítem exclusivos para aquellas RS que desarrollaron un metaanálisis, los cuales serán calificados como *no corresponde* y no influirán negativamente en el puntaje total obtenido por la RS.

En el anexo 5 se puede observar que, al comparar una RS, sin análisis estadístico, con las 2 versiones de PRISMA no altera su calificación.

Según sus propios autores PRISMA no es un instrumento para medir la calidad de una revisión sistemática²²¹, no obstante, utilizar este instrumento no sólo facilita planificar y realizar RS, sino que, evaluar si la investigación ha incluido toda la información necesaria y la ha manejado de forma adecuada para poder validar sus resultados y recomendaciones.

Para evaluar la confianza general en los resultados de las RS se usará AMSTAR-2²²², que es un cuestionario de 16 dominios, de los cuales 7 se consideran críticos y definen la calidad global de la RS. En la tabla 4 se pueden observar el detalle de esta clasificación. AMSTAR fue publicado en 2007 y luego de su utilización se revisó en base a las recomendaciones y críticas de expertos para dar origen a AMSTAR-2 que precisó los criterios y facilitó su uso.

Los dominios AMSTAR-2 se calificarán con *Sí* cuando están desarrollados apropiadamente y con un *No* cuando están ausentes o no cumplen a cabalidad el ítem. Cada respuesta *No* será considerada como una debilidad que puede ser crítica o no dependiendo del dominio incorrecto.

También, hay estudios que lo señalan como un instrumento válido y confiable^{223,224} y se ha usado ampliamente para calificar a las RS.

Los dominios críticos de AMSTAR 2 que serán evaluados en las RS son los siguientes:

- Protocolo registrado antes del comienzo de la revisión (ítem 2)
- Adecuación de la búsqueda bibliográfica (ítem 4)
- Justificación para excluir estudios individuales (ítem 7)
- Riesgo de sesgo de los estudios individuales que se incluyen en la revisión (ítem 9)
- Idoneidad de los métodos metaanalíticos (ítem 11)
- Consideración del riesgo de sesgo al interpretar los resultados de la revisión (ítem 13)
- Evaluación de la presencia y probable impacto del sesgo de publicación (ítem 15)

Tabla 4. Calificación AMSTAR-2 de la Confianza General en los Resultados de las RS

Confianza	Justificación	
Elevada	Ninguna o una debilidad no crítica	La RS proporciona un resumen preciso y completo de los resultados de los estudios disponibles que abordan la cuestión de interés.
Moderada	Más de una debilidad no crítica	La RS tiene más de una debilidad, pero no tiene fallas críticas. Puede proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles que se incluyeron en la revisión.
Baja	Un defecto crítico con o sin debilidades no críticas	La RS tiene un defecto crítico y puede no proporcionar un resumen preciso y completo de los estudios disponibles que abordan la cuestión de interés.
Críticamente baja	Más de una falla crítica con o sin debilidades no críticas	La RS tiene más de una falla crítica y no se debe confiar en ella para proporcionar un resumen preciso y completo de los estudios disponibles.

4.- Presentación y análisis de resultados

Al planificar el análisis de los resultados para dar respuesta al objetivo de investigación, se evaluó la posibilidad de hacer un análisis estadístico, como el metaanálisis, que permite la combinación estadística de los resultados de dos o más estudios individuales para derivar en conclusiones significativas de los datos y puede ayudar a evitar errores en la interpretación, sin embargo, su aplicación no es siempre recomendada²⁰³.

En este caso, la pregunta de investigación es amplia, por lo que evalúa diferentes tratamientos, con distintos comparadores en pacientes con un diagnóstico complejo y compuesto de varios subtipos.

Al mismo tiempo, en la revisión previa de la literatura científica respecto a esta decisión, sólo tres RS se plantearon hacer metaanálisis, de estos investigadores, únicamente un grupo lo llevo a cabo²²⁵ y sus resultados han sido cuestionados por la validez y pertinencia de las combinaciones realizadas para el análisis estadístico^{196,226}.

Por lo anterior, el análisis y presentación de los resultados de los estudios incluidos se realizará de manera narrativa, como un resumen estructurado, una discusión de las características y hallazgos de los estudios individuales. Además, se consignará la heterogeneidad encontrada y sus posibles causas.

A pesar de que el sesgo de publicación es un factor de mayor preponderancia en un metaanálisis, se buscará controlar con una búsqueda exhaustiva en las bases de datos, tanto de publicación como de registro de ECAS, ya mencionadas. Conjuntamente, si se encontraran estudios primarios con alto riesgo de sesgo, se abordarán en las discusiones para consignar su impacto en las conclusiones de las RS que los presenten.

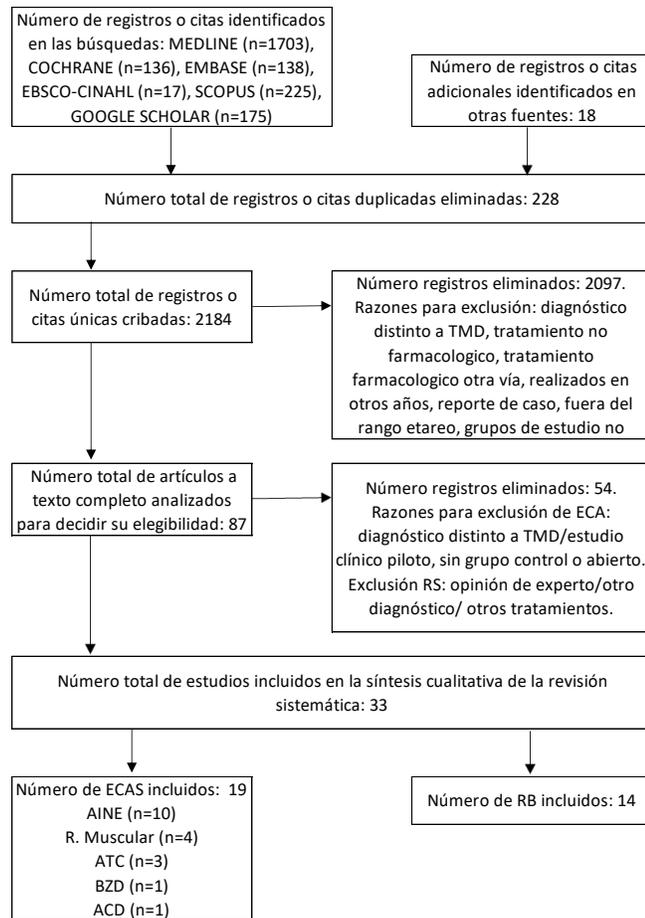
RESULTADOS

En las búsquedas electrónicas y manuales, descritas en el protocolo, se pesquisó un total de 2831 estudios, de los que se identificaron, luego del screening inicial, como potencialmente relevantes 87 investigaciones, las que fueron evaluadas a texto completo, según los criterios de elegibilidad, y separados según el tipo de investigación en 41 ECA y 46 RS.

De los 41 ECA analizados, el 54%, es decir 22 estudios, fueron excluidos. De éstos el 73%, que corresponde a 16 investigaciones, no se consideraron porque eran ensayos de uso de medicamentos en pacientes con diagnóstico diferente a TTM y el 27%, que equivale a 6 informes, que no se incluyeron porque eran estudios piloto, estudios abiertos, sin grupo control y/o sin aleatorización. En el anexo 3 puede ver el detalle y las citas bibliográficas de cada uno de ellos.

En cuanto a las 46 RS, el 74%, es decir 34 estudios, fueron excluidos. De éstos el 84%, que corresponde a 29 investigaciones, no se consideraron porque eran opiniones de expertos o investigaciones teóricas de la efectividad del uso de medicamentos en TTM apoyados en algunos ECA o RS sin realizar un revisión sistematizada de éstos. El 16% de las RS no considerado, equivale a 5 informes, que no se incluyeron porque eran RS con otro diagnóstico u otro tratamiento. En el anexo 4 puede ver el

Figura 1. Diagrama de Flujo de Búsqueda



detalle y las citas bibliográficas de cada uno de ellos. De los 19 ECAS seleccionados 10 utilizaron como terapia medicamentosa AINE, 4 relajantes musculares, 3 ATC, 1 BZD y 1 anticonvulsivos. En el diagrama de flujo de la figura 1 se resume el proceso de resultados.

Para facilitar la comprensión, integración de datos y posterior toma de decisión, los resultados, la discusión y las conclusiones se presentarán para cada grupo de medicamentos y sus representantes.

1.- GRUPO AINE

1.1.- Análisis de los ECAS de AINE

Se seleccionaron, en base a los criterios de inclusión, 10 ECAS de AINE: Thie 2001²²⁷, Yuasa 2001²²⁸, Ta & Dionne 2004²²⁹, Di Rienzo 2004²³⁰, Mejersjö 2008²³¹, Marini 2012²³², Haghghat 2013²³³, De Carli 2013²³⁴, Kurita 2015²³⁵, Dalewski 2019²³⁶, con un total de 396 pacientes intervenidos. El estudio con mayor muestra es Ta & Dionne con 68 sujetos y el menor es Kurita con 18 individuos.

1.1.1. Evaluación Metodológica ECAS AINE:

Se analizaron con la lista de verificación CONSORT, encontrando que el promedio de cumplimiento fue de 18 sobre 25 puntos. El 70% de los ECAS cumplen sobre el 80% de los requerimientos. En la tabla 5 se puede ver el detalle general y de cada estudio.

Tabla 5. Criterios CONSORT ECAS AINE

ENSAYOS ALEATORIOS CONTROLADOS		Thie	Yuasa	Ta & Dionne	Di Rienzo	Mejersjö	Marini	Haghghat	De Carli	Kurita	Dalewski	%
Título y resumen												
1a	Identificación como un ensayo aleatorizado en el título.	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	80
1b	Resumen estructurado del diseño del ensayo, métodos, resultados y conclusiones.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Introducción												
2a	Antecedentes científicos y explicación de la justificación.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100
2b	Objetivos específicos o hipótesis.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Métodos												
<i>Diseño de prueba</i>												
3a	Descripción del diseño del ensayo (como paralelo, factorial), incluida la relación de asignación.	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	100
3b	Cambios importantes en los métodos después del comienzo del ensayo con razones.	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	
<i>Participantes</i>												
4a	Criterios de elegibilidad para el participante.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	95
4b	Configuraciones y ubicaciones donde se recopilaron los datos.	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	
<i>Intervenciones</i>												
5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100

Resultados												
6a	Medidas de resultado primarias y secundarias predefinidas completamente definidas, incluyendo cómo y cuándo fueron evaluadas.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100
6b	Cualquier cambio en los resultados del ensayo después del comienzo con razones.	NC										
Tamaño de la muestra												
7a	Cómo se determinó el tamaño de la muestra.	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	
7b	Cuando corresponda, explicación de cualquier análisis intermedio y pautas de detención.	NC	50									
Aleatorización: generación de secuencias												
8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	95
8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción.	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	
Mecanismo de ocultación de la asignación.												
9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria que describe los pasos tomados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones.	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	80
Implementación												
10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, los participantes inscritos y los participantes asignados a las intervenciones.	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	50
Cegamiento												
11a	Si se hizo, quién fue cegado después de la asignación a las intervenciones y cómo.	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	60
11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones.	NC										
Métodos Estadísticos												
12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar grupos para resultados primarios y secundarios.	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	90
12b	Métodos para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados.	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	
Resultados												
<i>Flujo participantes. Se recomienda un diagrama</i>												
13a	Para cada grupo, el número de participantes que fueron asignados recibieron el tratamiento y fueron analizados para el resultado primario.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	90
13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la asignación al azar, con razones.	1	NC	1	0	1	NC	NC	1	NC	NC	
Reclutamiento												
14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y seguimiento.	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	95
14b	Por qué terminó o se detuvo el juicio.	1	NC	1	0	1	NC	NC	1	NC	NC	
Datos de referencia												
15	Una tabla que muestra las características demográficas y clínicas de referencia para cada grupo.	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	10
Números analizados												
16	Para cada grupo, el número de participantes incluido en cada análisis y si el análisis fue por grupos asignados originales.	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	90
Resultados y estimación												
17a	Para cada resultado primario y secundario, resultados para cada grupo y el tamaño del efecto estimado y su precisión (intervalo de confianza del 95%).	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	90

17b	Para los resultados binarios, se recomienda la presentación de los tamaños de efecto absoluto y relativo.	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	
<i>Análisis auxiliares</i>												
18	Resultados de cualquier otro análisis incluidos, subgrupos y ajustados, distinguiendo los preespecificados de los exploratorios.	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	90
<i>Daños</i>												
19	Todos los daños importantes o efectos no deseados en cada grupo.	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	60
Discusión												
<i>Limitaciones</i>												
20	Limitaciones de prueba, abordando fuentes de sesgo potencial, imprecisión y, si es relevante, multiplicidad de análisis.	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	60
<i>Generalización</i>												
21	Generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo.	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	90
<i>Interpretación</i>												
22	Interpretación consistente con resultados, balance de beneficios y daños, y considerando otra evidencia relevante.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100
Otra Información												
<i>Registro</i>												
23	Número de registro y nombre del registro de prueba.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	20
<i>Protocolo</i>												
24	Donde se puede acceder al protocolo de prueba completo y si está disponible.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Financiación</i>												
25	Fuentes de financiación y otro tipo de apoyo (como suministro de medicamentos), función de los financiadores.	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	40
PUNTAJE TOTAL OBTENIDO		21	17	20	8	20	21	15	21	20	21	72

0: no cumple con el requisito, 1: cumple con el requisito, NC: no corresponde.

Respecto al desempeño de los ECAS seleccionados, en las condiciones de título y resumen, un 80% de ellos lo realiza satisfactoriamente.

Mientras que, sólo 6 de los 10 ensayos, se identifica como un ECA en el título, Thie, Yuasa, Ta & Dionne, Mejersjö, De Carli, Dalewski; el 100% de ellos maneja antecedentes suficientes para justificar la realización de la investigación y declara explícitamente el objetivo en estudio.

En cuanto a la metodología empleada, el promedio de cumplimiento general es del 80%. Los ítem con desarrollo más bajo son: el método para determinar el número de participantes de la muestra que sólo el 50% de los estudios realiza (Yuasa, Ta & Dionne, Mejersjö, Marini, De Carli) e identificar quién generó la secuencia de asignación aleatoria que sólo describen las investigaciones de Thie, Ta & Dionne, Marini, De Carli y Dalewski, llegando, también, al 50% en términos generales.

Señalar quién y cómo se realizó el cegamiento, es un punto que mejorar, por el gran efecto de este procedimiento en los resultados, ya que únicamente el 60% de los ECAS lo realiza (Thie,

Mejersjö, Marini, De Carli, Kurita y Dalewski). Cabe destacar que el 100% de los estudios narra con suficiente detalle las intervenciones haciendo que éstas sean replicables.

Sobre los resultados, en promedio el porcentaje de cumplimiento es del 72%, mostrándose claras deficiencias en la falta de características demográficas y clínicas de la muestra en estudio, ya que sólo uno de los ensayos las describe (Ta & Dionne).

También en el apartado resultados, sobre el registro y comunicación de efectos adversos, no deseados, secundarios y/o daños, sólo el 60% de los estudios (Thie, Ta & Dionne, Di Renzo, Mejersjö, Marini y Haghighat) lo indica.

En la discusión, se cumplen los requisitos en un 83% promedio y lo más débil es la falta de análisis de las limitaciones de la investigación que únicamente realizan las investigaciones de Thie, Mejersjö, Marini, De Carli, Kurita y Dalewski.

El punto menos logrado tiene relación con el apartado otras informaciones, donde sólo el 20% de los estudios, como promedio, cumple con las indicaciones. Exclusivamente 2 ECAS, De Carli y Kurita, los más recientes, señalan registro de protocolo, pero no indican dónde se puede acceder a él.

Las fuentes de financiación o conflicto de intereses sólo se describen en el 40% de las investigaciones, señalándose que éstas no existieron.

De los estudios que no señalan financiación, Di Rienzo, estaría financiado por la empresa que fabrica la crema tópica probada Theraflex-TMJ según indica una reciente revisión bibliográfica²³⁷, por lo que sus conclusiones deben ser vistas con cuidado.

1.1.2. Evaluación Riesgo de Sesgo ECAS AINE:

Simultáneamente se valoró el riesgo de sesgo de los estudios con la escala de Jadad, el promedio recogido es de 4,1 sobre 5 puntos.

Considerando que una puntuación igual o mayor a 3 nos habla de bajo riesgo, el 90% se encuentra en esta categoría y el 50% de los ECA alcanza la mayor puntuación. En la Tabla 6 se encuentran los distintos aspectos de la evaluación.

Tabla 6. Escala Jadad ECAS AINE

ESCALA JADAD	Thie	Yuasa	Ta & Dionne	Di Rienzo	Mejersjö	Marini	Haghighat	De Carli	Kurita	Dalewski
¿Se describió el estudio como aleatorio?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
¿El método de aleatorización fue adecuado?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
¿El estudio se describió como doble ciego?	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1
¿El método de cegamiento fue adecuado?	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1
¿Hubo una descripción de retiros y abandonos?	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
PUNTAJE TOTAL	5	3	4	2	4	5	3	5	5	5

Además, se aplicó la evaluación de riesgo de sesgo según las indicaciones del Manual Cochrane, en la tabla 7 se puede ver la calificación de los ECAS en los diferentes dominios.

Tabla 7. Evaluación Cochrane de Riesgo de Sesgo ECAS AINE

Dominio	<i>Thie</i>	<i>Yuasa</i>	<i>Ta & Dionne</i>	<i>Di Rienzo</i>	<i>Mejersjö</i>	<i>Marini</i>	<i>Haghighat</i>	<i>De Carli</i>	<i>Kurita</i>	<i>Dalewski</i>
Sesgo de selección.										
<i>Generación de la secuencia.</i>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<i>Ocultamiento de la asignación.</i>	Bajo	Poco claro	Bajo	Alto	Poco claro	Bajo	Alto	Bajo	Poco claro	Bajo
Sesgo de realización.										
<i>Cegamiento de los participantes y del personal.</i>	Bajo	Alto	Poco claro	Alto	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Sesgo de detección.										
<i>Cegamiento de los evaluadores del resultado.</i>	Bajo	Alto	Poco claro	Alto	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Sesgo de desgaste										
<i>Datos de resultado Incompletos.</i>	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Sesgo de notificación										
<i>Notificación selectiva de los resultados.</i>	Bajo	Poco claro	Bajo	Alto	Bajo	Poco claro	Poco claro	Bajo	Poco claro	Poco claro
Otros sesgos.										
<i>Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.</i>	Bajo	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Bajo	Bajo	Bajo

Al comparar los resultados de ambos instrumentos, vemos que en el estudio de Thie y De Carli, que alcanzan la máxima puntuación en escala Jadad, también lo hacen en Cochrane mostrando congruencia en las evaluaciones de riesgo de sesgo y, además, este procedimiento señala con claridad que ambos estudios poseen bajo riesgo de sesgo.

También, se observa esta correlación en el otro extremo de la calificación, el estudio de Di Rienzo queda en ambas valoraciones con alto riesgo de sesgo.

No obstante, esto no ocurre en varios estudios analizados, como en el ECA de Dalewski que tiene máxima puntuación en Jadad y Cochrane le da 6 dominios con bajo riesgo, pero uno incierto pues el investigador no da cuenta con suficiente detalle como evito la notificación selectiva de sus resultados.

Por otra parte, el estudio de Marini y Kurita, con puntuación máxima en Jadad, se puntúan con 4 dominios con bajo riesgo y 2 dominios de riesgo poco claro o inciertos en Cochrane. Marini no señala fuente de financiamiento o conflicto de intereses, mientras que Kurita no aclara las

medidas tomadas para ocultar la asignación aleatoria y ambos no informan cómo se evitó la notificación selectiva.

Asimismo, el ensayo de Mejersjö, que logra 4 puntos en Jadad, tiene 5 dominios con bajo riesgo y 2 dominios con riesgo incierto en Cochrane, éstos últimos se deben a que no señala, con suficiente profundidad, el mecanismo de ocultamiento en la asignación aleatoria y si cuenta con financiación o hay conflicto de intereses.

Conjuntamente, el ECA de Ta & Dionne, con 4 puntos en Jadad, alcanza 4 dominios de bajo riesgo y 3 dominios inciertos en Cochrane, lo que se debe a que no relata adecuadamente cómo se realizó el cegamiento para el personal del estudio, ni cómo se cegaron los evaluadores de los resultados. Además, no indica fuente de financiación o conflicto de intereses.

El ECA de Yuasa, alcanza 3 puntos en Jadad, pero en Cochrane sólo 2 dominios de bajo riesgo, 3 dominios inciertos y 2 dominios de alto riesgo. Los dominios inciertos se deben a que no se puede tener certeza respecto a si las medidas para asegurar el ocultamiento de la asignación, para evitar la notificación selectiva de resultados y su declaración de fuentes de financiación fueron completamente exitosas.

Los 2 dominios de alto riesgo, en la investigación de Yuasa, se deben, por una parte, a que el estudio no da cuenta de las medidas para asegurar el cegamiento de los pacientes y del personal al realizar el procedimiento y, por otra, no revela como cegó a los evaluadores del resultado en el estudio.

En Haghghat, la evaluación de Jadad lo deja con 3 puntos, no obstante, en Cochrane obtiene 2 dominios de bajo riesgo, 2 dominios de riesgo inciertos y 3 dominios de alto riesgo. Los dominios inciertos se deben a que no se puede tener certeza respecto a si las medidas para evitar la notificación selectiva de resultados y su declaración de fuentes de financiación fueron adecuadamente implementadas.

Los 3 dominios de alto riesgo, en la investigación de Haghghat, se deben a que el estudio no realiza un adecuado ocultamiento de la secuencia aleatoria ni cegamiento pertinente a los pacientes y personal que aplica el tratamiento.

Además, en el ECA de Haghghat, el cegamiento al personal que evalúa los resultados en los sujetos de estudio tampoco se realiza adecuadamente.

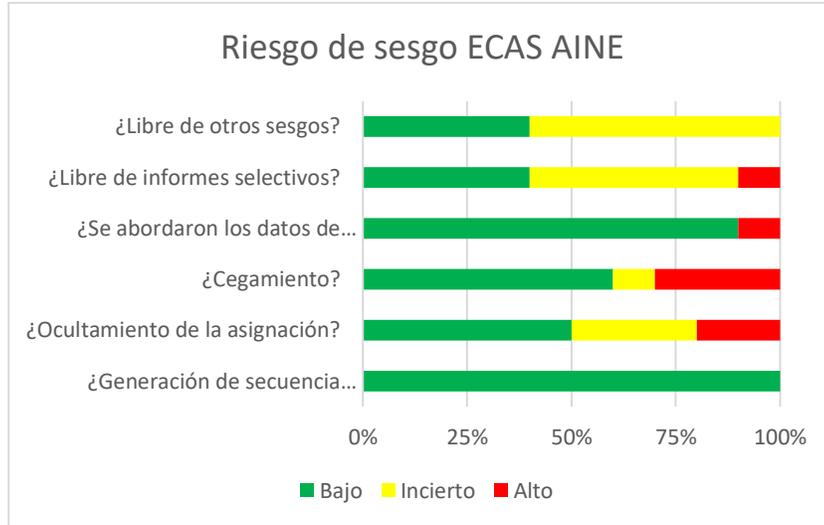
En términos generales, el riesgo de sesgo en los ECAS seleccionados alcanzan un bajo riesgo de sesgo en el 100% de la generación adecuada de aleatorización, 50% respecto del ocultamiento de la secuencia aleatoria, un 60% en cegamiento, 90% en el abordaje de los datos de resultado incompletos y 40% en estar libre de informes selectivos y otros sesgos.

Los ECAS elegidos alcanzan un riesgo incierto en el 30% del ocultamiento de la secuencia aleatoria, mientras que 10% del cegamiento, 50% del dominio de estar libre de informes selectivos y 60% de otros sesgos.

Sólo presentan alto riesgo de sesgo el 20% del ocultamiento de la secuencia aleatoria, 30% del cegamiento, 10% del abordaje de los datos de resultado incompletos y en el 10% del dominio de estar libre de informes selectivos.

En la figura 2 se ve el gráfico de riesgo de sesgo de Cochrane para los ECAS del grupo AINE.

Figura 2. Gráfico de Riesgo de Sesgo ECAS AINES.



La aplicación de las dos mediciones ha permitido tener una mirada más clara de las limitaciones de los ECAS, las que serán consideradas en la discusión y conclusiones de esta investigación.

1.1.3 Fármacos AINE: indicación y diagnóstico.

Respecto a la prescripción de los fármacos del grupo, la indicación de ibuprofeno fue evaluada en 3 ECAS: Thie, Marini, Haghghat con 39, 24 y 60 pacientes intervenidos, respectivamente.

En Thie y Haghghat se comparó la acción del ibuprofeno con sulfato de glucosamina, que es un monosacárido que se ha utilizado para el tratamiento de la osteoartritis²³⁸ y que se cataloga como suplemento alimenticio en muchos países²³⁹. En ambos estudios se administró a los pacientes 1500 mg/día de sulfato de glucosamina y la cantidad de ibuprofeno varió de 800 a 1200mg/día. La duración de la medicación fue de 90 días.

Marini cotejó 1800mg/día de ibuprofeno por 14 días con 900mg/día palmitoiletanolamida (PEA) por 7 días y 600mg/día de PEA por otros 7 días. La PEA es una amida de ácido graso que pertenece a la familia de las N-aciletanolamina sin efecto psicotrópico central y con propiedades antiinflamatorias y analgésicas^{240,241}.

Tanto Thie como Marini lo utilizaron para Osteoartritis o Enfermedad degenerativa de la ATM. Thie diagnosticó según los criterios de diagnósticos establecidos por el American Board of

Orofacial Pain²⁰⁸ y adicionó evidencia radiográfica, mientras que Marini utilizó los criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD).

Haghighat lo prescribió para pacientes con ATM dolorosa, crepitación de la ATM o limitación de la apertura de la boca diagnosticados con los criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD).

Por otra parte, la administración de diclofenaco sódico fue evaluada en 3 ECAS: Di Rienzo, Mejersjö y Kurita con 36, 29 y 18 sujetos de estudio, correspondientemente.

Tanto Mejersjö como Kurita compararon el fármaco con el uso de férula oclusal. Se administró 150mg/día y 100mg/día por 14 y 10 días respectivamente.

No obstante, en el ECA de Kurita se hace una segunda comparación con un grupo de fármacos que denomina *PANACEA* el cual está compuesto por diclofenaco sódico 50mg + carisoprodol 125mg + acetaminofén 300mg + cafeína 30mg, todos administrados por 2v/día en un diseño cruzado y aleatorio donde los pacientes recibieron las 3 alternativas.

Di Rienzo evaluó la eficacia y efectos adversos de 100mg/día de diclofenaco sódico oral en comparación con diclofenaco tópico en gotas indicando 16mg/día por 14 días.

Los diagnósticos fueron variados: Mejersjö lo indicó para osteoartritis de la ATM y Kurita para dolor crónico de los músculos masticatorios por TTM, ambos diagnosticaron según los criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD). En cambio, Di Rienzo lo prescribió para disfunción craneomandibular que determinó con un examen clínico detallado en su investigación.

En el ECA realizado por Yuasa, con una muestra de 60 pacientes, se adicionó ampiroxicam 27mg/día, que es un profármaco eficaz de carbonato de éter no ácido del piroxicam²⁴², a fisioterapia de 2 a 4 semanas para el tratamiento de disfunción de la ATM con desplazamiento del disco sin reducción y sin cambios óseos.

En este estudio se comparó la administración de ampiroxicam y fisioterapia con un grupo placebo sin intervención. Los juicios diagnósticos utilizados fueron los Criterios de ATM establecidos por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales y la Asociación Internacional de Cirujanos Orales y Maxilofaciales^{243,244}.

La investigación realizada por De Carli incluyó a 32 individuos con artralgia de la ATM diagnosticada según los criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD) que se dividieron y cotejaron en 3 grupos: grupo L: láser activo y piroxicam placebo (11 pacientes), grupo Pi: láser placebo y piroxicam (10 pacientes) y Grupo LPi: láser activo y piroxicam (11 pacientes). La dosis de piroxicam administrada fue de 20mg/día y se prescribió durante 10 días.

Ta & Dionne con 68 pacientes reclutados, compararon un AINE, naproxeno 1g/día, con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, celecoxib 200mg/día y ambos con placebo durante 6 semanas para el tratamiento de las ATM dolorosas secundarias al desplazamiento del disco con reducción diagnosticadas según los criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD).

El ECA más reciente, Dalewski, que incluyó a 30 sujetos, comparó los efectos del uso de férula oclusal para el dolor miofascial con la adición de un fármaco nimesulida 200mg/día o punción

seca en puntos gatillo durante 14 días. Para diagnosticar utilizó el dolor unilateral en ATM o zona preauricular.

El número de participantes en los estudios, lugar y fecha de reclutamiento se indica en todos los ECAS analizados, sin embargo, la descripción de la determinación del tamaño muestral sólo se realizó en 5 ensayos.

De estos 5 ensayos, 3 de ellos definieron el número de pacientes para la muestra en base a las tasas de mejoras mostradas por otros estudios del tema:

- Yuasa: en un estudio de Kurita et al. de 1993²⁴⁵ sobre pacientes con desplazamiento del disco sin reducción.
- Ta y Dionne: en un ECA de Simon et al. de 1998²⁴⁶ sobre el uso de inhibidores de la ciclooxigenasa-2 en pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide.
- De Carli: en cuatro ECAS, uno sobre uso de piroxicam en TTM de Van den Berghe et al. 1986²⁴⁷ y tres ECAS sobre el uso de terapia laser de Venezian et al. 2010²⁴⁸, Venancio et al. 2005²⁴⁹ y Carrasco et al. 2008²⁵⁰.

En cambio, Mejersjö realizo un cálculo del tamaño de la muestra basado en el criterio de valoración principal de la eficacia entre diclofenaco y férula a un nivel de significación bilateral del 5% que ellos definieron.

Marini, para la determinación del tamaño de la muestra, asumió a priori que los datos están distribuidos normalmente, las varianzas en los grupos son similares, y que los tamaños de los grupos son iguales.

En la tabla 8 se puede ver el detalle de los ECAS en cuanto a indicaciones de fármacos y diagnósticos asociados.

Tabla 8. AINE utilizados: Indicación y Diagnóstico

<i>Autor Año</i>	<i>n</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Patología</i>	<i>Diagnóstico</i>
<i>Thie 2001</i>	39	GLUCOSAMINA 500 mg 3v/día IBUPROFENO 400mg 3v/día Durante 90 días	Osteoartritis o Enfermedad degenerativa de la ATM (DJD).	Criterios de diagnóstico para DJD establecidos por el American Board of Orofacial Pain. Evidencia radiográfica.
<i>Marini 2012</i>	24	PEA 900 mg por 7 días y 600mg por 7 días. IBUPROFENO 600mg 3v/día por 14 días.	Osteoartritis o Enfermedad degenerativa ATM o artralgia ATM.	Criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD) del grupo III del Eje I.
<i>Haghighat 2013</i>	60	IBUPROFENO 400 mg 2v/día GLUCOSAMINA 1500mg /día Durante 90 días.	ATM dolorosa, crepitación de la ATM o limitación de la apertura bucal.	Criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD) del Eje I.
<i>Di Rienzo 2004</i>	36	DICLOFENACO SÓDICO ORAL 50 mg 2v/día DICLOFENACO TÓPICO 10 gotas 4v/día (16mg/día) Durante 14 días.	Disfunción Craneomandibular.	Examen clínico, prueba audiométrica, impedancia auditiva y estratigrafía de la ATM

<i>Mejersjö 2008</i>	29	FÉRULA OCLUSAL DICLOFENACO SÓDICO ORAL 50 mg 3v/día. Duración 90 días.	Osteoartritis (OA) de la ATM.	Criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD).
<i>Kurita 2015</i>	18	FÉRULA OCLUSAL DICLOFENACO SÓDICO 50 mg 2v/día PANACEA: diclofenaco sódico 50mg + carisoprodol 125mg + acetaminofén 300mg + cafeína 30mg) 2v/día PLACEBO. Duración 10 días.	Dolor crónico en los músculos masticatorios debido a TTM.	Criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD).
<i>Yuasa 2001</i>	60	AMPIROXICAM 27 mg + Fisioterapia. Grupo control no tratado. Durante 2 o 4 semanas.	Disfunción de la ATM: desplazamiento del disco sin reducción y sin cambios óseos.	Criterios de ATM establecidos por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales y la Asociación Internacional de Cirujanos Orales y Maxilofaciales.
<i>Yuasa 2001</i>	60	AMPIROXICAM 27 mg + Fisioterapia. Grupo control no tratado. Durante 2 o 4 semanas.	Disfunción de la ATM: desplazamiento del disco sin reducción y sin cambios óseos.	Criterios de ATM establecidos por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales y la Asociación Internacional de Cirujanos Orales y Maxilofaciales.
<i>De Carli 2013</i>	32	LÁSER + PIROXICAM 20mg 1v/día LÁSER + PIROXICAM PLACEBO LÁSER PLACEBO + PIROXICAM 20mg 1v/día Durante 10 días	Artralgia de la ATM.	Criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD).
<i>Ta & Dionne 2004</i>	68	NAPROXENO 500 mg 2 v/día CELECOXIB 100mg 2 v/día PLACEBO Durante 6 semanas	ATM dolorosas secundarias al desplazamiento del disco con reducción.	Criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD) del Eje I.
<i>Dalewski 2019</i>	30	FERULA + NIMESULIDA 100mg 2 v/día FERULA +PUNCIÓN SECA FERULA Duración 14 días	Dolor miofascial.	Dolor unilateral localizado en la ATM o en la zona preauricular

1.1.4 Fármacos AINE: medidas de resultado y conclusiones.

Las medidas de resultados fueron definidas en el 100% de los ECAS analizados, las con mayor presencia fueron: la evaluación del dolor, definida como grado, intensidad y/o nivel, medida con una EVA en el 100% de los estudios y grado de apertura bucal presente en el 80% de ellos.

Los efectos adversos se reportaron en el 60% (Thie, Marini, Haghghat, Di Rienzo, Mejersjö, Ta & Dionne) y los efectos sobre la calidad de vida en el 20% de las investigaciones (Ta & Dionne y Dalewski).

El estudio de Mejersjö, evaluó como medida secundaria la temperatura de la ATM y encontró que los resultados no pudieron correlacionarse con el grado de síntomas en ninguna etapa del ensayo, por lo que no la incluye en sus conclusiones.

La administración de ibuprofeno en los 3 ECAS donde fue evaluado, Thie, Haghghat y Marini, mostró mejorías en las medidas de resultado, tanto en la EVA de dolor como en la medida de apertura bucal, estadísticamente significativas, pero según Marini y Haghghat fue inferior al grupo que ingirió PEA y sulfato de glucosamina respectivamente.

Además, en el ECA de Marini un 25% de los pacientes del grupo de ibuprofeno presentaron efectos adversos leves, como dolor o irritación gástrica, y en Haghghat, el ibuprofeno, presentó más eventos adversos que PEA con significancia estadística.

En el estudio de Thie el ibuprofeno muestra resultados positivos en el rango determinado por el investigador, como una disminución del 20% en el resultado primario (dolor de la ATM con función), similares al sulfato de glucosamina sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

También, señala Thie, que los 39 pacientes que completaron el estudio no informaron efectos adversos con ninguno de los medicamentos, pero si hubo retiros cuatro pacientes (8,8% de 45) que tomaban ibuprofeno y 2 individuos (4,4% de 45) que tomaban glucosamina debido a los efectos secundarios, principalmente dolor estomacal.

Respecto a la comparación entre el uso de férula oclusal exclusiva y la adición de diclofenaco para el manejo del dolor, Mejersjö, plantea que ambos tratamientos producen efectos benéficos con significancia estadística, pero que la respuesta positiva comenzaría antes cuando se asocia a la ingesta del fármaco, influyendo principalmente en la disminución de la sensibilidad de la ATM en la palpación y en el dolor articular durante los movimientos.

En cuanto a los efectos adversos, Mejersjö encontró que un 43% de los pacientes que utilizaron férula y un 33% de los pacientes, a quienes se les administró diclofenaco, presentaron efectos adversos moderados a leves.

Kurita muestra resultados estadísticamente significativos en favor de la adición de diclofenaco al uso de férula oclusal, sobre placebo, pero no indica el seguimiento de los posibles efectos adversos.

Dalewski, encontró diferencias estadísticamente significativas entre la percepción del dolor y la calidad de vida al interior de los grupos de su estudio comparando antes y después del tratamiento.

Asimismo, Dalewski, al contrastar los grupos, los pacientes que recibieron nimesulida, según el SPAQ, lograron mejorar la calidad del sueño y también disminuyó su dolor, medida con EVA, en comparación con el grupo que utilizó férula/punción seca y el grupo que sólo utilizó el aparato oclusal. Tampoco reporta efectos adversos o secundarios.

Los resultados de Yuasa en su comparación de fisioterapia unida al ampiroxicam con placebo, grupo no tratado, para el tratamiento de disfunción en la ATM son estadísticamente significativos en favor de la terapia más el medicamento a las 4 semanas, tanto en los EVA de dolor, como en apertura bucal máxima e interferencia con la vida diaria.

Conjuntamente, las cifras de Yuasa, indican que los pacientes con mayor grado de disfunción responderían mejor a la aplicación del tratamiento.

De Carli, implementa tres grupos de seguimiento para comparar terapia láser exclusiva, terapia láser unida a piroxicam y sólo piroxicam para el tratamiento de la artralgia de la ATM, encontrando que todas las terapias son efectivas para disminuir el dolor con significancia estadística, pero no existen diferencias entre ellas.

No obstante, en este estudio, De Carli, se señala que, en el seguimiento de 30 días, sólo el piroxicam fue más efectivo que la terapia de láser.

Sólo encontramos un ECA, Ta & Dionne, que compara fármacos dentro del grupo AINE, naproxeno un AINE convencional, con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), celecoxib y placebo, sus resultados muestran que naproxeno es estadísticamente superior en el manejo del dolor y apertura bucal respecto a celecoxib y placebo.

Ta & Dionne midieron calidad de vida de los pacientes de su estudio con el instrumento SF-36, quienes al comienzo se encontraban en un rango normal en comparación con los datos normativos publicados de la población de EE. UU.²⁵¹ y aunque todos los sujetos tuvieron puntuaciones ligeramente mejoradas después de la participación en el estudio, no se detectaron diferencias significativas para los tres grupos de tratamiento.

Además, Ta & Dionne encontraron un 40% más de efectos adversos leves a moderados, en el grupo que recibió naproxeno sobre los grupos que ingirieron celecoxib y placebo.

En cuanto a vía de administración, encontramos un ECA, Di Rienzo, que compara el diclofenaco de uso oral con la aplicación tópica, no encontrando diferencias significativas en su acción en el dolor y la apertura bucal.

La incidencia de efectos adversos, en el estudio de Di Renzo, fue más alta cuando la administración fue por vía oral, presentándose en el 89% de los pacientes a nivel gástrico. Aunque en menor medida, la administración tópica no estuvo exenta de efectos no deseados, en un 17% de los sujetos de estudio se pesquisarón manifestaciones de irritación dérmica en la zona de aplicación.

En la tabla 9 se puede ver el detalle de los ECAS en cuanto a medidas de resultado y conclusiones.

Tabla 9. Medidas de Resultado y Conclusiones ECAS AINE

<i>Autor Año</i>	<i>Medida Primaria</i>	<i>Medida Secundaria</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
<i>Thie 2001</i>	Reducción del 20% o más en el dolor articular	Apertura máxima indolora.	Ambos grupos mostraron una respuesta clínica positiva. 71% con GS	Glucosamina e Ibuprofeno reducen los niveles de dolor

	con función medida con EVA modificada ²⁵² . Efectos secundarios.	Sensibilidad de los músculos masticatorios extraorales.	y 61% con Ibuprofeno. Sin diferencia estadística entre los grupos ($p = 0,73$).	en pacientes con enfermedad degenerativa de la ATM.
<i>Marini 2012</i>	Nivel de dolor medida con EVA 2 veces al día.	Apertura bucal máxima. Efectos adversos.	La disminución del dolor y la apertura bucal máxima fueron significativamente mejores ($p=0,0001$ y $p= 0,022$) en el grupo que ingirió PEA. El 25% de los pacientes ibuprofeno notificaron efectos adversos leves.	Estos datos sugieren PEA es eficaz para reducir la artrosis y el dolor por artralgia relacionados con TTM.
<i>Haghighat 2013</i>	Intensidad de dolor medida con EVA.	Apertura bucal máxima. Efectos adversos.	Ambos grupos mejoraron significativamente el dolor postratamiento y la apertura mandibular. Pero existió una mejoría en las 2 medidas significativamente mayor en los pacientes tratados con glucosamina ($P <0,0001$ y $0,01$). La tasa de eventos adversos fue significativamente menor en el grupo de sulfato de glucosamina con valor de $p <0,0001$.	En comparación con el ibuprofeno, la glucosamina es más eficaz y segura para el tratamiento de pacientes con trastorno degenerativo de la articulación de la ATM.
<i>Di Rienzo 2004</i>	Dolor, sensibilidad de la ATM y la limitación funcional de la apertura bucal medida con EVA y cuestionario.	Efectos adversos.	Todos los pacientes mostraron alivio del dolor. La diferencia entre los dos grupos no fue significativa ($p > 0.05$) y tampoco en la limitación funcional de la apertura bucal ($p > 0.05$). Un 89% de los pacientes tratados con fórmula oral y un 17% con fórmula tópica presentaron efectos adversos leves a moderados.	Diclofenaco aplicado tópicamente y el diclofenaco oral son igualmente efectivos en el tratamiento de los síntomas de disfunción de la ATM
<i>Mejersjö 2008</i>	Grado de dolor y malestar medido con EVA. Dolor a la palpación lateral de la ATM y dolor en movimientos mandibulares.	Capacidad de apertura bucal. Temperatura ATM. Efectos adversos.	La baja en los síntomas medidos con EVA fue significativa a la semana con diclofenaco y 3 meses después para férula. Reducción media significativa de los síntomas clínicos y notificados a la semana con diclofenaco y al mes con la férula. Capacidad de apertura mejoró con la férula después de 1 y 3 meses y para el grupo de diclofenaco se alcanzó después de 1 semana. Un 43% del grupo férula y un 33% de diclofenaco presentaron efectos adversos leves a moderados.	Ambos tratamientos redujeron significativamente el dolor y el malestar de los pacientes y los signos clínicos de la artrosis. La mejoría parece iniciar antes con diclofenaco y sobre todo influye en la sensibilidad a la palpación de la ATM y el dolor en el movimiento.
<i>Kurita 2015</i>	Intensidad de dolor a la palpación con EVA. Cuestionario de 11 preguntas para dolor diario.	Sin medida secundaria.	Con diclofenaco sódico y panacea, la prueba de Friedman mostró diferencias significativas entre las puntuaciones diarias de dolor ($p=0,00002$), ($p= 0,00016$). No hubo diferencias entre los fármacos.	Todas las terapias evaluadas redujeron el dolor de TTM después de 10 días. Ambos fármacos fueron más efectivos que placebo, lo que promueve un alivio

				significativo del dolor al tercer día, mientras que el grupo placebo lo promueve solo al octavo día.
<i>Yuasa 2001</i>	Grado de disfunción moderada o severa medida con: Apertura máxima de la boca. Medido con EVA: Dolor articular en reposo. Dolor articular al abrir y cerrar. Dolor articular al masticar. Interferencia con la vida diaria.	Sin medida secundaria.	Mejora del 60% en el grupo de tratamiento en comparación con el 33% en el grupo de control durante las 4 semanas completas del estudio. La apertura máxima de la boca y la interferencia con la vida diaria mostraron una mejora significativa en el grupo de tratamiento. Pacientes con disfunción severa respondieron mejor al tratamiento	Combinación de AINE y fisioterapia durante 4 semanas es eficaz como tratamiento primario de pacientes con desplazamiento de disco sin reducción y sin cambios óseos.
<i>De Carli 2013</i>	Informe de dolor subjetivo medido con EVA. Apertura máxima de la boca. Palpación manual de puntos sensibles.	Sin medida secundaria.	Todos los grupos de estudio tuvieron una mejora significativa en las puntuaciones de EVA ($p < 0,05$) y no hubo diferencias significativas entre los grupos. La apertura bucal máxima no mostró diferencias entre el inicio y el final del tratamiento para ninguno de los grupos. El dolor articular a la palpación mostró una reducción significativa del dolor solo para el grupo con piroxicam sin diferencias entre ellos.	Asociación de terapia laser y piroxicam no fue más efectiva que las individuales. Todos las terapias fueron efectivas para disminuir el dolor. En el seguimiento de 30 días, el uso de piroxicam fue más efectivo que el uso de láser.
<i>Ta & Dionne 2004</i>	Eficacia en el tratamiento del dolor medido con EVA.	Evaluación de función: apertura bucal máxima cómoda. Impacto del dolor crónico en la vida diaria: SF-36. Efectos adversos	Naproxeno fue significativamente superior a placebo en cuanto a dolor y apertura bucal. Celecoxib mostró una disminución gradual del dolor con respecto al valor inicial pero los resultados medios no difirieron del placebo y tampoco en cuanto a la apertura de la boca. En SF-36 no existieron diferencias significativas en ningún grupo. 40% más de efectos adversos leves a moderados con naproxeno que con grupo de celecoxib y placebo.	Naproxeno en comparación con celecoxib y placebo es eficaz para el tratamiento de ATM dolorosas.
<i>Dalewski 2019</i>	Nivel de dolor medida con EVA. Cuestionario de Actividad del Dolor y el Sueño (SPAQ)	Sin medida secundaria.	Todos los grupos muestran diferencias significativas en EVA y SPAQ se comparan los resultados antes y después del tratamiento. El grupo tratado con AINE en la prueba postratamiento de EVA y SPAQ muestra	Nimesulida mostró un alivio del dolor orofacial y una mejora de la calidad del sueño después de 3 semanas en

diferencias significativas con los otros grupos.	comparación con la férula utilizado sin ayuda o junto con la punción seca.
No hay diferencias significativas entre placebo y punción seca.	

El resultado global de los ECA de AINE elegidos muestra que en el 50% de ellos, lo que corresponde a 205 pacientes, representando al 52% del total de los sujetos intervenidos, el AINE puesto a prueba es mejor como terapia del dolor en TTM y/o subgrupos que el comparador estudiado.

En el 30%, que incluye a 107 pacientes, 27% del total de las muestras, el AINE administrado es igual que el comparador seleccionado teniendo respuestas clínicas similares o diferencias sin significancia estadística en el ensayo.

Por último, 20% de los estudios que incluye a 84 pacientes, 21% del total, da cuenta que a pesar de que los AINE obtienen resultados positivos en las medidas determinadas en el estudio son menos eficaces que los comparadores. En la tabla 10 podemos ver desagregadas estas conclusiones.

Tabla 10. Conclusión general ECAS AINE

Medicamento	Comparador	Estudio	Conclusión
Ibuprofeno	Glucosamina	Thie	Igual de efectivo
		Haghighat	Menos efectivo
	PEA	Marini	Menos efectivo
Diclofenaco Sódico	Férula	Mejersjö	Consigue mejoría antes
		Kurita	Mejor que férula sola
Nimesulida		Dalewski	Mejor que férula sola
Ampiroxicam + Fisioterapia	Grupo no tratado	Yuasa	Tratamiento eficaz
Naproxeno	Celecoxib Placebo	Ta & Dionne	Mejor que celecoxib y placebo
Diclofenaco vía oral	Diclofenaco vía tópica	Di Rienzo	Igual de efectivo
Piroxicam + laser		De Carli	Todo los grupos mejoran
Piroxicam + placebo laser			Igual de efectivo
Piroxicam placebo + laser			

1.2.- Análisis de las RS de AINE

Se seleccionaron, en base a los criterios de inclusión, 8 RS de AINE: Sommer 2002²⁵³, List 2003²⁵⁴, Mujakperuo 2010²⁵⁵, List 2010¹¹⁷, Hugger 2013²⁵⁶, Häggman-Henrikson 2017²²⁵, Brett 2018¹⁹⁶ y Kulkarni 2020²³⁷.

Dos de ellas, List 2010 y Häggman-Henrikson declaran incorporar el análisis estadístico, metaanálisis, en sus resultados, sin embargo, sólo la RS de Häggman-Henrikson lo realiza. La última

fecha de búsqueda es abril de 2018. Estas revisiones incluyen tanto ECAS como otras RS en los estudios primarios analizados.

1.2.1.-Análisis metodológico RS AINE:

Las RS encontradas, se analizaron con la lista de verificación PRISMA, encontrando que el promedio de cumplimiento fue de 23 sobre 27 puntos, lo que equivale al 85% de cumplimiento en general. El 63% de las RS cumplen sobre el 85% de los requerimientos y el 37% restante alcanza sobre el 55% de desempeño. En la tabla 11 se puede ver el detalle general y de cada estudio.

Tabla 11. Criterios PRISMA RS AINE

		Sommer	List 2003	Mujakperuo	List 2010	Hugger	Hägghman-Henrikson	Brett	Kulkarni	%
<i>Revisiones sistemáticas</i>										
1	Título: Identificar como RS.	0	1	1	1	0	1	1	1	75
2	Resumen: Resumen estructurado.	1	1	1	1	0	1	1	1	88
Introducción										
3	Justificación: conocimiento existente.	1	1	1	1	1	1	1	1	100
4	Objetivos y/o preguntas: Explícitos.	1	1	1	1	1	1	1	1	100
Metodología										
5	Criterios de elegibilidad: inclusión y exclusión.	1	1	1	1	1	1	1	1	100
6	Fuentes de información: bases y fecha.	1	1	1	1	1	1	1	1	100
7	Estrategia de Búsqueda.	0	1	1	1	1	1	1	1	88
8	Proceso de Selección de los estudios.	0	1	1	1	0	1	1	1	75
9	Proceso de extracción de datos.	0	1	1	1	0	1	1	1	75
10a	Lista de datos: Enumere y defina los desenlaces	0	0	1	1	0	1	1	1	63
10b	Lista de datos: Defina todas las demás variables.	0	0	1	1	0	1	1	1	
11	Riesgo de sesgo en los estudios individuales	1	1	1	1	1	1	1	1	100
12	Medidas de efecto: para cada desenlace.	1	0	1	1	1	1	1	1	88
13a	Métodos de síntesis: proceso utilizado para decidir estudios para cada síntesis.	NC	NC	NC	NC	NC	1	NC	NC	
13b	Métodos de síntesis: método requerido para preparar los datos para cada síntesis.	NC	NC	NC	NC	NC	0	NC	NC	
13c	Métodos de síntesis: métodos elegidos para presentar visualmente resultados.	NC	NC	NC	NC	NC	1	NC	NC	
13d	Métodos de síntesis: métodos para sintetizar los resultados y justifique.	NC	NC	NC	NC	NC	0	NC	NC	67
13e	Métodos de síntesis: métodos para explorar posibles causas de heterogeneidad.	NC	NC	NC	NC	NC	1	NC	NC	
13f	Métodos de síntesis: Describa análisis de sensibilidad para evaluar la robustez resultados.	NC	NC	NC	NC	NC	1	NC	NC	
14	Evaluación del sesgo en la publicación: métodos riesgo de sesgo debido a resultados faltantes.	NC	NC	NC	NC	NC	0	NC	NC	0
15	Evaluación de la certeza de la evidencia: métodos para cada desenlace.	NC	NC	NC	NC	NC	0	NC	NC	0
Resultados										
16a	Selección de los estudios.	1	1	1	1	1	1	1	1	88
16b	Cite los estudios excluidos con razones	0	1	1	1	0	1	1	1	

17	Características de los estudios.	1	1	1	1	1	1	1	1	100
18	Riesgo de sesgo de los estudios individuales	1	1	1	1	1	1	1	1	100
19	Resultados de los estudios individuales	1	1	1	1	1	1	1	1	100
20a	Resultados de la síntesis: resume características y riesgo de sesgo entre los estudios.	NC	NC	NC	NC	NC	0	NC	NC	
20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas.	NC	NC	NC	NC	NC	1	NC	NC	50
20c	Presente los resultados sobre heterogeneidad	NC	NC	NC	NC	NC	1	NC	NC	
20d	Presente resultados de análisis de sensibilidad para medir robustez de resultados sintetizados.	NC	NC	NC	NC	NC	0	NC	NC	
21	Sesgos en la publicación	NC	NC	NC	NC	NC	0	NC	NC	0
22	Certeza de la evidencia	NC	NC	NC	NC	NC	0	NC	NC	0
Discusión										
23a	Interpretación general de resultados en el contexto de otras evidencias.	1	1	1	1	1	1	1	1	
23b	Argumente limitaciones de la evidencia incluida.	1	1	1	1	1	1	1	1	91
23c	Argumente limitaciones de procesos de revisión.	0	0	1	1	0	1	1	1	
23d	Argumente las implicaciones de resultados para la práctica, políticas y futuras investigaciones.	1	1	1	1	1	1	1	1	
Otras Informaciones										
24a	Señale el registro de RS o declare que no hay.	0	1	1	1	0	1	1	1	
24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo o declare que no se ha redactado.	0	0	1	0	0	1	1	0	54
24c	Describa y explique cualquier enmienda en el registro o en el protocolo.	0	0	1	0	0	1	1	1	
25	Financiación	0	0	1	0	0	1	1	1	50
26	Conflicto de intereses	0	0	1	1	0	1	1	1	63
27	Disponibilidad de datos, códigos y materiales.	0	0	1	0	0	1	1	1	50
Puntaje Total		17	21	27	24	17	22	27	27	85

0: no cumple con el requisito, 1: cumple con el requisito, NC: no corresponde.

Las investigaciones de Mujakperuo, Brett y Kulkarni, alcanzan como promedio relativo 27 puntos que es la mayor puntuación y los estudios de Sommer y Hugger, únicamente, 17 puntos siendo la puntuación más baja.

Respecto al desempeño de los estudios en las condiciones de título, el 75%, lo que corresponde a 6 investigaciones de un total de 8, se identifica como una RS, son los estudios de List 2003, Mujakperuo, List 2010, Häggman-Henrikson, Brett y Kulkarni.

En el ítem resumen, un 88% de las RS entrega información ordenada, precisa y pertinente de su investigación cumpliendo adecuadamente este punto, únicamente la RS de Hugger no logra esta calificación.

El 100% de los estudios justifica y plantea su objetivo de investigación en la introducción de manera óptima.

En cuanto a la metodología empleada, el promedio de cumplimiento general es del 69% si consideramos todos los estudios, incluida la RS con metaanálisis, lo que podría desvirtuar el desempeño grupal, pero, como ya señalamos, no altera los resultados individuales.

Al analizar el comportamiento de las RS en los ítems de metodología, excluyendo los relativos al metaanálisis, el promedio general alcanza un 86% de cometido favorable.

Los ítems con desarrollo más bajo son respecto a la lista de datos donde 5 RS, Mujakperuo, List 2010, Häggman-Henrikson, Brett y Kulkarni, lo que representa el 63%, lo realizan convenientemente.

También dentro de los factores metodológicos, otros puntos bajos son la descripción de la selección de los estudios y el proceso de extracción de datos una vez elegidas las investigaciones, las RS logran un 75% de acatamiento, ya que Sommer y Hugger no lo detallan suficientemente.

En resumen, la valoración del comportamiento general de las RS en resultados varía del 63% al 97% si consideramos todos los estudios en todos los ítem o si eliminamos los apartados relacionados con el metaanálisis respectivamente.

En resultados, al analizar el comportamiento de las investigaciones sin síntesis estadística observamos que el punto a mejorar es la información, citas bibliográficas, de los estudios excluidos y las razones para esta decisión, ya que Sommer y Hugger no lo realizan.

En relación al ejercicio de la síntesis estadística, Häggman-Henrikson al realizar el metaanálisis selecciona estudios primarios con diagnósticos realizados con distintos estándares lo que conlleva a que la naturaleza y la gravedad de las condiciones incluidas son inciertas y, además, los estudios incluyeron intervenciones farmacológicas tópicas, locales y sistémicas, con diferentes dosis y duraciones, por lo que no se puede deducir que aspecto es responsable de los efectos observados: el fármaco, la dosis, vía de administración o la duración del tratamiento²²⁶.

En la discusión las RS evaluadas alcanzan el 91% de efectividad, debido a que los estudios de Sommer, List 2003 y Hugger no integran las limitaciones de su investigación.

En otras informaciones el objetivo se cumple en un promedio general de 54%. A medida que las RS son más actuales, Häggman-Henrikson, Brett y Kulkarni, mejora la implementación del registro, protocolo y el acceso a esta información.

Cabe destacar, como excepción la investigación de Mujakperuo, que al ser una revisión Cochrane ya en el 2010 se desempeña efectivamente en todas las variables.

Las fuentes de financiación y la disponibilidad de datos, códigos y materiales sólo lo practican el 50% de las RS, que son los estudios de Mujakperuo, Häggman-Henrikson, Brett y Kulkarni. A estos estudios se suma la RS List 2010, todos los cuales declaran conflicto de intereses, lo que representa el 63% del total.

1.2.2. Evaluación Riesgo de Sesgo RS AINE:

Simultáneamente, se valoró el riesgo de sesgo en las RS con la herramienta AMSTAR-2, que, según sus parámetros, considera que el 63% de las investigaciones cuenta con un nivel elevado de confianza y un 37% de los estudios tiene un nivel bajo de confianza en sus resultados. En la Tabla 12 se encuentran los distintos aspectos de la evaluación.

Entre las RS con un nivel de elevada confianza tenemos a: List 2003, Mujakperuo, List 2010, Brett y Kulkarni. Si bien Mujakperuo y Brett dan cuenta de un registro de protocolo y cómo acceder a él, List 2003, List 2010 y Kulkarni señalan haber realizado el protocolo sin registro. Además,

incluyen todos los requerimientos de este ítem como una pregunta de investigación bien formulada, detalle de la estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión por lo que se ha considerado en todas ellas como un criterio logrado.

Todas estas investigaciones realizan una adecuada búsqueda de la literatura incluyendo más de 3 bases de datos, búsqueda manual en referencias u otras páginas de registro de ECAS y solicitando información a expertos en el área.

Además, las RS dan cuenta de los estudios excluidos, con las correspondientes citas bibliográficas, y las razones de no considerarlos, las cuales coinciden con las previamente establecidas en el protocolo.

List 2010 y Brett que contienen a otras RS como estudios primarios evalúan el riesgo de sesgo de ellos con AMSTAR-2. Kulkarni y List 2003 evalúan los ECAS seleccionados en sus trabajos con escala Jadad y Mujakperuo con las indicaciones del Manual Cochrane.

Respecto a la aplicación del análisis estadístico, metaanálisis, sólo List 2010 señala aplicarlo en el título de su RS, sin embargo, al analizar el texto éste no se efectuó. El autor no revela razones, pero la información que entrega, como RS sin metaanálisis, es de alta calidad, por lo que se evaluaron como no corresponde (NC) los ítems del metaanálisis.

Las 5 RS consideran el riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados señalando con claridad los estudios primarios de alto riesgo de sesgo y las investigaciones de muestra pequeña para evitar conclusiones erróneas.

Tabla 12. Clasificación AMSTAR-2 RS AINE

Dominios críticos AMSTAR-2	Sommer	List 2003	Mujakperuo	List 2010	Hugger	Högman-Henrikson	Brett	Kulkarni
1. Protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
2. Adecuada búsqueda en la literatura (ítem 4)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
3. Justificación de los estudios excluidos (ítem 7)	No	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si
4. Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos (ítem 9)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
5. Métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11)	NC	NC	NC	NC	NC	No	NC	NC
6. Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión (ítem 13)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
7. Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (ítem 15)	NC	NC	NC	NC	NC	Si	NC	NC
N° de dominios críticos NO cumplidos	1	0	0	0	1	1	0	0

Si: cumple el criterio, No: no cumple el criterio, Parcial: cumple parcialmente el criterio, NC. No corresponde

Después de la evaluación , se consideraron con un nivel de confianza bajo en sus resultados a las RS de: Sommer, Hugger y Häggman-Henrikson.

Sommer y Hugger cumplen con los criterios críticos, a excepción de justificar los estudios excluidos (ítem 7), ya que no dan a conocer las razones de exclusión en detalle de los estudios y tampoco se pueden acceder a ellos, no hay citas bibliográficas al respecto.

Las investigaciones de Sommer y Hugger, al igual que en las RS de List 2003, List 2010 y Kulkarni, respecto al protocolo registrado antes de la revisión, señalan el protocolo a usar sin registro e incluyen todos los requerimientos de este ítem, como una pregunta de investigación bien formulada, detalle de la estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, por lo que se ha considerado, en todas ellas, como un criterio logrado.

Si bien la RS de Häggman-Henrikson no cumple satisfactoriamente el criterio crítico respecto a la elección de estudios primarios para aplicar el análisis estadístico, cuestión ya abordada en la evaluación de los criterios PRISMA en el punto anterior, los otros juicios metodológicos como el registro del protocolo, evaluación de riesgo de sesgo en los ECAS seleccionados, la adecuada búsqueda de literatura, entre otros, son cumplidos cabalmente, por lo que es evaluado con sólo una debilidad crítica.

1.2.3- Revisiones sistemáticas: estudios incluidos y recomendación

Para analizar las características de las RS las dividiremos según las conclusiones a las que llegaron después del análisis respecto a los efectos de los fármacos incluidos.

El 50% de las RS, es decir, cuatro de ellas, concluyen que no existen antecedentes suficientes o que los resultados informados, favorables o desfavorables, no son estadísticamente significativos para recomendar el uso de AINE en TTM.

Son los estudios de Sommer, List 2003, Mujakperuo y Brett, que incluyen 71 estudios primarios con un total de 4324 pacientes evaluados. Las RS de Sommer, List 2003 y Mujakperuo sólo incluyen ECAS en sus estudios primarios, en cambio, Brett sólo contiene a otras RS como investigaciones base.

Los ECAS de esta investigación que analizan las RS son Yuasa 2001, Ta & Dionne 2004 y las RS de Mujakperuo y Häggman-Henrikson.

Las fechas de búsqueda incluidas en sus investigaciones abarcan hasta agosto del 2010 en ECAS y hasta abril del 2018 en RS.

El 75% de ellas, 3 estudios (List2003,Mujakperuo y Brett) , fue calificado con alta confianza y el 25%, equivalente a una RS (Sommer), con baja confianza en sus resultados.

El otro 50% de las RS de AINE incluidas, 4 estudios, creen que existe alguna evidencia que sugiere que los AINE pueden aliviar el dolor y mejorar la apertura de la boca en pacientes con TTM y que los AINE serían eficaces en el tratamiento del dolor en comparación con el placebo.

List 2010 y Kulkarni señalan que su efectividad sería en TTM en general sin evidencia suficiente para poder establecer su acción en subgrupos diagnósticos ni recomendar dosis o tipos diferentes de AINE.

En cambio, Hugger y Häggman-Henrikson señalan que los AINE serían efectivos en el tratamiento de la artralgia de ATM sin definir que fármaco del grupo o que dosis/duración de administración sería recomendable.

Estas 4 RS, List 2010, Kulkarni, Hugger y Häggman-Henrikson incluyen a 96 estudios primarios con un total de 4237 pacientes evaluados. Las investigaciones de Kulkarni, Hugger y Häggman-Henrikson solo abarcan a ECAS en su investigación y List 2010 únicamente a RS.

Las fechas de búsqueda incluidas en sus investigaciones abarcan hasta marzo del 2017 en ECAS y hasta septiembre del 2009 en RS. El 50% de ellas fue calificado con alta confianza (List 2010 y Kulkarni) y el otro 50% con baja confianza en sus resultados (Hugger y Häggman-Henrikson).

Los ECAS de esta investigación que analizan las RS son Thie 2001, Yuasa 2001, Ta & Dionne 2004, Di Rienzo 2004, Mejersjö 2008, Marini 2012, De Carli 2013, Kurita 2015 y las RS de Sommer 2002 y List 2003.

En la tabla 13 se puede ver el detalle de cada RS respecto a los estudios primarios incluidos (número de estudios y número de pacientes), el instrumento utilizado para evaluar el riesgo de sesgo, la coincidencia de los estudios primarios seleccionados con los presentes en esta investigación y se ordenan en base a las recomendaciones de sus resultados.

Tabla 13. RS AINE: Estudios Primarios según Resultados

<i>Autor Año</i>	<i>Fecha búsqueda. Tipo de estudios</i>	<i>Estudios de esta investigación incluidos</i>	<i>Evaluación de riesgo de sesgo en estudios primarios</i>	<i>Resultados</i>
<i>Sommer 2002</i>	Hasta agosto 2001. Sólo incluye ECAS: 27 estudios 931 pacientes	Yuasa 2001.	Mide riesgo de sesgo de los ECAS con Escala Jadad.	No hay evidencia suficiente para respaldar uso de AINE en TTM.
<i>List 2003</i>	Hasta octubre 2000 Sólo incluye ECAS entre 1983 y 1999: 11 estudios 368 pacientes	No incluye ninguno de los ECAS de AINE analizados en este estudio.	Mide riesgo de sesgo de los ECAS con Escala Jadad.	El uso común de analgésicos en TTM no está respaldado por evidencia científica.
<i>Mujakperuo 2010</i>	Hasta agosto 2010. Sólo incluye ECAS: 11 estudios 496 pacientes	Ta & Dionne 2004	Evaluación del riesgo de sesgo como lo describe el Manual Cochrane.	Actualmente, no hay evidencia suficiente para respaldar o no la efectividad de los fármacos para el manejo del dolor por TTM.
<i>Brett 2018</i>	Hasta abril 2018. Sólo incluye RS: 22 estudios de fármacos vía oral. 2528 pacientes	Mujakperuo 2010 Häggman-Henrikson 2017	Evaluación del grado de confianza en resultados de las RS primarias con AMSTAR-2.	No se informaron resultados favorables o desfavorables estadísticamente significativos.

<i>List 2010</i>	Hasta sept 2009. Sólo incluye RS: 30 estudios de fármacos vía oral 1299 pacientes	Sommer 2002 List 2003	Evaluación del grado de confianza en resultados de las RS primarias con AMSTAR-2.	Más eficaz que el placebo fueron los analgésicos en el tratamiento de TTM.
<i>Kulkarni 2020</i>	Hasta abril 2018. Sólo incluye ECAS: 11 estudios 424 pacientes	Thie 2001 Yuasa 2001 Ta & Dionne 2004 Di Rienzo 2004 Mejersjö 2008 Marini 2012 De Carli 2013 Kurita 2015	Mide riesgo de sesgo de los ECAS con Escala Jadad.	Existe alguna evidencia que sugiere que los AINE pueden aliviar el dolor y mejorar la apertura de la boca en pacientes con TTM. No hay evidencia suficiente para concluir el tipo, la dosis y la duración de los AINE ni para qué subgrupo diagnóstico.
<i>Hugger 2013</i>	Hasta septiembre 2012. Sólo incluye ECAS: 14 estudios 481 pacientes	Thie 2001 Ta & Dionne 2004 Di Rienzo 2004 Mejersjö 2008 Marini 2012	Mide riesgo de sesgo de los ECAS con Escala Jadad.	Se puede afirmar que los AINE parecen ser efectivos en el tratamiento de la artralgia de la ATM.
<i>Häggman-Henrikson 2017</i>	Hasta marzo 2017. Sólo incluye ECAS: 41 estudios 2033 pacientes	Thie 2001 Ta & Dionne 2004 Mejersjö 2008 Marini 2012	Evaluación riesgo de sesgo: Agencia Sueca de Evaluación de Tecnología de Salud y Evaluación de Servicios Sociales (SBU) ²⁵⁷	La síntesis narrativa sugiere que los AINE son tratamientos efectivos para el dolor articular de TTM.

1.3.- Discusión grupo AINE

Al realizar la búsqueda de información respecto al uso de medicamentos para TTM en adultos, el grupo más representado son los AINE, que han sido, tradicionalmente, los medicamentos de primera elección por presentar una historia bien documentada de aliviar el dolor y reducir la inflamación²⁵⁸.

La elección de los medicamentos AINE y su posología concuerda, en general con las indicaciones establecidas para los TTM¹, sin embargo, a pesar de que el acetaminofén es quizás el AINE más utilizado¹¹⁷ no encontramos ECAS que lo utilicen para su estudio en las últimas dos décadas.

En este sentido, la indicación de Yuasa es llamativa, ya que el ampiroxicam es un profármaco de piroxicam que se ha sintetizado para reducir la irritación gastrointestinal relacionada con el piroxicam, pero de menor uso clínico²⁵⁹. El autor no señala el sustento teórico de su indicación ni las ventajas de usar éste y no otro AINE.

Otra indicación particular es la utilizada por Kurita, que en su estudio denomina *panacea* y está compuesta por un relajante muscular (carisoprodol), dos analgésicos (acetaminofén y diclofenaco sódico) y adyuvante (cafeína). Para su elección, la investigación, no indica las razones de su elección, ni la justificación teórica de la dosificación y/o duración de indicación de esta combinación de fármacos.

Lamentablemente, se sabe que muchos de los fármacos del grupo AINE producen variados efectos secundarios, en particular daño gastrointestinal superior¹⁷⁶. En el manejo de la osteoartritis con AINE, se ha documentado que, entre 14,6% al 43,9% de los pacientes tratados desarrollan úlceras gástricas después de 6 meses de tratamiento²⁶⁰, por lo que no es de extrañar que en tres ensayos se utilice al ibuprofeno como comparador de sulfato de glucosamina y PEA buscando alternativas de tratamiento con menor riesgo de daño colateral.

Si bien el uso de glucosamina está bien documentado en ambos estudios (Thie, Haghghat) aún hoy, no hay evidencia certera de las ventajas de su utilización por la falta de estudios clínicos de alta calidad a largo plazo²²⁵ y recientemente un comité de expertos la apoya con restricciones en presencia de patologías sistémicas, para la osteoartritis de rodilla, mano y cadera²⁶¹. La PEA cuenta con menos estudios y su eficacia aún es dudosa²⁶².

En concordancia con la literatura disponible⁵⁰, tanto en el ECA de Thie como de Haghghat se obtuvieron menos eventos adversos para glucosamina. En Thie, el ibuprofeno dobla el porcentaje reportado por pacientes que ingirieron glucosamina (8,8% sobre 4,4%) y Haghghat señala que hay diferencia estadísticamente significativa para asegurar que glucosamina presentó menor número de efectos adversos ($p < 0,0001$).

Marini informa que sólo tres pacientes (25%) tratados con ibuprofeno informaron dolor de estómago durante la segunda semana de tratamiento y los tratados con PEA no informaron efectos adversos. Sin embargo, es difícil concluir de manera absoluta, ya que las medidas de resultados fueron calculadas y presentadas de diferentes maneras.

La elección de Dalewski de un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en lugar de un AINE convencional se relaciona con los hallazgos disponibles de que estos medicamentos serían más efectivos y con menor riesgo de efectos adversos²⁶³.

Los diagnósticos, como se señaló con anterioridad, fueron diversos, pero en su determinación encontramos que el 80% utiliza pautas validadas y confiables (criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD) (60%) / criterios de diagnóstico para DJD establecidos por el American Board of Orofacial Pain (10%) / Criterios de ATM establecidos por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales y la Asociación Internacional de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (10%)).

El 20% restante, Di Rienzo y Dalewski, utilizan el examen clínico, con signos y síntomas detallados en sus informes, para determinar la patología.

Lo señalado con anterioridad hace difícil estandarizar prescripciones, pero podemos clasificar los diagnósticos encontrados según los criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD) en los diferentes subgrupos de TTM:

- 80% de patologías, dolorosas o no, de ATM y sólo el 20% a las de origen miogénico.
- 20% de diagnósticos de trastornos dolorosos y cefalea (Kurita, Dalewski)
- 20% de diagnósticos de trastornos intraarticulares (Yuasa, Ta & Dionne)
- 50% de diagnósticos de enfermedad articular degenerativa (Thie, Marini, Haghighat, Mejersjö, De Carli).

El diagnóstico realizado en el ECA de Di Rienzo es complicado de clasificar, ya que determina que disfunción craneomandibular abarca pacientes que pueden presentar el dolor en la zona preauricular, en la ATM, musculatura masticatoria, otalgia reflejada, dolores de cabeza, dolor facial y osteoartritis. Debemos entender que el ensayo incluyó representantes de todos los subgrupos de TTM sin separar de acuerdo con la etiología articular o muscular y a la presencia o no de síntomas dolorosos.

Respecto a los resultados obtenidos con la utilización de AINES en TTM, la medida de resultado utilizada por todos los estudios fue una EVA, sin embargo, no se distinguen si las mediciones fueron en función o reposo, los autores señalan indistintamente nivel, intensidad o grado sin una definición estandarizada para ellos.

Además, esta medida ha sido cuestionada por abordar el dolor de manera simplista y no dar cuenta del complejo proceso del dolor donde hay múltiples factores psicológicos y externos que lo conforman²⁶⁴. Asimismo, los resultados de dolor con EVA se presentan como números absolutos, promedios respecto a la media o los valores base y también en porcentajes, por lo que consolidar dichos resultados no es posible.

Si podemos decir que los pacientes mostraron mejorías con el uso de AINES, ya sean medidas con significancia estadística o porcentajes. Cuando se quiere cuantificar y generalizar este efecto aparecen una serie de dificultades, ya que los diferentes ECAS muestran este resultado como efectos iguales, mejores o peores que el comparador utilizado.

En relación con el grado de apertura bucal los estudios tampoco tienen medidas únicas, algunos especifican apertura bucal máxima sin dolor, otros apertura bucal máxima cómoda, otros hablan de capacidad de apertura bucal, por lo que, a pesar de mostrar resultados positivos, con excepción del estudio de De Carli, no podemos generalizar sus conclusiones.

Como señalamos los efectos adversos del uso de AINE se encuentran en porcentajes y características similares a los ya señalados por la literatura científica, pero al igual que con las otras medidas de resultado es imposible generalizar resultados porque fueron medidas en porcentaje de aparición, porcentaje de abandono, números absolutos con diferencias estadística, entre otros.

Cuando se investigan los AINE, como comparadores, del uso de la férula (Mejersjö, Kurita, Dalewski) o de la terapia laser (De Carli) es fácil separar los efectos y ver los beneficios a pesar del número limitado de pacientes.

Sin embargo, cuando Yuasa lo une a fisioterapia, pero el grupo control no es tratado, ni cegado, hace difícil separar los verdaderos efectos del medicamento sobre la patología.

Los resultados del ECA de Di Rienzo, por su alto riesgo de sesgo y la financiación de la industria farmacéutica del diclofenaco sódico tópico, son inciertos y difícilmente se pueden extrapolar para la utilización clínica. Esta investigación no considerará sus resultados.

Los resultados positivos para naproxeno en comparación con celecoxib y placebo de Ta & Dionne y los de Haghighat, se deben mirar con cuidado por la falta de un cegamiento adecuado, a lo que se suma que en el estudio de Haghighat que no se determinó la muestra por métodos estadísticos.

Como síntesis, las posibles causas de heterogeneidad de los ECAS de AINE se pueden atribuir a la indicación de diferentes representantes del grupo de fármacos, en dosis, frecuencia y tiempo de administración distintos.

Asimismo, se utilizaron en pacientes diagnosticados en disímiles subgrupos de TTM evaluados por métodos desiguales. Por último, los comparadores de los fármacos, las medidas primarias y secundarias de resultados no fueron las mismas y tampoco fueron medidas de manera estándar en todos los ECAS o en aquellos que se utilizó el mismo medicamento.

Los ECA sobre el uso de AINE en TTM encontrados presentan un número de pacientes intervenidos discreto y los resultados son difíciles de extrapolar a la población en general.

Por lo que se unirán a este análisis los ECA de Packman 2000²⁶⁵, Prior 2002²⁶⁶, Kubitzek 2003²⁶⁷, Steiner 2003²⁶⁸, que no fueron incluidos en la investigación ya que los diagnósticos de los pacientes estudiados eran diferentes a TTM, pero pertenecen a patologías de la región orofacial, por lo que es interesante ver el comportamiento del fármaco.

En la tabla 14 podemos ver sus características respecto al número de pacientes, objetivos, resultados y conclusiones.

Tabla 14. Diseño y Resultados ECAS AINE con Diagnóstico diferente a TTM

Autor Año	n	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Packman 2000	154	Evaluar la eficacia relativa de ibuprofeno liquigel en comparación con las cápsulas de acetaminofeno en cefalea tensional.	Ibuprofeno fue significativamente superior en eficacia analgésica y rapidez en comparación con acetaminofeno y placebo. Ambos tratamientos tuvieron un perfil de efectos secundarios similar al del placebo.	Aunque varios otros estudios han demostrado la superioridad analgésica general del ibuprofeno al acetaminofeno, este estudio demostró que la formulación de liquigel también proporciona una ventaja clínicamente relevante en cuanto al tiempo de los efectos analgésicos.
Prior 2002	900	Evaluar y comparar la eficacia y seguridad de dosis únicas de paracetamol 1000 mg y naproxeno 375 mg frente a placebo durante un período de	Tanto el acetaminofén 1000 mg como el naproxeno 375 mg fueron significativamente superiores al placebo ($P < 0,009$ y $P < 0,021$, respectivamente) pero no	Acetaminofén 1000 mg y el naproxeno recetado 375 mg son efectivos y bien tolerados en el tratamiento de la cefalea tensional moderada a severa.

		seis horas en el tratamiento de la cefalea tensional.	significativamente diferentes entre sí ($P > 0,498$)	
Kubitzek 2003	620	Determinar si dosis únicas de diclofenaco-k 12,5 y 25 mg alivian eficazmente la cefalea tensional en adultos y compararla con ibuprofeno 400 mg.	Todos los tratamientos activos fueron superiores al placebo, pero no se detectó diferencia estadísticamente significativa entre ellos.	El diclofenaco-K, administrado en dosis únicas de 12,5 y 25 mg, alivia eficazmente cefalea tensional y es comparable al ibuprofeno de 400 mg.
Steiner 2003	638	Comparar, para el alivio del dolor de la cefalea tensional, 2 h después de la ingestión, 1000 mg de aspirina con paracetamol y placebo.	Aspirina 1000 mg (75,7% tasa de respuesta; $p = 0,0009$) y en menor grado aspirina 500 mg (70,3%; $p = 0,011$) y paracetamol 1000 mg (71,2%; $p = 0,007$), pero no paracetamol 500 mg (63,8%; $p = 0,104$), fueron estadísticamente más eficaces que el placebo a pesar de una alta tasa de respuesta al placebo (54,5%).	La aspirina de 1000 mg, y quizás en menor medida la aspirina de 500 mg y el paracetamol de 1000 mg, son eficaces en el tratamiento de la cefalea tensional episódica moderada y grave.

Los 4 estudios seleccionados se realizaron en las últimas dos décadas, contaron con grupo control y abarcaron 2312 pacientes con cefalea tensional donde los resultados de los AINE muestran que son eficaces en el abordaje del dolor.

Si bien se trata de otra patología, distintos fármacos dentro del grupo y el efecto de dosis únicas, estos resultados hablan de la seguridad de usar AINE en los trastornos de origen tensional donde también podemos encontrar cefaleas asociadas a TTM.

En cuanto a los antecedentes entregados por las RS seleccionadas, Sommer declara no contar con antecedentes suficientes pero su búsqueda es sólo hasta 2001 y combina una serie de estudios primarios respecto a distintas patologías con instrumentos diagnósticos disímiles, además, reconoce que la evaluación de riesgo de sesgo con escala Jadad es insuficiente para dar cuenta de las fallas metodológicas encontradas.

List 2003, que también señala no encontrar evidencias suficientes, sólo abarca estudios de antes del 2000 y da cuenta del bajo número de pacientes intervenidos en las muestras seleccionadas por los estudios primarios y, además, la determinación del tamaño muestral no se precisó estadísticamente.

En este mismo sentido, aunque la revisión de Mujakperuo destaca por su elevada calidad y riguroso planteamiento, sólo abarca tres estudios que comparten nuestros objetivos, y sólo uno de ellos respecto al grupo AINE.

Brett, una de las RS más recientes, sólo analiza 3 RS respecto al uso de medicamentos en TTM y sólo 2 de estas RS incluyen farmacología oral, Häggman-Henrikson que no la considera por evaluarla con una confianza críticamente baja y Mujakperuo con la cual coincide en sus conclusiones.

Respecto a las RS que plantean que existe alguna evidencia para recomendar el uso de fármacos en TTM, destaca la conclusión de List 2010, quien en su estudio aborda sólo RS como estudios primarios y está calificada con alto nivel de confianza con AMSTAR-2, ya que las RS de base, List 2003 y Sommer, plantean que las certezas sobre la eficacia de los medicamentos son insuficientes. Podemos suponer que el objeto de su estudio fueron los tratamientos en general y la presencia de otros datos genéricos lo llevaron a este planteamiento.

Kulkarni, la más reciente RS que sólo abarca el estudio de AINES en TTM, evaluada con confianza elevada y cuyos estudios primarios concuerdan con los analizados en esta investigación, con excepción de Haghghat y Dalewski que se adicionan en esta última, plantea que existe alguna evidencia para indicar estos medicamentos para el dolor y la mejora de la apertura bucal en los pacientes.

Es importante consignar que la evaluación de riesgo de sesgo de los ECAS que incluye Kulkarni, fue ejecutada exclusivamente con Escala Jadad, por lo que sus resultados muestran calificaciones más altas que las aquí otorgadas, es decir, valora a los ensayos con menor riesgo de sesgo que esta investigación.

Hugger y Häggman-Henrikson encuentran evidencias de la eficacia de los AINES para el tratamiento de la artralgia de la ATM. Sin embargo, ambas RS, están evaluadas con una baja confianza general en sus resultados, por lo que, sus conclusiones deben ser miradas con cautela.

No obstante, los hallazgos de Hugger y Häggman-Henrikson, coinciden con los resultados de los ECAS evaluados en esta investigación, que muestran que los AINE presentan resultados positivos para el tratamiento de las patologías articulares en TTM, independiente si al medirlo con el comparador utilizado fue igual, más o menos efectivo.

1.4.- Conclusión grupo AINE

A pesar de las limitaciones de los estudios primarios, tales como heterogeneidad elevada y muestras pequeñas, existen evidencias suficientes para recomendar el uso de AINES en pacientes adultos con TTM en exclusiva o en combinación con otras terapias, sin poder precisar tipo de fármaco, dosis, frecuencia o duración de la indicación ni tampoco determinar subgrupo diagnóstico.

Teniendo en consideración que la principal solicitud de los pacientes es respecto al manejo del dolor producido por TTM y la eficacia demostrada por este grupo de medicamentos, se sugiere, la realización de ECAS con muestras definidas estadísticamente y de tamaño suficiente, con los resguardos metodológicos adecuados para definir tipo, dosis y duración de la prescripción de AINE para los diferentes subgrupos diagnósticos de TTM, comenzando por separar las patologías articulares de las de origen muscular.

2.- GRUPO RELAJANTES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

2.1.- Análisis de los ECAS de Relajantes del Músculo Esquelético

Se seleccionaron, en base a los criterios de inclusión, 4 ECAS de Relajantes del Músculo Esquelético: Herman 2002¹⁸², Furtado 2002²⁶⁹, Alpaslan 2012¹⁶⁶, Alencar 2014²⁷⁰, con un total de 191 pacientes intervenidos. El estudio con mayor muestra es Alpaslan con 67 sujetos y el menor es Furtado con 38 individuos.

2.1.1 Evaluación Metodológica ECAS Relajantes del Músculo Esquelético:

Se analizaron con la lista de verificación CONSORT, encontrando que el promedio de desempeño fue de 19 sobre 25 puntos. El 75% de los ECAS cumple sobre el 70% de los requerimientos. El otro 25%, cumple sobre el 60%. En la tabla 15 se puede ver el detalle general y de cada estudio.

Tabla 15. Criterios CONSORT Relajantes del Músculo Esquelético

ENSAYOS ALEATORIOS CONTROLADOS		Herman	Furtado	Alpaslan	Alencar	%
Título y resumen						
1a	Identificación como un ensayo aleatorizado en el título.	1	0	1	1	88
1b	Resumen estructurado del diseño del ensayo, métodos, resultados y conclusiones.	1	1	1	1	
Introducción						
2a	Antecedentes científicos y explicación de la justificación.	1	1	1	1	100
2b	Objetivos específicos o hipótesis.	1	1	1	1	
Métodos						
<i>Diseño de prueba</i>						
3a	Descripción del diseño del ensayo (como paralelo, factorial), incluida la relación de asignación.	1	1	1	1	100
3b	Cambios importantes en los métodos después del comienzo del ensayo con razones.	NC	NC	NC	NC	
<i>Participantes</i>						
4a	Criterios de elegibilidad para el participante.	1	1	1	1	100
4b	Configuraciones y ubicaciones donde se recopilaban los datos.	1	1	1	1	
<i>Intervenciones</i>						
5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación.	1	1	1	1	100
<i>Resultados</i>						
6a	Medidas de resultado primarias y secundarias predefinidas completamente definidas, incluyendo cómo y cuándo fueron evaluadas.	1	1	1	1	100

6b	Cualquier cambio en los resultados del ensayo después del comienzo con razones.	NC	NC	NC	NC	
<i>Tamaño de la muestra</i>						
7a	Cómo se determinó el tamaño de la muestra.	0	0	0	0	
7b	Cuando corresponda, explicación de cualquier análisis intermedio y pautas de detención.	NC	NC	NC	NC	0
<i>Aleatorización: generación de secuencias</i>						
8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria.	1	1	1	1	88
8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción.	1	0	1	1	
<i>Mecanismo de ocultación de la asignación.</i>						
9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria que describe los pasos tomados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones.	1	0	1	1	75
<i>Implementación</i>						
10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, los participantes inscritos y los participantes asignados a las intervenciones.	0	0	0	1	25
<i>Cegamiento</i>						
11a	Si se hizo, quién fue cegado después de la asignación a las intervenciones y cómo.	1	1	0	1	75
11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones.	NC	NC	NC	1	
<i>Métodos Estadísticos</i>						
12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar grupos para resultados primarios y secundarios.	1	1	1	1	100
12b	Métodos para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados.	NC	NC	NC	NC	
Resultados						
<i>Flujo participantes. Se recomienda un diagrama</i>						
13a	Para cada grupo, el número de participantes que fueron asignados recibieron el tratamiento y fueron analizados para el resultado primario.	1	1	1	1	100
13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la asignación al azar, con razones.	NC	NC	1	NC	
<i>Reclutamiento</i>						
14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y seguimiento.	1	1	1	1	100
14b	Por qué terminó o se detuvo el juicio.	NC	NC	1	NC	
<i>Datos de referencia</i>						
15	Una tabla que muestra las características demográficas y clínicas de referencia para cada grupo.	0	0	0	0	0
<i>Números analizados</i>						
16	Para cada grupo, el número de participantes incluido en cada análisis y si el análisis fue por grupos asignados originales.	1	1	1	1	100
<i>Resultados y estimación</i>						
17a	Para cada resultado primario y secundario, resultados para cada grupo y el tamaño del efecto estimado y su precisión (intervalo de confianza del 95%).	1	1	1	1	100
17b	Para los resultados binarios, se recomienda la presentación de los tamaños de efecto absoluto y relativo.	NC	NC	NC	NC	
<i>Análisis auxiliares</i>						
18	Resultados de cualquier otro análisis incluidos, subgrupos y ajustados, distinguiendo los preespecificados de los exploratorios.	1	1	1	1	100

<i>Daños</i>						
19	Todos los daños importantes o efectos no deseados en cada grupo.	1	1	1	1	100
Discusión						
<i>Limitaciones</i>						
20	Limitaciones de prueba, abordando fuentes de sesgo potencial, imprecisión y, si es relevante, multiplicidad de análisis.	1	0	0	1	50
<i>Generalización</i>						
21	Generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo.	1	1	1	1	100
<i>Interpretación</i>						
22	Interpretación consistente con resultados, balance de beneficios y daños, y considerando otra evidencia relevante.	1	1	1	1	100
Otra Información						
<i>Registro</i>						
23	Número de registro y nombre del registro de prueba.	0	0	0	1	25
<i>Protocolo</i>						
24	Donde se puede acceder al protocolo de prueba completo y si está disponible.	0	0	0	0	0
<i>Financiación</i>						
25	Fuentes de financiación y otro tipo de apoyo (como suministro de medicamentos), función de los financiadores.	0	0	1	1	50
PUNTAJE TOTAL OBTENIDO		19	16	18	22	19

0: no cumple con el requisito, 1: cumple con el requisito, NC: no corresponde.

Respecto al desempeño de los estudios en las condiciones de título y resumen un 88% de ellos los cumple. Sólo 1 de las 4 investigaciones, el ensayo de Furtado, no se identifica como un ECA en el título y el 100% de los escritos muestra antecedentes suficientes para justificar su realización y declara el objetivo de investigación.

En cuanto a la metodología empleada, el promedio de cumplimiento general es del 80%. Los ítems con desarrollo más bajo son: el método para determinar el número de participantes de la muestra que no fue implementado en ninguno de los ECAS seleccionados y la identificación de quién generó la secuencia de asignación aleatoria que sólo describe la investigación de Alencar.

El 75% de los estudios, es decir 3 de ellos, Herman, Furtado y Alencar, describen de manera óptima como se realizó la aleatorización y el cegamiento. Cabe destacar que el 100% de los estudios narra con suficiente detalle las intervenciones haciendo que éstas sean replicables.

Sobre los resultados, en promedio el porcentaje de cumplimiento es del 86%, mostrándose claras deficiencias en la falta de características demográficas y clínicas de la muestra en estudio ya que ninguna investigación lo ejecuta adecuadamente. Todos los estudios hacen referencia a efectos adversos o secundarios.

En la discusión, se cumplen los requisitos en un 83% promedio y lo más débil es la falta de análisis de las limitaciones de la investigación que únicamente realizan las investigaciones de Herman y Alencar.

El punto menos logrado tiene relación con el apartado otras informaciones, donde el cumplimiento de las indicaciones sólo se realiza, en promedio, un 25%. Exclusivamente, el ensayo de Alencar, uno de los más recientes, señala registro de protocolo, pero no indica dónde se puede acceder a él. Las fuentes de financiación o conflicto de intereses sólo se describen en el 50% de las investigaciones, que corresponde a los ECAS de Alpaslan y Alencar, donde los autores señalan que éstas no existieron.

2.1.2. Evaluación Riesgo de Sesgo ECAS Relajantes del Músculo Esquelético:

Simultáneamente se valoró el riesgo de sesgo de los estudios con la escala de Jadad, el promedio recogido es de 4,3 sobre 5 puntos.

Considerando que una puntuación igual o mayor a 3 nos habla de bajo riesgo, el 100% se encuentra en esta categoría y el 50% de los ECA alcanza la mayor puntuación. En la Tabla 16 se encuentran los distintos aspectos de la evaluación.

Tabla 16. Escala Jadad ECAS Relajantes del Músculo Esquelético

ESCALA JADAD	Herman	Furtado	Alpaslan	Alencar
¿Se describió el estudio como aleatorio?	1	1	1	1
¿El método de aleatorización fue adecuado?	1	0	1	1
¿El estudio se describió como doble ciego?	1	1	0	1
¿El método de cegamiento fue adecuado?	1	1	0	1
¿Hubo una descripción de retiros y abandonos?	1	1	1	1
PUNTAJE TOTAL	5	4	3	5

Además, se aplicó la evaluación de riesgo de sesgo según las indicaciones del Manual Cochrane, en la tabla 17 se puede ver la calificación de los ECAS en los diferentes dominios.

Tabla 17. Evaluación Cochrane de Riesgo de Sesgo ECAS Relajantes del Músculo Esquelético

Dominio	Herman	Furtado	Alpaslan	Alencar
Sesgo de selección.				
Generación de la secuencia.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Ocultamiento de la asignación.	Bajo	Alto	Poco claro	Bajo
Sesgo de realización.				
Cegamiento de los participantes y del personal.	Bajo	Alto	Alto	Bajo
Sesgo de detección.				
Cegamiento de los evaluadores del resultado.	Bajo	Bajo	Alto	Poco claro
Sesgo de desgaste				
Datos de resultado Incompletos.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Sesgo de notificación				
Notificación selectiva de los resultados.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Otros sesgos.				
Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.	Poco claro	Poco claro	Bajo	Bajo

Al comparar los resultados de ambos instrumentos, en el estudio de Herman y Alencar, vemos que muestran relativa congruencia en la evaluación de riesgo de sesgo, ya que estas investigaciones que alcanzan la máxima puntuación en escala Jadad tienen 6 de los 7 dominios con bajo riesgo en Cochrane.

Las razones de estas diferencias en la calificación se deben a que Herman no declara fuente de financiación o conflicto de intereses y Alencar no da cuenta con suficiente detalle como realizó el cegamiento de los evaluadores de los resultados.

No obstante, esta correlación no se observa en el otro extremo de la calificación, en la investigación de Alpaslan que alcanza 3 puntos en Jadad y califica como un estudio con bajo riesgo de sesgo, en el instrumento de Cochrane obtiene con 2 dominios con alto riesgo, 1 dominio poco claro y 4 dominios con bajo riesgo.

Lo que explica dicha diferencia es que el ECA de Alpaslan es un estudio simple ciego que no utiliza placebo y el grupo control sólo recibió indicaciones, por lo que en Cochrane los dos dominios de cegamiento están considerados como de alto riesgo.

Además, el estudio de Alpaslan, explica la aleatorización, pero no realiza un adecuado ocultamiento de la secuencia aleatoria, lo que determina la calificación de dominio incierto.

El estudio de Furtado, que logra 4 puntos en Jadad y una calificación general de bajo riesgo, obtiene, en el instrumento del Manual Cochrane, 4 dominios con bajo riesgo, 2 dominios con alto riesgo y un dominio con riesgo incierto.

Los dominios con bajo riesgo, en el ECA de Furtado, son la adecuada generación de la secuencia aleatoria, el apropiado cegamiento de los evaluadores de las medidas de resultado, las medidas adoptadas para evitar la comunicación de resultados incompletos y la notificación selectiva de resultados.

Sin embargo, los dominios con resultados de alto riesgo, en este ensayo, se deben a que no aclara suficientemente, las medidas tomadas para ocultar la asignación aleatoria y, por la naturaleza de su intervención, infiltración de puntos gatillo versus administración de medicamento, no pudo existir cegamiento de los pacientes ni del personal que aplicó los tratamientos durante el estudio.

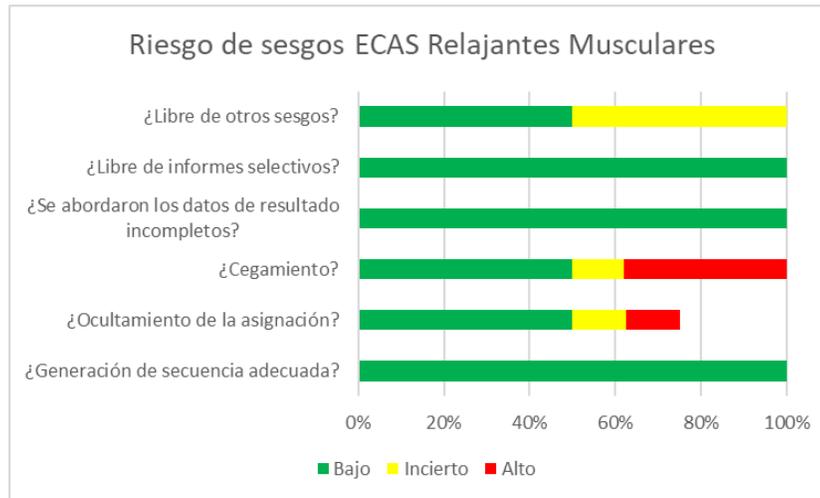
Por último, el dominio con riesgo incierto, en el estudio de Furtado, es causa de no informar la fuente de financiación o conflicto de intereses.

En términos generales el riesgo de sesgo en los ECAS seleccionados, alcanza un bajo riesgo de sesgo en el 100% de la generación adecuada de aleatorización, respecto al abordaje de los datos de resultado incompletos y en estar libre de informes selectivos. Además, existe bajo riesgo de sesgo en el 50% del ocultamiento de la secuencia aleatoria, cegamiento y otros sesgos.

Los ECAS elegidos alcanzan un riesgo incierto en el 12,5% del ocultamiento de la secuencia aleatoria y el cegamiento. También presentan un 50% de riesgo incierto en el dominio otros sesgos.

Sólo presentan alto riesgo de sesgo en el 12,5% del ocultamiento de la secuencia aleatoria, y en un 38% del cegamiento. En la figura 3 se ve el gráfico de riesgo de sesgo de Cochrane para los ECAS del grupo Relajantes del Músculo Esquelético.

Figura 3. Gráfico de riesgo de sesgo ECAS Relajantes del Músculo Esquelético



La aplicación de las dos mediciones ha permitido tener una visión más clara de las limitaciones de los ECAS, las que serán consideradas en la discusión y conclusiones de esta investigación.

2.1.3 Fármacos Relajantes del Músculo Esquelético: indicación y diagnóstico.

Respecto a la indicación de fármacos dentro del grupo de los relajantes del músculo esquelético la administración de ciclobenzaprina fue evaluada en 3 de los 4 ECAS encontrados: Herman, Furtado y Alencar.

El estudio realizado por Alencar se basa en el protocolo usado, con algunas variaciones, por Herman con el objetivo de hacerlos comparables. Ambas investigaciones, dividen a la totalidad de los pacientes en 3 grupos para recibir orientación sobre autocuidado y educación sobre su patología.

En el estudio de Herman, con 41 pacientes, selecciona a un grupo y adiciona ciclobenzaprina 10mg/noche, a otro clonazepam 5mg/noche y al grupo control placebo durante 3 semanas.

En cambio, en el estudio de Alencar, con 45 sujetos, a un grupo se le suma ciclobenzaprina 10mg/noche, a otro tizanidina 4mg/noche y al grupo control placebo durante 3 semanas.

Tanto Herman como Alencar tratan pacientes diagnosticados con dolor miofascial/TTM cuyo síntoma más notorio era dolor de mandíbula al despertar. Herman utiliza los criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD) y Alencar las Pautas Academia Americana de Dolor Orofacial²⁰⁸ para determinar la patología.

Furtado, en su ensayo de 38 pacientes, utiliza ciclobenzaprina 10mg/día como grupo comparador de infiltración en puntos gatillo durante 15 días, para pacientes diagnosticados con síndrome de dolor miofascial trapezoidal, según Criterios diagnósticos para Síndrome Miofascial según Simon y Travell 1983²⁷¹.

En el ECA de Alpaslan, con 67 individuos, se compara durante 3 semanas con placebo, en pacientes con dolor miofascial según los criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD) 4 relajantes musculares:

- Clorzoxazona 250mg 3v/día.
- Fenprobamato 400mg 3v/día.
- Mephenoxalone 200mg 3v/día.
- Baclofeno 10mg 3v/día.

El número de participantes en los estudios, lugar y fecha de reclutamiento se describe en todos los ECAS analizados, sin embargo, la descripción de la determinación del tamaño de la muestra no se realiza en ninguno de ellos, al parecer por la naturaleza de la patología, se establece de acuerdo con el acceso de los investigadores a los pacientes con este diagnóstico y no como una extrapolación del universo.

En la tabla 18 se puede ver el detalle de los ECAS en cuanto a indicaciones de fármacos y diagnósticos asociados.

Tabla 18. Relajantes del Músculo Esquelético: Indicación y Diagnóstico

Autor Año	n	Fármaco	Patología	Diagnóstico
Herman 2002	41	CICLOBENZAPRINA 10 mg/ noche CLONAZEPAN 0,5 mg/ noche PLACEBO Duración 3 semanas.	Dolor miofascial/TTM. Dolor de mandíbula al despertar.	Criterios diagnósticos de investigación para TTM (RDC / TMD)
Alencar 2014	45	TIZADINA 4mg/noche CICLOBENZAPRINA 10mg/noche PLACEBO Duración 3 semanas.	Dolor miofascial/TTM. Dolor de mandíbula al despertar.	Pautas Academia Americana de Dolor Orofacial.
Furtado 2002	38	INFILTRACIÓN PUNTOS GATILLO CICLOBENZAPRINA 10 mg/día Duración 15 días.	Síndrome de dolor miofascial trapezoidal.	Criterios diagnósticos para Síndrome Miofascial según Simon y Travell 1983
Alpaslan 2012	67	CLORZOXAZONA 250mg 3v/día FENPROBAMATO 400mg 3v/día MEPHENOXALONE 200mg 3v/día BACLOFENO 10mg 3v/día PLACEBO Duración 3 semanas	Dolor miofascial.	Criterios diagnósticos de investigación para TTM (RDC / TMD).

2.1.4 Fármacos Relajantes del Músculo Esquelético: medidas de resultado y conclusiones.

La medida de resultado primaria en el estudio de Herman fue la intensidad promedio del dolor en la mandíbula al despertar antes y después del tratamiento tasada en una EVA.

En el ECA de Alencar se aplicó la misma escala y la disminución de los síntomas de dolor medido con el Índice de Síntomas de Severidad modificado^{272,273}.

Como medida secundaria ambas investigaciones utilizaron la mejora en la calidad del sueño con Índice Pittsburgh²¹⁶.

En la medida primaria, los resultados son contradictorios, mientras Herman encuentra diferencias significativas entre el uso de ciclobenzaprina, clonazepam y placebo en favor de la primera, Alencar informa no encontrar diferencias significativas entre los grupos tratados. Sin embargo, señala que los tres grupos tuvieron una reducción en los síntomas basada en una comparación de las puntuaciones de pretratamiento y postratamiento.

Respecto a la medida secundaria ambos estudios coinciden en que el uso de ciclobenzaprina, por 3 semanas, no mejora la calidad del sueño, por no existir significancia estadística entre las medidas de los grupos comparados.

En cuanto a los efectos secundarios, Alencar señala que éstos fueron somnolencia matutina con una presencia de 53% para ciclobenzaprina, 73% para tizanidina, 13% para el placebo y xerostomía o boca seca con 60%, 73% y 33% para ciclobenzaprina, tizanidina y placebo respectivamente.

Asimismo, Alencar señala como efecto adverso la fatiga que estuvo presente en el 20% de los pacientes con administración de ciclobenzaprina y en 27% de los que ingerían tizanidina, no se presentó este síntoma en el grupo placebo. El autor declara que todos los efectos fueron con una intensidad leve a moderada.

Herman señala que como efectos adversos aparecieron boca seca y somnolencia matutina sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

La ciclobenzaprina, además fue estudiada por Furtado, quien determina 3 medidas primarias de resultado: evaluación del dolor global del paciente con escala visual analógica EVA, evaluación del dolor por compresión con EVA y cuestionario del dolor de McGill²¹¹.

Es importante señalar, que en este estudio como los investigadores no disponían de algómetro que es el instrumento que permite cuantificar la variable dolor, midiendo el umbral de presión, que es la presión mínima que el sujeto percibe como dolorosa cuando se aplica en forma gradual y creciente, utilizaron la escala analógica visual de 10 cm para el dolor por compresión digital de cada punto gatillo, obtenido al comprimir el pulgar del examinador hasta que el color de la región subungueal cambia por palidez.

Los investigadores probaron la reproducibilidad interobservador de esta medida, utilizando un segundo observador del mismo físico, después del entrenamiento para realizar la medición, ambos observadores realizaron 94 mediciones de dolor por compresión digital en puntos dolorosos, de forma "ciega" e independiente, con una diferencia de tiempo de 15 minutos y probaron su reproducibilidad con un coeficiente de correlación de Pearson > 0,8, lo que posibilita su posterior uso como herramienta de valoración.

El estudio de Furtado no estableció medidas de resultado secundarias, pero si da cuenta en sus resultados de los efectos adversos.

En esta investigación, se observaron efectos secundarios en el 75% de los pacientes del grupo de ciclobenzaprina, los que presentaron xerostomía y somnolencia, y en el 66% del grupo de

prueba, los que reportaron dolor y edema postinfiltración. Las diferencias de aparición entre los grupos no alcanzaron significancia estadística.

Es importante señalar, que, en 3 pacientes de este estudio, lo que representa 15% del grupo, los efectos secundarios observados fueron tan importantes que se hizo necesario reducir a la mitad la dosis de ciclobenzaprina.

Los grupos de pacientes que fueron sometidos a infiltración de puntos gatillo e ingesta de ciclobenzaprina en el ECA de Furtado mostraron mejorías estadísticamente significativas, pero no hubo diferencias entre los grupos en ninguna de las medidas de resultado determinadas.

Debido a la similitud del efecto de ambos tratamientos y las ventajas clínicas de evitar una indicación invasiva como la punción, se reconoce como auténtica opción terapéutica la indicación de la ciclobenzaprina en el tratamiento de síndrome miofascial trapezoide.

En el ECA de Alpaslan, las medidas de resultado primarias, consideradas fueron la disminución del dolor y la mejora en las funciones de la mandíbula. La gravedad del dolor y la disfunción se midieron con una escala analógica visual EVA antes y una, dos y cuatro semanas después de comenzar la medicación.

Las mediciones de EVA para ambos parámetros en el grupo de control, placebo, se realizaron en los mismos intervalos de tiempo y condiciones que con los otros cuatro grupos: cloroxazona, fenprobamato, mephenoxalone y baclofeno.

Alpaslan, no consideró medidas de resultado secundarias, pero informó que los pacientes que usaban relajantes musculares no comunicaron quejas ni efectos secundarios de los medicamentos durante el período de estudio.

Se observó una disminución del dolor y la disfunción mandibular mejoró en todos los grupos con el tiempo, sin embargo, el análisis entre grupos no mostró diferencias para ninguna de las dos medidas, $p=0,074$ y $p=0,435$ respectivamente.

Alpaslan, concluye que los relajantes del músculo esquelético usados no fueron más efectivos para reducir el dolor y mejorar las funciones de la mandíbula que no ofrecer ningún medicamento.

En la tabla 19 se puede ver el detalle de los ECAS en cuanto a medidas de resultado y conclusiones.

Tabla 19. Medidas de Resultado y Conclusiones ECAS Relajantes del Músculo Esquelético

<i>Autor Año</i>	<i>Medida Primaria</i>	<i>Medida Secundaria</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
<i>Herman 2002</i>	EVA Intensidad del dolor promedio en la mandíbula al despertar pre y	Calidad del sueño con Índice Pittsburg.	Disminución estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en el dolor de la mandíbula al despertar para los 3 grupos. Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,016$) entre ciclobenzaprina y placebo, y entre	Ciclobenzaprina es estadísticamente superior al placebo o al clonazepam cuando se agrega al cuidado personal y la

	post tratamiento (3 semanas).		ciclobenzaprina y clonazepam. Sin efecto significativo sobre la calidad del sueño en ningún grupo.	educación para el manejo del dolor de mandíbula al despertar. No mejoraron significativamente el sueño a corto plazo.
<i>Alencar 2014</i>	Dolor por el Índice de Síntomas de Severidad modificado y EVA de intensidad del dolor utilizada por Herman 2002.	Calidad del sueño con Índice Pittsburg.	Los tres grupos tuvieron una reducción en los síntomas de dolor y una mejoría en la calidad del sueño basada en una comparación de las puntuaciones de pretratamiento y tratamiento. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en la evaluación posterior al tratamiento.	El uso de tizanidina o ciclobenzaprina además del manejo del autocuidado y la educación del paciente no fue más efectivo que el placebo para el tratamiento de pacientes con dolor mandibular miofascial al despertar. No hubo mejoras en la calidad del sueño.
<i>Furtado 2002</i>	EVA de dolor global. EVA de dolor por compresión. Cuestionario del dolor de McGill.	Sin medida secundaria	Ambos grupos mejoraron ($p < 0,05$). El promedio de las variaciones de la EVA del dolor global y dolor a la compresión digital fue mayor en el grupo de prueba, pero sin significación estadística.	Similitud del efecto de la ciclobenzaprina con el de la infiltración del punto gatillo permite la indicación del primero en el tratamiento de SMF trapecioide.
<i>Alpaslan 2012</i>	La gravedad del dolor y la disfunción se midieron con EVA.	Sin medida secundaria	La disfunción mandibular mejoró en todos los grupos con el tiempo, pero no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,435$). El análisis entre grupos no mostró diferencias en la reducción del dolor ($p = 0,074$).	No existe un apoyo convincente para incluir ninguno de los relajantes musculares estudiados en el protocolo de tratamiento para pacientes con MPS.

El resultado global de los ECA de relajantes del músculo esquelético escogidos muestra que en el 50% de ellos, Herman y Furtado, lo que corresponde a 79 pacientes, representando al 41% del total de los sujetos intervenidos, el relajante del músculo esquelético puesto a prueba, ciclobenzaprina, es más efectivo como tratamiento del dolor en individuos adultos con diagnóstico de síndrome miofascial que el comparador estudiado. En el caso de Furtado sería mejor opción por la dificultad mayor de aplicar punción en puntos gatillo a iguales resultados en alivio.

En el otro 50%, Alencar y Alpaslan, que incluyen a 112 pacientes, 58% del total, determinan que los relajantes del músculo esquelético no son más efectivos que el placebo por lo que no existen antecedentes suficientes para indicarlos en el tratamiento del dolor miofascial. En la tabla 20 podemos ver desagregadas estas conclusiones.

Tabla 20. Conclusión general ECAS Relajantes del Músculo Esquelético

Medicamento	Comparador	Estudio	Conclusión
Ciclobenzaprina	Clonazepam	Herman	Más efectivo
	Infiltración Puntos Gatillo	Furtado	Igual de efectivo, mayor facilidad de aplicación.
	Tizanidina	Alencar	No es más efectivo que placebo
Clorzoxazona Fenprobamato Mephenoxalone Baclofeno	Placebo	Alpaslan	No es más efectivo que placebo

2.2.- Análisis de las RS de Relajantes del Músculo Esquelético

Se seleccionaron, en base a los criterios de inclusión, 6 RS de relajantes del músculo esquelético: Sommer 2002²⁵³, Leite 2003²⁷⁴, Mujakperuo 2010²⁵⁵, Brandão 2012²⁷⁵, Häggman-Henrikson 2017²²⁵ y Brett 2018¹⁹⁶.

Si bien algunas de las RS coinciden con las detalladas en el grupo de medicamentos AINE, el objeto de esta investigación es subsanar lo complejo que es acceder a la información disponible sobre el tema en sólo lugar, posibilitando una visión más precisa y completa que facilite tomar decisiones respecto al estado de la investigación y cómo esta se puede utilizar en el juicio clínico.

Sólo una de las RS, Häggman-Henrikson incorpora el análisis estadístico, metaanálisis, en sus resultados. La última fecha de búsqueda es abril de 2018. Estas revisiones incluyen tanto ECAS como otras RS en los estudios primarios analizados.

2.2.1.-Análisis metodológico RS de Relajantes del Músculo Esquelético:

Las RS encontradas, se cotejaron con la lista de verificación PRISMA, encontrando que el promedio de cumplimiento fue de 23 sobre 27 puntos, lo que equivale al 85% de cumplimiento en general. El 67% de las RS cumplen sobre el 89% de los requerimientos y el 33% restante alcanza sobre el 55% de desempeño. En la tabla 21 se puede ver el detalle general y de cada estudio.

Tabla 21. Criterios PRISMA RS Relajantes del Músculo Esquelético

		Sommer	Leite	Mujakperuo	Brandão	Häggman-Henrikson	Brett	%
<i>Revisiones sistemáticas</i>								
1	Título: Identificar como RS.	0	1	1	1	1	1	83
2	Resumen: Resumen estructurado.	1	1	1	1	1	1	100
<i>Introducción</i>								
3	Justificación: conocimiento existente.	1	1	1	1	1	1	100
4	Objetivos y/o preguntas: Explícitos.	1	1	1	0	1	1	83

Métodos

5	Criterios de elegibilidad: inclusión y exclusión.	1	1	1	1	1	1	100
6	Fuentes de información: bases y fecha.	1	1	1	1	1	1	100
7	Estrategia de Búsqueda.	0	1	1	0	1	1	67
8	Proceso de Selección de los estudios.	0	1	1	1	1	1	83
9	Proceso de extracción de datos.	0	1	1	0	1	1	67
10a	Lista de datos: Enumere y defina los desenlaces	0	1	1	1	1	1	75
10b	Lista de datos: Defina todas las demás variables.	0	1	1	0	1	1	
11	Riesgo de sesgo en los estudios individuales	1	1	1	1	1	1	100
12	Medidas de efecto: para cada desenlace.	1	1	1	1	1	1	100
13a	Métodos de síntesis: proceso utilizado para decidir estudios para cada síntesis.	NC	NC	NC	NC	1	NC	
13b	Métodos de síntesis: método requerido para preparar los datos para cada síntesis.	NC	NC	NC	NC	0	NC	
13c	Métodos de síntesis: métodos elegidos para presentar visualmente resultados.	NC	NC	NC	NC	1	NC	
13d	Métodos de síntesis: métodos para sintetizar los resultados y justifique.	NC	NC	NC	NC	0	NC	67
13e	Métodos de síntesis: métodos para explorar posibles causas de heterogeneidad.	NC	NC	NC	NC	1	NC	
13f	Métodos de síntesis: Describa análisis de sensibilidad para evaluar la robustez resultados.	NC	NC	NC	NC	1	NC	
14	Evaluación del sesgo en la publicación: métodos riesgo de sesgo debido a resultados faltantes.	NC	NC	NC	NC	0	NC	0
15	Evaluación de la certeza de la evidencia: métodos para cada desenlace.	NC	NC	NC	NC	0	NC	0

Resultados

16a	Selección de los estudios.	1	1	1	1	1	1	100
16b	Cite los estudios excluidos con razones	0	1	1	0	1	1	67
17	Características de los estudios.	1	1	1	1	1	1	100
18	Riesgo de sesgo de los estudios individuales	1	1	1	1	1	1	100
19	Resultados de los estudios individuales	1	1	1	1	1	1	100
20a	Resultados de la síntesis: resuma características y riesgo de sesgo entre los estudios.	NC	NC	NC	NC	0	NC	
20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas.	NC	NC	NC	NC	1	NC	50
20c	Presente los resultados sobre heterogeneidad	NC	NC	NC	NC	1	NC	
20d	Presente resultados de análisis de sensibilidad para medir robustez de resultados sintetizados.	NC	NC	NC	NC	0	NC	
21	Sesgos en la publicación	NC	NC	NC	NC	0	NC	0
22	Certeza de la evidencia	NC	NC	NC	NC	0	NC	0

Discusión

23a	Interpretación general de resultados en el contexto de otras evidencias.	1	1	1	1	1	1	
23b	Argumente limitaciones de la evidencia incluida.	1	1	1	1	1	1	91
23c	Argumente limitaciones de procesos de revisión.	0	1	1	0	1	1	
23d	Argumente las implicaciones de resultados para la práctica, políticas y futuras investigaciones.	1	1	1	1	1	1	

Otras informaciones

24a	Señale el registro de RS o declare que no hay.	0	1	1	0	1	1	
24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo o declare que no se ha redactado.	0	1	1	0	1	1	67
24c	Describa y explique cualquier enmienda en el registro o en el protocolo.	0	1	1	0	1	1	
25	Financiación	0	1	1	0	1	1	67
26	Conflicto de intereses	0	1	1	0	1	1	67
27	Disponibilidad de datos, códigos y materiales.	0	1	1	0	1	1	67

Puntaje Total | 17 27 27 18 22 27 82

0: no cumple con el requisito, 1: cumple con el requisito, NC: no corresponde

Las investigaciones de Leite, Mujakperuo, Brett y Kulkarni, alcanzan como promedio relativo 27 puntos que es la mayor puntuación y el estudio de Sommer, únicamente, 17 puntos siendo la puntuación más baja.

Respecto al desempeño de los estudios en las condiciones de título, el 83%, lo que corresponde a 5 investigaciones de un total de 6, se identifica como una RS, son los estudios de Leite, Mujakperuo, Brandão, Häggman-Henrikson y Brett.

En el ítem resumen, el 100% de las RS entrega información ordenada, precisa y pertinente de su investigación, cumpliendo adecuadamente este punto.

El 83% de los estudios justifica y plantea su objetivo de investigación en la introducción de manera óptima, únicamente la RS de Brandão no logra esta calificación.

En cuanto a la metodología empleada, el promedio de cumplimiento general es del 69% si consideramos todos los estudios, incluida la RS con metaanálisis, lo que podría desvirtuar el desempeño grupal, pero, como ya señalamos, no altera los resultados individuales.

Al analizar el comportamiento de las RS en los ítems de metodología, excluyendo los relativos al metaanálisis, el promedio general alcanza un 87% de cometido favorable. Los apartados con desarrollo más bajo son respecto a la estrategia de búsqueda donde 4 RS, Leite, Mujakperuo, Häggman-Henrikson y Brett, lo que representa el 67%, lo realizan eficazmente.

También dentro de los factores metodológicos, puntos bajos son el proceso de extracción de datos una vez elegidas las investigaciones, las RS logran un 67% de acatamiento, ya que Sommer y Brandão no lo detallan suficientemente. Lo mismo ocurre respecto a la lista de datos donde estas RS no se desempeñan con acierto.

En resumen, la valoración del comportamiento general de las RS en resultados varía del 69% al 87%, si consideramos todos los estudios en todos los ítems o si eliminamos las secciones relacionadas con el metaanálisis, respectivamente.

En resultados, al analizar el comportamiento de las investigaciones sin síntesis estadística, observamos que el punto a mejorar es la información, citas bibliográficas, de los estudios excluidos y las razones para esta decisión, ya que Sommer y Brandão no lo efectúan.

En relación al ejercicio de la síntesis estadística, Häggman-Henrikson al realizar el metaanálisis selecciona estudios primarios con diagnósticos realizados con distintos estándares lo que determina que la naturaleza y la gravedad de las condiciones incluidas son inciertas y, además, los estudios incluyeron intervenciones farmacológicas tópicas, locales y sistémicas, con diferentes dosis y duraciones, por lo que no se puede deducir que aspecto es responsable de los efectos observados: el fármaco, la dosis, vía de administración o la duración del tratamiento²²⁶.

En la discusión las RS evaluadas alcanzan el 91% de efectividad, debido a que los estudios de Sommer y Brandão no integran las limitaciones de su investigación.

En otras informaciones el objetivo se cumple en un promedio general de 67%. A medida que las RS son más actuales, Häggman-Henrikson y Brett, mejora la implementación del registro, protocolo y el acceso a esta información. Cabe destacar, como excepción la investigación de Leite y

Mujakperuo, que al ser una revisión Cochrane ya en el 2003 y 2010, respectivamente, se desempeñan efectivamente en todos las variables.

Las fuentes de financiación, los conflicto de intereses y la disponibilidad de datos, códigos y materiales sólo lo practican el 67% de las RS, que son los estudios de Leite, Mujakperuo, Häggman-Henrikson y Brett y Kulkarni.

2.2.2. Evaluación Riesgo de Sesgo RS Relajantes del Músculo Esquelético:

Simultáneamente se valoró el riesgo de sesgo en las RS con la herramienta AMSTAR-2, que, según sus parámetros, considera que el 50% de las investigaciones cuenta con un nivel elevado de confianza y el otro 50% de los estudios tiene un nivel bajo de confianza en sus resultados. En la Tabla 22 se encuentran los distintos aspectos de la evaluación.

Tabla 22. Clasificación AMSTAR-2 RS Relajantes del Músculo Esquelético

Dominios críticos AMSTAR-2	Sommer	Leite	Mujakperuo	Brandão	Häggman-Henrikson	Brett
1. Protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
2. Adecuada búsqueda en la literatura (ítem 4)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
3. Justificación de los estudios excluidos (ítem 7)	No	Si	Si	No	Si	Si
4. Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos (ítem 9)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
5. Métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11)	NC	NC	NC	NC	No	NC
6. Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión (ítem 13)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
7. Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (ítem 15)	NC	NC	NC	NC	Si	NC
N° de dominios críticos NO cumplidos	1	0	0	1	1	0

Si: cumple el criterio, No: no cumple el criterio, Parcial: cumple parcialmente el criterio, NC. No corresponde

Entre las RS con un nivel de elevada confianza tenemos a: Leite, Mujakperuo y Brett. Los 3 estudios dan cuenta de un registro de protocolo y cómo acceder a él. También realizan una adecuada búsqueda de la literatura incluyendo más de 3 bases de datos, búsqueda manual en referencias u otras páginas de registro de ECAS y solicitando información a expertos en el área.

Además, las RS dan cuenta de los estudios excluidos, con las correspondientes citas bibliográficas, y las razones de no considerarlos, las cuales coinciden con las previamente establecidas en el protocolo.

La investigación de Brett que contiene a otras RS, como estudios primarios, evalúa el riesgo de sesgo con AMSTAR-2. Las RS de Leite y Mujakperuo evalúan los ECAS seleccionados en sus trabajos con las indicaciones del Manual Cochrane.

Igualmente, los 3 estudios consideran el riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados señalando con claridad los estudios primarios de alto riesgo de sesgo y los estudios de muestra pequeña para evitar conclusiones erróneas.

Posterior a la aplicación del instrumento de evaluación, se consideraron con un nivel de confianza bajo en sus resultados a las RS de: Sommer, Brandão y Häggman-Henrikson.

Sommer y Brandão cumplen con los criterios críticos, a excepción de justificar los estudios excluidos (ítem 7), ya que no dan a conocer las razones de exclusión en detalle de los estudios y tampoco se pueden acceder a ellos, no hay citas bibliográficas al respecto.

Ambas investigaciones evalúan el riesgo de sesgo de los estudios primarios, ECAS, con escala Jadad.

Respecto al protocolo registrado antes de comenzar la revisión, las investigaciones de Sommer y Brandao, al igual que en las RS de List 2003, List 2010 y Kulkarni, señalan el protocolo a usar sin registro e incluyen todos los requerimientos de este ítem, como una pregunta de investigación bien formulada, detalle de la estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión por lo que se ha considerado, en todas ellas, como un criterio logrado.

Si bien la RS de Häggman-Henrikson no cumple satisfactoriamente el criterio crítico respecto a la elección de estudios primarios para aplicar el análisis estadístico, cuestión ya abordada en la evaluación de los criterios PRISMA en el punto anterior, los otros juicios metodológicos como el registro del protocolo, evaluación de riesgo de sesgo en los ECAS seleccionados, la adecuada búsqueda de literatura, entre otros, son cumplidos cabalmente, por lo que es evaluado con sólo una debilidad crítica.

2.2.3- Revisiones sistemáticas: estudios incluidos y recomendación

Para analizar las características de las RS las dividiremos según las conclusiones a las que llegaron después del análisis respecto a los efectos de los fármacos incluidos.

El 67% de las RS, es decir, cuatro de ellas, concluyen que no existen antecedentes suficientes o que los resultados informados, favorables o desfavorables, no son estadísticamente significativos para recomendar el uso de relajantes del músculo esquelético en TTM.

Estas son las investigaciones de Leite, Mujakperuo, Brandão y Brett, que incluyen 46 estudios primarios con un total de 3166 pacientes evaluados.

Las RS de Leite, Mujakperuo y Brandão sólo incluyen ECAS en sus estudios primarios, en cambio, Brett sólo contiene a otras RS como investigaciones base.

Los ECAS de esta investigación, que analizan las RS, son Herman 2002, Furtado 2002 y Rizzatti-Barbosa 2003¹⁷¹, este último sólo fue incluido en la discusión ya que es un estudio piloto, sin aleatorización ni grupo control.

Las RS de este análisis que incluyen los autores seleccionados son de las de Mujakperuo y Häggman-Henrikson. Las fechas de búsqueda incluidas en sus investigaciones abarcan hasta junio del 2012 en ECAS y hasta abril del 2018 en RS. El 75% de ellas, 3 estudios (Leite, Mujakperuo y Brett) , fueron calificados con alta confianza y el 25%, equivalente a una RS, Brandão, con baja confianza en sus resultados.

El restante 37% de las RS de relajantes del músculo esquelético incluidas, que corresponde a 2 estudios, Sommer y Häggman-Henrikson, creen que existe moderada evidencia que sugiere que estos fármacos pueden aliviar el dolor en pacientes con TTM y que serían eficaces en comparación con el placebo. Sommer señala que su efectividad sería en TTM en general, sin evidencia suficiente para poder establecer su acción en subgrupos diagnósticos ni recomendar dosis o tipos diferentes de relajantes del músculo esquelético.

En cambio, Häggman-Henrikson señala que, entre los relajantes del músculo esquelético, la ciclobenzaprina tiene un efecto positivo para el tratamiento del dolor muscular por TTM. Estas 2 RS, Sommer y Häggman-Henrikson, incluyen a 68 estudios primarios con un total de 2964 pacientes evaluados y sólo abarcan a ECAS en su investigación.

Es significativo informar que, Sommer abarca ECAS realizados antes del año 2000 y que ninguno de ellos estudia el efecto de los relajantes musculares.

La RS de Häggman-Henrikson incluye los ECAS de Herman 2002 y Alencar 2014.que esta indagación también analiza. Las fechas de búsqueda incluidas en sus pesquisas abarcan hasta marzo del 2017 y ambas RS fueron calificadas con baja confianza en sus resultados, según la herramienta AMSTAR-2, por las razones ya señaladas.

En la tabla 23 se puede ver el detalle de cada RS respecto a los estudios primarios incluidos (número de estudios y número de pacientes), el instrumento utilizado para evaluar el riesgo de sesgo, la coincidencia de los estudios primarios seleccionados con los presentes en esta investigación y se ordenan en base a las recomendaciones de sus resultados.

Tabla 23. RS Relajantes del Músculo Esquelético: Estudios Primarios según Resultados.

Autor Año	Fecha búsqueda. Tipo de estudios	Estudios de esta investigación incluidos	Evaluación de riesgo de sesgo en estudios primarios	Resultados
Leite 2009	Hasta febrero 2009 Sólo incluye ECAS: 2 estudios 79 pacientes	Herman 2002 Furtado 2002	Evaluación del riesgo de sesgo como lo describe el Manual Cochrane.	No hubo pruebas suficientes para apoyar el uso de ciclobenzaprina en el tratamiento de MP, no fue

				posible estimar los riesgos de beneficios o daños.
<i>Mujakperuo 2010</i>	Hasta agosto 2010 Sólo incluye ECAS: 11 estudios 496 pacientes	Herman 2002	Evaluación del riesgo de sesgo como lo describe el Manual Cochrane.	Actualmente, no hay evidencia suficiente para respaldar o no la efectividad de los fármacos reportados para el manejo del dolor debido a TTM.
<i>Brandão 2012</i>	Hasta junio 2012 Sólo incluye ECAS: 11 estudios 62 pacientes	Herman 2002 Rizzatti-Barbosa 2003 *	Mide riesgo de sesgo de los ECAS con Escala Jadad.	Sin evidencia suficiente.
<i>Brett 2018</i>	Hasta abril 2018. Sólo incluye RS: 22 estudios de fármacos vía oral. 2529 pacientes	Mujakperuo 2010 Häggman-Henrikson 2017	Evaluación del grado de confianza en resultados de las RS primarias con AMSTAR-2.	No se informaron resultados favorables o desfavorables estadísticamente significativos.
<i>Sommer 2002</i>	Hasta agosto 2001 Sólo incluye ECAS: 27 estudios 931 pacientes	No incluye ECAS de relajantes del músculo esquelético de esta investigación.	Mide riesgo de sesgo de los ECAS con Escala Jadad.	Evidencia de un efecto moderado de los relajantes musculares.
<i>Häggman-Henrikson 2017</i>	Hasta marzo 2017 Sólo incluye ECAS: 41 estudios 2033 pacientes	Herman 2002 Alencar 2014	Evaluación riesgo de sesgo: Agencia Sueca de Evaluación de Tecnología de Salud y Evaluación de Servicios Sociales (SBU).	Entre los relajantes musculares ciclobenzaprina tiene un efecto de tratamiento positivo para el dolor muscular TTM.

*Estudio incluido en discusión por no cumplir criterios de inclusión de esta investigación.

2.3.- Discusión grupo Relajantes del músculo esquelético

Los ECAS encontrados para el análisis del uso y los resultados de los relajantes del músculo esquelético en TTM, coinciden en el diagnóstico de síndrome y/o dolor miofascial, que se ha utilizado como un término general para describir los trastornos musculares que excluyen los trastornos intracapsulares¹⁰. Visto desde los criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD) serían afecciones que pertenecerían al grupo I, trastornos temporomandibulares dolorosos y cefalea de TTM.

El síndrome miofascial se caracteriza por sensibilidad y dolor muscular localizado, siendo la causa más común del dolor regional persistente²⁷⁶. Como el mecanismo fisiopatológico exacto no se ha explicado completamente, el objetivo principal del tratamiento es el manejo, la reducción y la eliminación del dolor⁸⁸. Se estima que los relajantes musculares, independiente de su mecanismo de acción terapéutica, pueden ser útiles para el dolor muscular agudo^{159,277}.

El 75% de los ECAS estudia ciclobenzaprina, en dosis adecuadas, lo que concuerda con la literatura disponible y el uso en clínica¹⁶³.

La elección de medicamentos de Alpaslan, es un esfuerzo por acceder a información de otros tipos de fármacos del mismo grupo, que no se habían estudiado con anterioridad para esta patología, sin embargo, el autor no señala el sustento teórico de su elección ni las ventajas de usar estos y no otros relajantes del músculo esquelético.

Acerca de los resultados obtenidos con la utilización de relajantes del músculo esquelético en TTM, la medida de resultado utilizada por todos los estudios fue una EVA, sin embargo, no se distinguen si las mediciones fueron en función o reposo, los autores señalan indistintamente intensidad, dolor global, gravedad o simplemente dolor.

Además, como ya señalamos en el apartado discusión del grupo AINE, esta medida ha sido cuestionada por abordar el dolor de manera simplista y no dar cuenta del complejo proceso del dolor donde hay múltiples factores psicológicos y externos que lo conforman²⁶⁴.

Respecto a la otra medida de resultado, utilizada por 2 estudios, el índice de calidad del sueño de Pittsburgh, no hay acción estadísticamente significativa sobre él cuando se utiliza ciclobenzaprina.

Cuando Furtado utiliza la ciclobenzaprina como comparador de la infiltración de puntos gatillo para el síndrome miofascial trapezoidal, si bien los resultados son similares en cuanto a manejo del dolor y sin diferencias estadísticas significativas, las implicancias clínicas de la infiltración hacen que sostenga que ciclobenzaprina es una opción terapéutica válida para esta patología. Es decir, las molestias de la infiltración y no la eficacia del medicamento son lo que moviliza su recomendación.

En cuanto a los estudios de Herman y Alencar, quienes utilizan un protocolo de investigación similar, tamaño de la muestra y riesgo de sesgo análogo, pero muestran resultados opuestos respecto a ciclobenzaprina como tratamiento del dolor, lo que sugiere que nuevos estudios son necesarios para tomar decisiones al respecto.

Los efectos adversos reportados se encuentran en concordancia de aparición e intensidad con la literatura disponible²⁷⁸, siendo xerostomía y somnolencia lo más habitual, como se observó en los datos de todos los ECAS.

Como resumen, la heterogeneidad de los ECAS no radica preponderantemente en el diagnóstico utilizado, ya que se utilizó en el mismo subgrupo de TTM, el cual fue 100% determinado con pautas estandarizadas, pero no las mismas, sino que la mayor ponderación en la variabilidad se debe a la indicación de distintos fármacos, dosis y duración del tratamiento, a lo que se suman diferentes comparadores y las medidas de resultados iguales, pero no tratadas de manera única.

Los ECA sobre el uso de relajantes del músculo esquelético en TTM encontrados presentan un número de pacientes intervenidos discreto y los resultados son difíciles de extrapolar a la población en general.

Por lo anterior, es pertinente considerar las investigaciones de Malanga 2002²⁷⁹ y Manfredini 2004²⁸⁰, que se describieron como estudios piloto y no cuentan con grupo control.

Ambos evaluaron el uso de tizanidina en síndrome miofascial con un total de 92 pacientes incluidos. Los dos ensayos muestran resultados favorables sobre la eficacia del medicamento en el manejo del dolor y no reportan efectos adversos y/o secundarios graves.

El estudio de Rizzatti-Barbosa 2003¹⁷¹ comparó el efecto de una asociación ordenada al azar de férula oclusal, citrato de orfenadrina y una benzodiazepina para aliviar los síntomas musculares dolorosos de TTM.

El diseño pretendía ser un estudio piloto, cruzado y aleatorio para que los tres grupos definidos recibieran consecutivamente las tres modalidades terapéuticas. Sin embargo, algunos pacientes aliviaron su dolor con la primera terapia recibida y los autores consideraron inviable, desde el punto de vista ético, la aplicación experimental de las otras dos secuencias terapéuticas, si existía ausencia de dolor. Por tanto, decidieron utilizar solo una de las secuencias terapéuticas para cada grupo aplicada por 21 días, 7 días para cada intervención.

El diagnóstico de TTM se realizó por anamnesis y examen clínico que el autor detalla pero que está lejos de la validez de los criterios estandarizados.

La medida de resultado utilizada fue el Índice Helkimo y sus hallazgos fueron que todos los grupos presentaron mejores resultados en términos de alivio del dolor después de la asociación terapéutica (28,5% mostró una disminución y 47,6% mostró una ausencia de síntomas) y no se observaron diferencias significativas entre los protocolos terapéuticos asociados.

Hay que mirar sus resultados con cautela ya que no se pueden separar los efectos de las tres intervenciones (férula/relajante del músculo esquelético/BZD), el tiempo de cada medicación no corresponde con utilizado en estas patologías (sólo 7 días) y la elección de los fármacos representantes de cada grupo, de la cual no da sustento teórico y tampoco es la habitual en clínica, lo que debilita sus conclusiones.

Asimismo, incorporamos los ECAS de Borenstein 2003¹⁶², Turturro 2003²⁸¹, Malanga 2009²⁸², Raldi 2019²⁸³, cuyos pacientes presentan diagnósticos diferentes a TTM, pero pertenecen a patologías de la región orofacial, por lo que es interesante ver su diseño y resultados.

Los estudios del uso de ciclobenzaprina para el tratamiento del dolor en la región cervical debido a espasmos musculares agudos (Borenstein, Malanga) abarcan mayor cantidad de pacientes y evalúan diferentes dosis del medicamento. Sus resultados consideran eficaz y tolerable a la ciclobenzaprina para este tipo de dolencia.

Igualmente, Landy 2011¹⁶⁴, hace un nuevo análisis sobre los resultados de Malanga, comprobando sus conclusiones y aportando que el uso de este relajante disminuía el tiempo de mejora de los pacientes.

En la investigación teórica de Weil 2009¹⁶³ también se apoyan estos hallazgos señalando que la ciclobenzaprina de liberación prolongada reportaría menos efectos adversos y mejoraría la adhesión al tratamiento. También mejoraría la calidad del sueño contribuyendo a un sueño reparador en pacientes con fibromialgia²⁸⁴.

Raldi en 2019 con 30 pacientes la evalúa como prevención de disfunciones motoras luego de la cirugía de tercer molar y señala que está indicada.

Por otra parte, Turturro 2003, prueba la ciclobenzaprina para tratar la distensión miofascial aguda causada por traumatismo menor, dentro de las 48 horas previas, en 103 pacientes y no encuentra diferencias estadísticamente significativas, para recomendarla como farmacoterapia asociada a un AINE. En la tabla 24 podemos ver sus características.

Tabla 24. Diseño y Resultados Otros Estudios de Relajantes del Músculo Esquelético

Autor Año	n	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Malanga 2002	24	Evaluar en un estudio piloto la eficacia y seguridad de la tizanidina en el tratamiento de MPS.	La intensidad del dolor y la discapacidad disminuyeron significativamente desde el inicio en las semanas 3 y 5 y después del lavado ($p < 0,001$). El umbral de presión y el sueño mejoraron en todos los períodos de estudio ($p < 0,001$). La tizanidina se calificó de buena a excelente para aliviar el dolor en el 89% de los sujetos y el 79% de los médicos.	La tizanidina fue eficaz en el tratamiento de MPS. No se produjeron eventos adversos graves.
Rizzatti-Barbosa 2003	21	Comparar el efecto de una asociación ordenada al azar de férula oclusal, citrato de orfenadrina y una BZD para aliviar los síntomas musculares dolorosos de TTM.	Todos los grupos presentaron mejores resultados en el alivio del dolor después de la asociación terapéutica. No hubo diferencia significativa entre grupos ($p > 0.05$)	La asociación terapéutica mostró una disminución y ausencia de síntomas.
Manfredini 2004	68	Evaluar la utilidad de tizanidina en el tratamiento del dolor miofascial de los músculos masticatorios en un estudio piloto.	53,8% de los pacientes mostraron ausencia de síntomas clínicos. 23,1% mostraron una buena mejoría, presentando bajo número de sitios dolorosos, pero no satisfaciendo los parámetros RDC / TMD para el diagnóstico de dolor miofascial. 23,1% mostraron solo una leve mejoría.	Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados y controlados para confirmar estos resultados.
Borenstein 2003	1405	Evaluar eficacia y tolerabilidad de ciclobenzaprina 2.5, 5 y 10 mg con placebo en pacientes con espasmo musculoesquelético agudo.	Pacientes que recibieron 5 o 10 mg tuvieron puntuaciones medias significativamente más altas en las medidas de eficacia primaria en comparación con los que recibieron placebo.	Ciclobenzaprina de 5 y 10 mg se asociaron con puntuaciones de eficacia media significativamente más altas en comparación con el placebo.
Turturro 2003	103	Evaluación de efectos analgésicos y secundarios de la	Las puntuaciones medias de EVA entre los grupos no fueron estadísticamente	En pacientes con tensión miofascial aguda, la adición de ciclobenzaprina al ibuprofeno

		adición de ciclobenzaprina al ibuprofeno, en pacientes del servicio de urgencias, con tensión miofascial aguda.	significativas. Tanto a las 24 como a las 48 horas, los efectos secundarios se notificaron con mayor frecuencia en los que recibieron ciclobenzaprina.	no mejora la analgesia, pero se asocia con una mayor prevalencia de efectos secundarios del sistema nervioso central.
Malanga 2009	504	Evaluar eficacia y tolerabilidad 15 y 30 mg de liberación prolongada de ciclobenzaprina (CER) una vez al día en pacientes con espasmo muscular asociado con afecciones musculoesqueléticas agudas y dolorosas.	La diferencia alcanzó significación estadística ($p = 0.007$) en el grupo de 30 mg de CER versus placebo en todas las clasificaciones. En el estudio 2, se observó significación estadística ($p = 0.018$) para el grupo CER de 15 mg versus placebo en todas las clasificaciones.	Después de 4 días de tratamiento, CER 15 y 30 mg fueron efectivos para el tratamiento del espasmo muscular asociado con daños musculoesqueléticos agudos y dolorosos.
Raldi 2019	30	Evaluar la influencia de la ciclobenzaprina y la dexametasona en la actividad eléctrica de los músculos masticatorios, en pacientes sometidos a cirugía del tercer molar inferior.	En el lado operado, hubo una reducción en la actividad eléctrica de ambos fármacos antes y después de la operación en comparación con el grupo de control. Además, promovieron una mayor apertura de la boca.	Los resultados sugieren que la dexametasona y la ciclobenzaprina pueden ser útiles como adyuvantes en la prevención de disfunciones motoras en la cirugía de terceros molares.

Leite 2003, una RS de alta confianza, según calificación AMSTAR-2 señala no encontrar evidencias suficientes para recomendar el uso de ciclobenzaprina, aunque analiza 2 estudios primarios, Herman y Furtado, que logran resultados positivos para el fármaco. Sin embargo, su conclusión parece ser pertinente si consideramos que, por una parte, sólo hay una pequeña muestra de sujetos intervenidos y, en el caso de Furtado, la recomendación se realiza en base a una ventaja de aplicación clínica.

En este mismo sentido, aunque la revisión de Mujakperuo destaca por su elevada calidad y riguroso planteamiento, sólo abarca tres estudios que comparten nuestros objetivos, y sólo uno de ellos respecto al grupo relajantes del músculo esquelético, Herman.

Brett, una de las RS más recientes, sólo analiza 3 RS respecto al uso de medicamentos en TTM y sólo 2 de estas RS incluyen farmacología oral, Häggman-Henrikson que no la considera por evaluarla con una confianza críticamente baja y Mujakperuo con la cual coincide en sus conclusiones.

Brandão, una RS con calificación de baja confianza en sus resultados por no indicar las razones particulares de cada estudio excluido y facilitar acceso a él, con Herman y un estudio piloto, Rizzatti-Barbosa 2003, analizado en la discusión, señala no encontrar evidencia para la recomendación. Debido a su calificación y los estudios que incorpora se debe tener reserva al ponderar sus conclusiones.

Sommer y Häggman-Henrikson encuentran evidencias moderadas de la eficacia de los relajantes del músculo esquelético en general y ciclobenzaprina en particular, respectivamente. Sin embargo, ambas RS están evaluadas con una baja confianza general en sus resultados por fallas en puntos críticos como son no dar a conocer los estudios excluidos con razones y análisis estadístico erróneo, a lo que se suma que Sommer no incluye ECAS de este grupo de medicamentos realizados después del 2000 y Häggman-Henrikson sólo se basa en 2 estudios, Herman y Alencar, por lo que sus conclusiones deben ser miradas con cautela.

A modo de resumen, la evidencia otorgada por los ECA de TTM y otras patologías de la región orofacial, nos muestran que los relajantes del músculo esquelético se utilizan y se han estudiado, principalmente, para las patologías de origen muscular y en estos cuadros han mostrado moderados beneficios que aún no es posible cuantificar y generalizar-ya que-como mencionamos anteriormente, las medidas utilizadas, el proceso de diagnóstico y las prescripciones han sido variadas. Además, el tamaño de las muestras intervenidas también es discreto. No obstante, los fármacos de este grupo siguen siendo recomendados por las opiniones de expertos^{25,50,88,135,145,276} y se siguen utilizando en la clínica.

2.4.- Conclusión grupo Relajantes del músculo esquelético

Debido de las limitaciones de los estudios primarios, tales como heterogeneidad elevada y muestras pequeñas, no existen evidencias suficientes para recomendar el uso de relajantes del músculo esquelético en pacientes adultos con TTM de origen articular en exclusiva o en combinación con otras terapias, sin embargo, cuando el dolor es de origen muscular, existen evidencias limitadas que avalan su uso.

Debido a las implicaciones de la contracción muscular sostenida en el inicio y mantenimiento del dolor, los resultados del fármaco en la investigación de padecimientos musculares, la disponibilidad, bajo costo y seguridad de los relajantes musculares en su uso a corto plazo, es fundamental contar con estudios rigurosos, con un mayor número de pacientes para validar sus efectos y generalizar sus resultados en el tratamiento de las mialgias en TTM.

3.- GRUPO ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

3.1.- Análisis de los ECAS de ATC

Es conveniente informar, que en la búsqueda bibliográfica se encontraron 5 artículos sobre ATC, específicamente amitriptilina: Plesh 2000²⁸⁵, Rizzatti-Barbosa 2003¹⁷⁵, Calderon 2011²⁸⁶, Haviv 2015²⁸⁷ y Alajbeg 2018²⁸⁸.

De estas investigaciones, sólo Rizzatti-Barbosa es un ECA propiamente tal, los otros 4 ensayos se definieron como estudios piloto, sin embargo, Calderon y Alajbeg presentan grupo control, aleatorización y cegamiento, por lo que están considerados en este análisis.

Plesh y Haviv, son estudios abiertos, sin grupo control que se examinarán en el punto de discusión de esta familia de fármacos.

En conclusión, se seleccionaron, en base a los criterios de inclusión, los 3 siguientes estudios sobre ATC en TTM: Rizzatti-Barbosa, Calderon y Alajbeg con un total de 80 pacientes intervenidos. El estudio con mayor muestra es Calderon con 47 pacientes y el menor es Rizzatti-Barbosa con 12 sujetos incluidos.

3.1.1. Evaluación Metodológica ECAS ATC:

Se examinaron con la lista de verificación CONSORT, encontrando que el promedio de cumplimiento fue de 19 sobre 25 puntos. El 67% de los ECAS cumplen sobre el 80% de los requerimientos. En la tabla 25 se puede ver el detalle general y de cada estudio.

Tabla 25. Criterios CONSORT ECAS ATC

		ENSAYOS ALEATORIOS CONTROLADOS			
		Rizzatti- Barbosa	Calderon	Alajbeg	%
Título y Resumen					
1a	Identificación como un ensayo aleatorizado en el título.	0	0	0	50
1b	Resumen estructurado del diseño del ensayo, métodos, resultados y conclusiones.	1	1	1	
Introducción					
2a	Antecedentes científicos y explicación de la justificación.	1	1	1	100
2b	Objetivos específicos o hipótesis.	1	1	1	
Métodos					
<i>Diseño de prueba</i>					
3a	Descripción del diseño del ensayo (como paralelo, factorial), incluida la relación de asignación.	0	1	1	67
3b	Cambios importantes en los métodos después del comienzo del ensayo con razones.	NC	NC	NC	
<i>Participantes</i>					
4a	Criterios de elegibilidad para el participante.	1	1	1	100
4b	Configuraciones y ubicaciones donde se recopilaron los datos.	1	1	1	

<i>Intervenciones</i>					
5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación.	1	1	1	100
<i>Resultados</i>					
6a	Medidas de resultado primarias y secundarias predefinidas completamente definidas, incluyendo cómo y cuándo fueron evaluadas.	1	1	1	100
6b	Cualquier cambio en los resultados del ensayo después del comienzo con razones.	NC	NC	NC	
<i>Tamaño de la muestra</i>					
7a	Cómo se determinó el tamaño de la muestra.	0	0	0	0
7b	Cuando corresponda, explicación de cualquier análisis intermedio y pautas de detención.	NC	NC	NC	
<i>Aleatorización: generación de secuencias</i>					
8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria.	1	1	1	83
8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción.	0	1	1	
<i>Mecanismo de ocultación de la asignación.</i>					
9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria que describe los pasos tomados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones.	0	1	1	67
<i>Implementación</i>					
10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, los participantes inscritos y los participantes asignados a las intervenciones.	0	1	1	67
<i>Cegamiento</i>					
11a	Si se hizo, quién fue cegado después de la asignación a las intervenciones y cómo.	0	1	1	67
11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones.	NC	1	NC	
<i>Métodos Estadísticos</i>					
12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar grupos para resultados primarios y secundarios.	1	1	1	100
12b	Métodos para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados.	1	1	1	
Resultados					
<i>Flujo participantes. Se recomienda un diagrama</i>					
13a	Para cada grupo, el número de participantes que fueron asignados recibieron el tratamiento y fueron analizados para el resultado primario.	1	1	1	100
13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la asignación al azar, con razones.	1	1	1	
<i>Reclutamiento</i>					
14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y seguimiento.	1	1	1	100
14b	Por qué terminó o se detuvo el juicio.	1	1	1	
<i>Datos de referencia</i>					
15	Una tabla que muestra las características demográficas y clínicas de referencia para cada grupo.	0	0	0	0
<i>Números analizados</i>					
16	Para cada grupo, el número de participantes incluido en cada análisis y si el análisis fue por grupos asignados originales.	1	1	1	100
<i>Números analizados</i>					
17a	Para cada resultado primario y secundario, resultados para cada grupo y el tamaño del efecto estimado y su precisión (intervalo de confianza del 95%).	1	1	1	100
17b	Para los resultados binarios, se recomienda la presentación de los tamaños de efecto absoluto y relativo.	NC	NC	NC	
<i>Análisis auxiliares</i>					
18	Resultados de cualquier otro análisis incluidos, subgrupos y ajustados, distinguiendo los preespecificados de los exploratorios.	1	1	1	100
<i>Daños</i>					
19	Todos los daños importantes o efectos no deseados en c/grupo.	0	0	0	0
Discusión					
<i>Limitaciones</i>					
20	Limitaciones de prueba, abordando fuentes de sesgo potencial, imprecisión y, si es relevante, multiplicidad de análisis.	0	1	1	67
<i>Generalización</i>					
21	Generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo.	1	1	1	100

<i>Interpretación</i>					
22	Interpretación consistente con resultados, balance de beneficios y daños, y considerando otra evidencia relevante.	1	1	1	100
Otra Información					
<i>Registro</i>					
23	Número de registro y nombre del registro de prueba.	0	1	0	33
<i>Protocolo</i>					
24	Donde se puede acceder al protocolo de prueba completo y si está disponible.	0	0	0	0
<i>Financiación</i>					
25	Fuentes de financiación y otro tipo de apoyo (como suministro de medicamentos), función de los financiadores.	0	1	1	67
PUNTAJE TOTAL OBTENIDO		15	21	20	76

0: no cumple con el requisito, 1: cumple con el requisito, NC: no corresponde.

Acerca del desempeño de los estudios en las condiciones de título y resumen, un 50% de ellos cumple los requerimientos. Mientras que, ninguna de las 3 investigaciones se identifica como un ECA en el título, el 100% de los ensayos muestra antecedentes suficientes para justificar su realización y el objetivo de investigación.

En cuanto a la metodología empleada, el promedio de cumplimiento general es del 75%. El ítem no logrado es el método para determinar el número de participantes de la muestra que no fue implementado por ninguno de los estudios.

Otros apartados con baja calificación, en la metodología usada, son la descripción de los procedimientos para el diseño de prueba, el mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria e indicar quién generó la secuencia de distribución que sólo cumplen 2 estudios, los ECAS de Calderon y Alajbeg.

Cabe destacar que el 100% de los estudios narra con suficiente detalle las intervenciones, haciendo que éstas sean replicables.

Sobre los resultados, en promedio el porcentaje de desempeño es del 71%, mostrándose claras deficiencias en la falta de características demográficas y clínicas de la muestra en estudio y los daños observados a los que ningún ensayo hace mención.

En la discusión, se efectúan los requisitos en un 89% promedio y lo más débil es la falta de análisis de las limitaciones de la investigación, que el ECA de Rizzatti-Barbosa no implementa.

El punto menos logrado tiene relación con el apartado otras informaciones, donde sólo el 55% de los estudios, como promedio, cumple con las indicaciones. Exclusivamente la investigación de Calderon señala registro de protocolo, pero no indica dónde se puede acceder a él.

Las fuentes de financiación o conflicto de intereses se describen en el 67% de las investigaciones, los ECAS de Calderon y Alajbeg.

3.1.2. Evaluación Riesgo de Sesgo ATC:

Simultáneamente se valoró el riesgo de sesgo de los estudios con la escala de Jadad, el promedio recogido es de 4,3 sobre 5 puntos.

Considerando que una puntuación igual o mayor a 3 nos indica bajo riesgo de sesgo, el 100% se encuentra en esta categoría y el 67% de los ECA alcanza la mayor puntuación. En la Tabla 26 se encuentran los distintos aspectos de la evaluación.

Tabla 26. Escala Jadad ECAS ATC

ESCALA JADAD	Rizzatti-Barbosa	Calderon	Alajbeg
¿Se describió el estudio como aleatorio?	1	1	1
¿El método de aleatorización fue adecuado?	0	1	1
¿El estudio se describió como doble ciego?	1	1	1
¿El método de cegamiento fue adecuado?	0	1	1
¿Hubo una descripción de retiros y abandonos?	1	1	1
PUNTAJE TOTAL	3	5	5

Además, se aplicó la valoración de riesgo de sesgo según las indicaciones del Manual Cochrane, en la tabla 27 se puede ver la calificación de los ECAS en los diferentes dominios.

Tabla 27. Evaluación Cochrane de Riesgo de Sesgo ECAS ATC

Dominio	Rizzatti-Barbosa	Calderon	Alajbeg
Sesgo de selección.			
Generación de la secuencia.	Bajo	Bajo	Bajo
Ocultamiento de la asignación.	Alto	Bajo	Bajo
Sesgo de realización.			
Cegamiento de los participantes y del personal.	Bajo	Bajo	Bajo
Sesgo de detección.			
Cegamiento de los evaluadores del resultado.	Alto	Poco claro	Bajo
Sesgo de desgaste			
Datos de resultado Incompletos.	Bajo	Bajo	Bajo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de los resultados.	Poco claro	Bajo	Bajo
Otros sesgos.			
Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.	Poco claro	Bajo	Bajo

Al cotejar los resultados de ambos instrumentos, observamos que en el estudio de Alajbeg, que alcanzan la máxima puntuación en la escala de Jadad, también lo hace en Cochrane mostrando congruencia en la evaluación y revelando, con claridad, bajo riesgo de sesgo.

No obstante, esta correlación no ocurre en el estudio de Calderon, que tiene máxima puntuación en Jadad y Cochrane le da 6 de 7 dominios con bajo riesgo y uno incierto, él que se debe a que el investigador no indica con suficiente detalle como aseguró el cegamiento de los evaluadores en las medidas de resultado.

Por otra parte, en el estudio de Rizzatti- Barbosa encontramos una mayor discrepancia entre los instrumentos de evaluación. Con puntuación 3 en Jadad, es decir, con bajo riesgo de sesgo en general, en Cochrane logra tres dominios con bajo riesgo, 2 con riesgo incierto y 2 con alto riesgo.

Los dominios inciertos, en este ECA, se deben a que el estudio no analiza con suficiente profundidad el procedimiento para asegurar, efectivamente, que se evitó la notificación selectiva de resultados y tampoco señala si cuenta con financiación o hay conflicto de intereses.

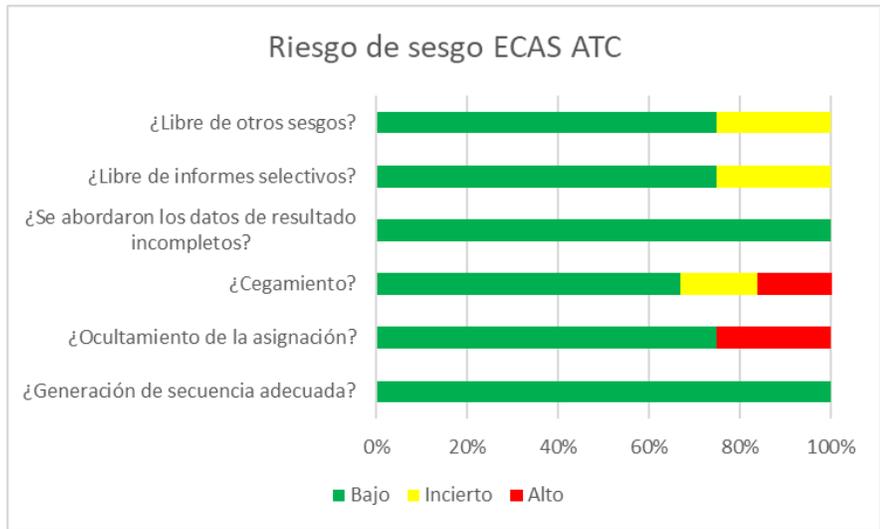
En el ECA de Rizzatti-Barbosa, los dos puntos críticos, que fueron calificados con alto riesgo de sesgo, se deben a que no da cuenta del ocultamiento de la asignación aleatoria y el cegamiento de los evaluadores. Cuestión difícil de realizar porque sólo contó con un investigador, en el estudio, lo que eleva la posibilidad de lecturas arbitrarias.

En términos generales, el riesgo de sesgo en los ECAS seleccionados alcanza un nivel bajo en el 100% de los estudios, en la generación adecuada de la secuencia aleatorización y en el abordaje de los datos incompletos.

También logran un 75% de bajo riesgo en el ocultamiento de la secuencia aleatoria, en estar libre de informes selectivos y otros sesgos. El otro 25%, tanto en el criterio estar libre de informes selectivos y otros sesgos, es ocupado por riesgo incierto. No obstante, en el dominio ocultamiento de la secuencia aleatoria, el 25% restante, se debe al alto riesgo de sesgo de un estudio, el ECA de Rizzatti-Barbosa.

En el dominio cegamiento un 67% de los ECAS presenta bajo riesgo, un 17% alto riesgo y el otro 17% riesgo incierto. En la figura 4 se observa el grafico de riesgo de sesgo de Cochrane para los ECAS del grupo ATC.

Figura 4. Gráfico de riesgo de sesgo ECAS ATC



La aplicación de las dos mediciones ha permitido tener una visión más clara de las limitaciones de los ECAS, las que serán consideradas en la discusión y conclusiones de esta investigación.

3.1.3 Fármacos ATC: indicación y diagnóstico.

El único fármaco evaluado, perteneciente al grupo de los ATC, fue la amitriptilina, que se empleó en una dosis de 25 mg/día en todos los ensayos. La variación, entre ellos, se observa en la duración del tratamiento: Rizzatti-Barbosa lo indica por 2 semanas, Calderon por 7 semanas y Alajbeg por 12 semanas.

Respecto a la patología que abordaron los estudios, los 3 prescribieron el fármaco para TTM crónico sin indicar subgrupos ni separar etiología articular o muscular. Calderon y Alajbeg diagnosticaron según los criterios diagnósticos de investigación para TTM (RDC / TMD).

Rizzatti-Barbosa señala que seleccionó a los pacientes que presentaban signos y síntomas de TTM crónico, los que enumera ampliamente en los antecedentes, sin embargo, no indica cuales fueron seleccionados en el protocolo ejecutado.

Entre los signos y síntomas que se mencionan, en el ECA de Rizzatti-Barbosa, tenemos: dolor en la ATM, contracción involuntaria / sensibilidad de los músculos masticadores, chasquidos o chasquidos condilares, ausencia de signos radiográficos o reumatológicos relacionados con alteraciones morfológicas de la ATM, ausencia de sensibilidad en la ATM cuando se palpa a través del meato auditivo externo, limitación de la funcional de la mandíbula. Informa, además, que el dolor y la disfunción son los dos hallazgos clínicos más comunes en casi todos los casos de TTM.

El protocolo utilizado en el estudio realizado por Calderon fue modificado del que utilizó Rizzatti-Barbosa para su evaluación.

Amitriptilina es comparada con placebo en Rizzatti-Barbosa, con terapia cognitivo-conductual (TCC) en Calderón y con férula de estabilización en Alajbeg. Tanto Calderon como Alajbeg incorporan además un grupo placebo en sus investigaciones.

El número de pacientes que completaron los ensayos es bastante limitado, 12 en Rizzatti-Barbosa, 47 en Calderon y 13 en Alajbeg.

El lugar y fecha de reclutamiento se describe en todos los estudios analizados, sin embargo, la descripción de la determinación del tamaño de la muestra no se realiza en ninguno de ellos, al parecer por la naturaleza de la patología, se determina de acuerdo con el acceso de los investigadores a los pacientes con este diagnóstico y no como una extrapolación del universo.

En la tabla 28 se puede ver el detalle de los ECAS en cuanto a indicaciones de fármacos y diagnósticos asociados.

Tabla 28. ATC utilizados: Indicación y Diagnóstico

<i>Autor Año</i>	<i>n</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Patología</i>	<i>Diagnóstico</i>
<i>Rizzatti-Barbosa 2003</i>	12	AMITRIPTILINA 25mg/día PLACEBO Duración 14 días	TTM Crónico.	Signos y síntomas (no relatados)
<i>Calderon 2011</i>	47	AMITRIPTILINA 25mg/día AMITRIPTILINA 25mg/día + TCC	TTM Crónico.	Criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD).

<i>Alajbeg 2018</i>		PLACEBO +TCC PLACEBO Duración 7 semanas		
	13	AMITRIPTILINA 25mg/día PLACEBO FÉRULA DE ESTABILIZACIÓN Duración 12 semanas	TTM Crónico.	Criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD).

3.1.4 Fármacos ATC: medidas de resultado y conclusiones.

En el ECA de Rizzatti-Barbosa se utilizó una EVA para evaluar la intensidad del dolor y la incomodidad durante el tratamiento, no se definieron medidas secundarias y tampoco se relataron efectos adversos.

Los resultados de Rizzatti-Barbosa mostraron una diferencia significativa tanto en el EVA de intensidad del dolor, que descendió en un 76,95%, como en la de malestar, que bajo en un 72,95%, desde la línea de base, en las semanas posteriores en el grupo que recibió amitriptilina. En el grupo placebo, el dolor descendió un promedio del 31,68% y, respecto, al malestar mostró un aumento del 8%.

Rizzatti-Barbosa concluye que 25 mg/día de amitriptilina es suficiente para reducir significativamente el dolor y la incomodidad de los pacientes con TTM crónico.

En la investigación de Calderon se determinaron las medidas primarias de resultados detalladas a continuación:

- EVA de 100 mm para evaluar la gravedad del dolor.
- Inventario de Depresión de Beck (BDI) para evaluar los niveles de depresión.
- Perfil de Impacto en la Salud Oral (OHIP) para evaluar la calidad de vida; según este inventario, puntuaciones más altas indican una reducción de la calidad de vida.
- Índice de calidad del sueño de Pittsburg.
- No se definieron medidas secundarias y tampoco se relataron efectos adversos.

Los resultados que se encontraron en el estudio de Calderon, según las medidas primarias definidas, fueron los siguientes:

- No hubo diferencias significativas en las puntuaciones EVA de los cuatro grupos al inicio y 7 semanas después del inicio del tratamiento ($p > 0,05$). Se observaron reducciones significativas en la séptima semana, en comparación con la línea de base, para los cuatro grupos ($p < 0,05$), y en la undécima semana, en comparación con la línea de base, para el grupo de amitriptilina y el grupo de amitriptilina unida a TCC.

- Las puntuaciones de BDI de los cuatro grupos no fueron diferentes al inicio del estudio ni a las 7 semanas después del inicio del tratamiento ($p > 0,05$).
- Los puntajes OHIP de los cuatro grupos no variaron significativamente entre sí durante la investigación ($p > 0.05$).
- Las puntuaciones del Índice de calidad del sueño de Pittsburg para los cuatro grupos no fueron significativamente diferentes, ni en la línea de base ni en los otros momentos de evaluación ($p > 0,05$).

Calderon concluye, que las medidas de los desenlaces sugieren, que todas las intervenciones pueden ser efectivas para pacientes crónicos con TTM. Además, la combinación entre amitriptilina y TCC parece producir mejores resultados, incluso después del final del tratamiento.

La investigación de Alajbeg definió como medidas primarias de resultado:

- EVA-dolor, apertura máxima cómoda de la boca (MCO).
- Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud bucal cuestionario OHIP-14 (adaptado a Croacia).
- No se definieron medidas secundarias y tampoco se relataron efectos adversos.

Se informaron, en el estudio de Alajbeg, los resultados siguientes en concordancia con las medidas primarias definidas:

- El dolor disminuyó, continuamente con el tiempo, en el grupo de amitriptilina y en el grupo de férula de estabilización con significancia estadística, $p = 0,002$ y $p = 0,005$ respectivamente.
- Se encontró una mejora significativa en la calidad de vida durante el período de tratamiento solo en el grupo de amitriptilina ($p = 0.036$).
- Los sujetos en los tres grupos tuvieron un aumento de MCO en la visita final en comparación con la línea de base, pero sólo el grupo de férula de estabilización mostro un cambio significativo en relación con el grupo de amitriptilina y el grupo placebo ($p > 0.05$).

Alajbeg infiere de los efectos encontrados que la amitriptilina y la férula de estabilización pueden ser efectivas para disminuir la intensidad del dolor, mejorando así la calidad de vida de los pacientes con TTM crónico.

La férula de estabilización sólo mostró superioridad en el manejo de la apertura bucal limitada durante el mismo período.

En la tabla 29 se puede ver el detalle de los ECAS en cuanto a medidas de resultado y conclusiones.

Tabla 29. Medidas de Resultado y Conclusiones ECAS ATC

<i>Autor Año</i>	<i>Medida Primaria</i>	<i>Medida Secundaria</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
<i>Rizzatti- Barbosa 2003</i>	Intensidad del dolor y la incomodidad se evaluó con EVA.	Sin medidas.	Reducción significativa del dolor y la incomodidad en el grupo ATC (75%) en comparación con el grupo placebo (28%) durante las tres semanas que comenzaron en la línea de base (p <0.01).	Amitriptilina demostró ser un tratamiento alternativo eficaz para el dolor crónico en pacientes con TTM.
<i>Calderon 2011</i>	EVA para evaluar la gravedad del dolor. Inventario de Depresión de Beck (BDI). Perfil de Impacto en la Salud Oral (OHIP). Índice de calidad del sueño de Pittsburg (PSQI).	Sin medidas.	Mejoras para todos los factores en el análisis intragrupo, sin diferencias significativas entre los grupos. Al final del tratamiento estos resultados positivos persistieron solo para las mujeres tratadas con amitriptilina y TCC.	Los resultados sugieren que todas las intervenciones pueden ser efectivas para pacientes con TTM crónico. La combinación entre amitriptilina y TCC parece producir mejores resultados, incluso después del final del tratamiento.
<i>Alajbeg 2018</i>	EVA para evaluar dolor. Apertura cómoda boca máxima (MCO). Calidad de vida relacionada con la salud oral (OHIP-14)	Sin medidas.	Amitriptilina mostro mejorías estadísticamente significativas en comparación con el placebo y la férula para la medida de EVA y OHIP. En MCO sólo férula mostro resultados positivos.	Dosis bajas de amitriptilina por un período de 12 semanas es eficaz para el manejo del dolor y la mejora de la calidad de vida en pacientes con TTM crónico.

El resultado global de los estudios de ATC escogidos muestra que en el 100% de los ECAS, lo que corresponde a 72 pacientes intervenidos, el fármaco puesto a prueba, amitriptilina, es mejor como terapia del dolor en TTM crónico que el comparador estudiado.

En el caso de Calderon sería mejor opción por que a mayor plazo de seguimiento, el alivio se mantiene a iguales resultados en el manejo del dolor al finalizar la medicación. En la tabla 30 podemos ver desagregadas estas conclusiones.

Tabla 30. Conclusión general ECAS ATC

Medicamento	Comparador	Estudio	Conclusión
Amitriptilina	Placebo	Rizzatti- Barbosa	Más efectivo que placebo.
	TCC	Calderon	Igual de efectivo, mejores resultados si se suman.
	Férula de estabilización	Alajbeg	Más efectivo en dolor y calidad de vida.

3.2.- Análisis de las RS de ATC

Se eligieron para este grupo de fármacos y en base a los criterios de inclusión 4 RS: Cascos-Romero 2009²⁸⁹, List 2010¹¹⁷, Brandão 2012²⁷⁵ y Brett 2018¹⁹⁶. Ninguna de estas RS incorpora el análisis estadístico, metaanálisis, en sus resultados. La última fecha de búsqueda es abril de 2018. Estas revisiones incluyen tanto ECAS como otras RS en los estudios primarios analizados.

3.2.1.-Análisis metodológico RS ATC:

Las RS encontradas, se analizaron con la lista de verificación PRISMA, encontrando que el promedio de cumplimiento fue de 22 sobre 27 puntos, lo que equivale al 81% de cumplimiento en general.

El 75% de las RS, que corresponde a tres estudios, cumplen sobre el 70% de los requerimientos y el 25% restante, uno de ellos, alcanza sobre el 55% de desempeño. En la tabla 31 se puede ver el detalle general y de cada estudio.

Tabla 31. Criterios PRISMA RS ATC

Revisiones sistemáticas		Cascos-Romero	List 2010	Brandão	Brett	%
1	Título: Identificar como RS.	1	1	1	1	100
2	Resumen: Resumen estructurado.	0	1	1	1	75
Introducción						
3	Justificación: conocimiento existente.	1	1	1	1	100
4	Objetivos y/o preguntas: Explícitos.	1	1	0	1	75
Métodos						
5	Criterios de elegibilidad: inclusión y exclusión.	1	1	1	1	100
6	Fuentes de información: bases y fecha.	1	1	1	1	100
7	Estrategia de Búsqueda.	1	1	0	1	75
8	Proceso de Selección de los estudios.	1	1	1	1	100
9	Proceso de extracción de datos.	0	1	0	1	50
10a	Lista de datos: Enumere y defina los desenlaces	0	1	1	1	63
10b	Lista de datos: Defina todas las demás variables.	0	1	0	1	
11	Riesgo de sesgo en los estudios individuales	1	1	1	1	100
12	Medidas de efecto: para cada desenlace.	1	1	1	1	100
13a	Métodos de síntesis: proceso utilizado para decidir estudios para cada síntesis.	NC	NC	NC	NC	NC
13b	Métodos de síntesis: método requerido para preparar los datos para cada síntesis.	NC	NC	NC	NC	
13c	Métodos de síntesis: métodos elegidos para presentar visualmente resultados.	NC	NC	NC	NC	
13d	Métodos de síntesis: métodos para sintetizar los resultados y justifique.	NC	NC	NC	NC	
13e	Métodos de síntesis: métodos para explorar posibles causas de heterogeneidad.	NC	NC	NC	NC	
13f	Métodos de síntesis: Describa análisis de sensibilidad para evaluar la robustez resultados.	NC	NC	NC	NC	
14	Evaluación del sesgo en la publicación: métodos riesgo de sesgo debido a resultados faltantes.	NC	NC	NC	NC	NC

15	Evaluación de la certeza de la evidencia: métodos para cada desenlace.	NC	NC	NC	NC	NC
Resultados						
16a	Selección de los estudios.	1	1	1	1	75
16b	Cite los estudios excluidos con razones	0	1	0	1	
17	Características de los estudios.	1	1	1	1	100
18	Riesgo de sesgo de los estudios individuales	1	1	1	1	100
19	Resultados de los estudios individuales	1	1	1	1	100
20a	Resultados de la síntesis: resuma características y riesgo de sesgo entre los estudios.	NC	NC	NC	NC	
20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas.	NC	NC	NC	NC	NC
20c	Presente los resultados sobre heterogeneidad	NC	NC	NC	NC	
20d	Presente resultados de análisis de sensibilidad para medir robustez de resultados sintetizados.	NC	NC	NC	NC	
21	Sesgos en la publicación	NC	NC	NC	NC	NC
22	Certeza de la evidencia	NC	NC	NC	NC	NC
Discusión						
23a	Interpretación general de resultados en el contexto de otras evidencias.	1	1	1	1	93
23b	Argumente limitaciones de la evidencia incluida.	1	1	1	1	
23c	Argumente limitaciones de procesos de revisión.	1	1	0	1	
23d	Argumente las implicaciones de resultados para la práctica, políticas y futuras investigaciones.	1	1	1	1	
Otras Informaciones						
24a	Señale el registro de RS o declare que no hay.	0	1	0	1	33
24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo o declare que no se ha redactado.	0	0	0	1	
24c	Describa y explique cualquier enmienda en el registro o en el protocolo.	0	0	0	1	
25	Financiación	0	0	0	1	25
26	Conflicto de intereses	0	1	0	1	50
27	Disponibilidad de datos, códigos y materiales.	0	0	0	1	25
Puntaje Total		19	24	18	27	81

0: no cumple con el requisito, 1: cumple con el requisito, NC: no corresponde.

La investigación de Brett alcanza, como promedio relativo, 27 puntos, que es la mayor calificación y el estudio de Brandão, únicamente 18 puntos, siendo la puntuación más baja.

Respecto al desempeño de los estudios en las condiciones de título, el 100%, lo que corresponde a las 4 investigaciones seleccionadas, se identifica como una RS.

En el ítem resumen, un 75% de las RS entrega información ordenada, precisa y pertinente de su investigación cumpliendo adecuadamente este punto, únicamente la RS de Cascos-Romero no logra esta calificación.

El 100% de los estudios justifica de forma apropiada la necesidad de su investigación y el 75% plantea el objetivo de su revisión, en la introducción, de manera óptima, únicamente la RS de Brandão no obtiene esta apreciación.

En cuanto a la metodología empleada, el promedio de desempeño general es del 86%, si consideramos todos los estudios, incluida la valoración de los ítems de metaanálisis con el concepto *no corresponde*, ya que ninguna de las RS lo efectúa.

El apartado con ejecución más baja es el que se refiere al proceso de extracción de datos una vez elegidas las investigaciones, donde sólo las RS de List 2010 y Brett y Kulkarni lo desarrollan, lo que representa el 50%.

Otro punto por mejorar, también dentro de los factores metodológicos, es puntualizar los datos extraídos tanto para los desenlaces principales como para las otras variables en estudio, donde sólo List y Brett lo detallan suficientemente.

En resultados, al analizar el comportamiento de las investigaciones, observamos que el punto a mejorar es la información, citas bibliográficas, de los estudios excluidos y las razones para esta decisión, ya que Cascos-Romero y Brandão no lo incluyen.

En la discusión las RS evaluadas alcanzan el 93% de efectividad, debido a que el estudio de Brandão no integra las limitaciones de su investigación.

En otras informaciones el objetivo se cumple en un promedio general de 33%. A medida que las RS son más actuales, como el estudio de Brett mejora la implementación del registro, protocolo y el acceso a esta información. Además, este estudio, es el único que señala las fuentes de financiación y la disponibilidad de datos, códigos y materiales.

La declaración de conflicto de intereses, únicamente lo realiza el 50% del total de RS, son los estudios de List 2010 y Brett.

3.2.2. Evaluación Riesgo de Sesgo RS ATC:

Simultáneamente se valoró el riesgo de sesgo en las RS con la herramienta AMSTAR-2, que, según sus parámetros, considera que el 50% de las investigaciones cuenta con un nivel elevado de confianza y un 50% de los estudios tiene un nivel bajo de confianza en sus resultados.

Entre las RS con un nivel de elevada confianza tenemos a: List 2010 y Brett. Si bien Brett da cuenta de un registro de protocolo y cómo acceder a él, List 2010 señala haber realizado el protocolo sin registro. Además, incluye todos los requerimientos de este ítem como una pregunta de investigación bien formulada, detalle de la estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, por lo que se ha considerado, como un criterio logrado.

Estas dos investigaciones realizan una adecuada búsqueda de la literatura incluyendo más de 3 bases de datos, búsqueda manual en referencias u otras páginas de registro de ECAS y solicitando información a expertos en el área.

Asimismo, las RS dan cuenta de los estudios excluidos, con las correspondientes citas bibliográficas, y las razones de no considerarlos, las que coinciden con las previamente establecidas en el protocolo.

List 2010 y Brett que contienen a otras RS como estudios primarios evalúan el riesgo de sesgo de ellos con AMSTAR-2.

Respecto a la aplicación del análisis estadístico, metaanálisis, sólo List 2010 señala aplicarlo en el título de su RS, sin embargo, al analizar el texto éste no se efectuó. El autor no revela razones,

pero la información que entrega, como RS sin metaanálisis, es de alta calidad, por lo que se evaluaron como no corresponde (NC) los ítems del metaanálisis.

Las 2 RS consideran el riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados, señalando con claridad los estudios primarios de alto riesgo de sesgo y las investigaciones de muestra pequeña para evitar conclusiones erróneas. En la Tabla 32 se encuentran los distintos aspectos de la evaluación.

Tabla 32. Clasificación AMSTAR-2 RS ATC

Dominios críticos AMSTAR-2	Cascos-Romero	List 2010	Brandão	Brett
	1. Protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2)	Si	Si	Si
2. Adecuada búsqueda en la literatura (ítem 4)	Parcial	Si	Si	Si
3. Justificación de los estudios excluidos (ítem 7)	No	Si	No	Si
4. Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos (ítem 9)	Si	Si	Si	Si
5. Métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11)	NC	NC	NC	NC
6. Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión (ítem 13)	Si	Si	Si	Si
7. Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (ítem 15)	NC	NC	NC	NC
N° de dominios críticos NO cumplidos	1	0	1	0

Si: cumple el criterio, No: no cumple el criterio, Parcial: cumple parcialmente el criterio, NC. No corresponde

Después de la evaluación, se consideraron con un nivel de confianza bajo en sus resultados a las RS de: Cascos-Romero y Brandão.

Cascos-Romero y Brandão cumplen con los criterios críticos, a excepción de justificar los estudios excluidos (ítem 7), ya que no dan a conocer las razones de exclusión en detalle de los estudios y tampoco se pueden acceder a ellos, no hay citas bibliográficas al respecto.

Igualmente, Cascos-Romero presenta un cumplimiento parcial en la búsqueda de literatura ya que no realiza búsquedas adicionales a las bases de datos más importantes.

Las investigaciones de Cascos-Romero y Brandão, al igual que en la RS de List 2010, respecto al protocolo registrado antes de la revisión, señalan el protocolo a usar sin registro e incluyen todos los requerimientos de este ítem, como una pregunta de investigación bien formulada, detalle de la estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, por lo que se ha considerado, en todas ellas, como un criterio logrado.

Brandão evalúa el riesgo de sesgo de los estudios primarios, que están compuestos exclusivamente por ECAS, con Escala Jadad, en cambio, el estudio de Cascos-Romero que incluye ECAS, estudios piloto y RS, los evalúa con los criterios SORT (Taxonomía de Fuerza de Recomendación)²⁹⁰.

3.2.3- Revisiones sistemáticas: estudios incluidos y recomendación

Para analizar las características de las RS las dividiremos, según las conclusiones, a las que llegaron después del análisis respecto a los efectos de los fármacos incluidos.

El 75% de las RS, es decir, tres de ellas, concluyen que no existen antecedentes suficientes o que los resultados informados, favorables o desfavorables, no son estadísticamente significativos para recomendar el uso de ATC en TTM.

Estos son los estudios de Cascos-Romero, Brandão y Brett, que incluyen 44 estudios primarios con un total de 2659 pacientes evaluados.

La última fecha de búsqueda registrada, por estas investigaciones, en las bases de datos abarca hasta junio del 2012 en ECAS y hasta abril del 2018 en RS.

Los ECAS de esta investigación que examinan las RS son Rizzatti-Barbosa 2003 y Plesh, este último, sólo fue incluido en la discusión ya que es un estudio abierto, sin aleatorización ni grupo control.

Las RS de este análisis que incluyen, los autores seleccionados, son las pesquisas de List 2003, Mujakperuo y Häggman-Henrikson.

De las RS que indican no encontrar antecedentes suficientes, el 25% de ellas, 1 estudio (Brett), fue calificado con alta confianza y el 75%, equivalente a dos RS (Cascos-Romero, Brandão), con baja confianza en sus resultados.

El otro 25% de las RS de ATC incluidas, una RS, el estudio de List 2010, señala que el uso de ATC para TTM sería más efectivo que el placebo e incluye 3 estudios de uso de farmacología oral con 1299 pacientes evaluados.

La última fecha de búsqueda registrada por esta RS, en las bases de datos, abarca hasta septiembre de 2009 y está considerada, según la evaluación de AMTAR-2 con alta confianza en general en sus resultados.

Las RS de este estudio que incluyen los autores seleccionados son de las de Sommer, List 2003 y Cascos-Romero.

En la tabla 33 se puede ver el detalle de cada RS respecto a los estudios primarios incluidos (número de estudios y número de pacientes), el instrumento utilizado para evaluar el riesgo de sesgo, la coincidencia de los estudios primarios seleccionados con los presentes en esta investigación y se ordenan en base a las recomendaciones de sus resultados.

Tabla 33. RS ATC: Estudios Primarios según Resultados

Autor Año	Fecha búsqueda. Tipo de estudios	Estudios de esta investigación incluidos	Evaluación de riesgo de sesgo en estudios primarios	Resultados
Cascos-Romero 2009	Hasta 2008 Incluye ECAS, estudios piloto, de caso y RS. 11 estudios 368 pacientes	Rizzatti-Barbosa 2003 List 2003 Plesh 2000*	Midieron el nivel de evidencia científica utilizando los criterios SORT (Taxonomía de Fuerza de Recomendación)	No existen estudios científicamente sólidos que demuestren la efectividad de los ATC en el tratamiento de los TTM
Brandão 2012	Hasta junio 2012 Sólo incluye ECAS: 11 estudios 62 pacientes	Rizzatti-Barbosa 2003	Mide riesgo de sesgo de los ECAS con Escala Jadad.	Sin evidencia suficiente.
Brett 2018	Hasta abril 2018. Sólo incluye RS: 22 estudios de fármacos vía oral. 2529 pacientes	Mujakperuo 2010 Häggman- Henrikson 2017	Evaluación del grado de confianza en resultados de las RS primarias con AMSTAR-2.	No se informaron resultados favorables o desfavorables estadísticamente significativos.
List 2010	Hasta septiembre 2009. Sólo incluye RS: 3 estudios de fármacos vía oral. 1299 pacientes	Sommer 2002 List 2003 Cascos-Romero 2009	Evaluación del grado de confianza en resultados de las RS primarias con AMSTAR-2.	Más eficaz que el placebo fueron los ATC.

*Estudio incluido en discusión por no cumplir criterios de inclusión de esta investigación.

3.3.- Discusión grupo ATC

Los ECAS encontrados para el análisis de uso y resultados de ATC en el tratamiento del dolor en TTM en adultos, coinciden en la prescripción de amitriptilina, lo que se relaciona con que este medicamento es uno de prototipos del grupo farmacológico y uno de los más ampliamente usados tanto en clínica, ya sea para cuadros psiquiátricos o no psiquiátricos, como en investigación.

Asimismo, los ECAS coinciden en el diagnóstico de TTM crónico, lo que concuerda con el conocimiento del trastorno porque, como hemos descrito con anterioridad, el TTM es una patología de origen multifactorial que, al volverse crónica, puede tener un gran impacto en el comportamiento social y emocional del paciente, disminuyendo la calidad de vida²⁹¹.

Lo anterior, hace que se busquen alternativas de tratamiento que influyan en estos ámbitos, manejando el dolor y mejorando las condiciones de la función para no interferir con la vida diaria²⁹².

Entre estas alternativas se ha barajado el uso del ATC, amitriptilina, desde la década del 80²⁹³ y 90²⁹⁴, a cuya evidencia se han sumado nuevos esfuerzos, en estas dos últimas décadas, por validar el uso de este medicamento en la patología.

Si bien, los mecanismos analgésicos de los ATC no están definidos, se cree que dosis bajas de amitriptilina, entre otros efectos, estimulan las vías antinociceptivas serotoninérgicas y noradrenérgicas descendentes, que a su vez influyen en los opioides endógenos²⁹⁵.

Igualmente, tiene efectos positivos en los patrones de sueño, lo que agregaría algún elemento, a la explicación de mejoras en los pacientes²⁹⁶.

A pesar de que, mayoritariamente, los ECAS estudiados, utilizaron las pautas diagnóstico DC/TMD, los diagnósticos de los sujetos intervenidos no se pueden clasificar dentro de los subgrupos que han determinado estos criterios, ni diferenciar si pertenecen a una etiología muscular o articular.

El 100% de los ECAS estudia amitriptilina en dosis de 25mg/día lo que concuerda con alguna literatura disponible²⁸⁵ y el uso en clínica. Sin embargo, hay otros estudios que sugieren que la dosis adecuada debiera ser 75mg/día²⁹⁷.

Cuando Calderon utiliza la amitriptilina como un fármaco coadyuvante de la terapia cognitivo conductual (TCC) para el TTM crónico, si bien los resultados son similares en cuanto a manejo del dolor y sin diferencias estadísticas significativas, la recomienda por la mantención de los efectos positivos, más allá del tratamiento, cuando se combinan ambas terapias.

No obstante, el número de pacientes involucrados es pequeño, el propio autor lo destaca como una de las limitaciones del ECA y propone un cálculo muestral que debiera tener como mínimo 36 sujetos en cada grupo de estudio, sus cifras están lejos y hay que ser precavidos al generalizar sus conclusiones.

Los resultados presentados en las investigaciones de Rizzatti-Barbosa y Alajbeg son más fáciles de diferenciar ya que ambos utilizan placebo como comparador y encuentran diferencias estadísticamente significativas en favor de amitriptilina, no obstante, sus muestras son aún más pequeñas.

Rizzatti Barbosa, además, determina la presencia de la patología sin medidas estandarizadas e indica el medicamento por 2 semanas, menor que las 6 semanas utilizadas habitualmente en investigaciones y en la clínica, sin entregar antecedentes teóricos de su indicación, lo que unido al alto riesgo de sesgo en aleatorización y cegamiento hace que este análisis desestime sus resultados.

Calderon y Alajbeg miden, con distintos instrumentos, el impacto en la calidad de vida de los pacientes, encontrando resultados alentadores, pero el tamaño muestral vuelve a ser problema para extrapolarlos. Mas, debieran servir de antecedentes para nuevas investigaciones.

Los efectos adversos no se reportan y, parece ser, que se debe a las dosis empleadas, para las cuales no se debieran esperar estos sucesos. A pesar de esto, sigue siendo un punto débil de la investigación en esta área.

En cuanto a los resultados obtenidos con la utilización de ATC en TTM, la medida de resultado utilizada por todos los estudios fue una EVA, al igual que en los grupos anteriores de fármacos, sin embargo, no se distinguen si las mediciones fueron en función o reposo, los autores señalan indistintamente gravedad, intensidad o incomodidad sin una definición estandarizada para ellos.

Además, como ya señalamos, esta medida ha sido cuestionada por abordar el dolor de manera simplista y no dar cuenta del complejo proceso del dolor donde hay múltiples factores psicológicos y externos que lo conforman²⁶⁴. Asimismo, los resultados de dolor con EVA se presentan como números absolutos, promedios respecto a la media o los valores base y, también, en porcentajes, por lo que consolidar dichos resultados no es posible.

Si podemos decir que los pacientes mostraron mejorías con el uso de ATC, ya sean medidas con significancia estadística o porcentajes. Cuando se quiere cuantificar y generalizar este efecto aparecen una serie de dificultades, ya que los diferentes ECAS no estandarizaron sus medidas de resultados, las muestras son pequeñas y sin determinación estadística.

El grado de apertura bucal, sólo medido por el ensayo de Alajbeg, no muestra resultados positivos cuando se utiliza el fármaco en comparación con placebo y férula de estabilización.

A modo de resumen, las posibles causas de la heterogeneidad, en este grupo, está dada por los instrumentos para determinar el diagnóstico, la duración del tratamiento y las medidas de resultado.

Los ensayos sobre el uso de ATC en TTM encontrados presentan un número de pacientes intervenidos muy discreto y los resultados son difíciles de extrapolar a la población en general.

Por lo anterior, es pertinente considerar las investigaciones de Plesh²⁸⁵ y Haviv¹⁸⁶. Ambos evaluaron el uso de amitriptilina en TTM crónico con un total de 64 pacientes incluidos.

Los resultados de Plesh y Haviv son favorables para eficacia del medicamento en cuanto al manejo del dolor, incluso en casos graves donde, según sus conclusiones, potenciaría la efectividad del tratamiento global.

También, Plesh estudia los efectos a 6 semanas y 1 año, entregando datos importantes para que futuros estudios puedan determinar el tamaño muestral y realizó la titulación de dosis de amitriptilina comenzando con 10mg y estableciendo un promedio de 30mg diarios.

Es interesante observar el estudio de Bendtsen 2000²⁹⁸ quien utiliza amitriptilina para tratamiento de la cefalea tensional crónica, con el objetivo de investigar si el efecto analgésico es causado por una reducción del dolor muscular o por una reducción general de la sensibilidad al dolor.

Sus hallazgos indican que su efecto analgésico se producirá por reducir la transmisión de estímulos dolorosos de los tejidos miofasciales, lo que entrega elementos para explicar los resultados favorables de amitriptilina en TTM. En la tabla 34 podemos ver sus características.

Tabla 34. Diseño y Resultados Otros Estudios ATC

Autor Año	n	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Plesh 2000	22	Estudio piloto para evaluar la efectividad a largo plazo de la amitriptilina en dosis bajas en dos grupos de pacientes con TTM crónico.	Los resultados mostraron una reducción significativa en las puntuaciones de las escalas evaluadas después	Amitriptilina en dosis bajas es efectiva para reducir el dolor y aumentar la efectividad del tratamiento

			de 6 semanas y 1 año (p=0,00001). Las puntuaciones de las 6 semanas y el año no fueron significativamente diferentes (p = 0,09).	global en dos grupos de pacientes con TTM crónico.
Haviv 2015	42	Evaluar, en un ensayo abierto, la eficacia farmacoterapéutica de los antidepresivos tricíclicos (ATC) y la gabapentina en pacientes con dolor miofascial persistente e identificar las características del paciente y del dolor que pueden predecir el resultado del tratamiento.	Pacientes tratados con ATC, el 43% mostró una reducción \geq 50% en la intensidad del dolor. Los pacientes que no respondieron a los ATC se caracterizaron por una edad significativamente mayor, una enfermedad médica más comórbida y evidencia de una mayor diseminación regional del dolor (p <0,05).	Buena respuesta farmacoterapéutica con ATC del dolor miofascial persistente, incluso en los casos más graves. También sugieren que la gabapentina es una buena alternativa en pacientes resistentes a los ATC.
Bendtsen 2000	33	Investigar si el efecto analgésico de amitriptilina es causado por una reducción del dolor muscular o por una reducción general de la sensibilidad al dolor.	Amitriptilina redujo la sensibilidad y la intensidad del dolor de cabeza significativamente más que el placebo (p=0,01 y p=0,04, respectivamente).	Provoca su efecto analgésico en el dolor miofascial crónico al reducir la transmisión de estímulos dolorosos de los tejidos miofasciales en lugar de reducir la sensibilidad general al dolor.

En cuanto a los antecedentes entregados por las RS seleccionadas, Casos-Romero, una RS calificada con baja confianza en sus resultados, por AMSTAR-2, declara que no existen estudios científicamente sólidos que demuestren la efectividad de los ATC en el tratamiento de los TTM.

Esta RS incluye en sus estudios primarios a Rizzatti-Barbosa 2003, ECA calificado con alto riesgo de sesgo en dominios críticos, a List 2003, RS con estudios de antes de la década del 2000 y a Plesh que es un estudio piloto con muestra pequeña y resultados favorables a amitriptilina. Por estos antecedentes, es fácil entender sus conclusiones, pero éstas hay que considerarlas con cuidado.

Brandão, una RS con calificación de baja confianza en sus resultados, por no indicar las razones particulares de cada estudio excluido y facilitar acceso a él, con sólo un estudio de ATC, Rizzatti-Barbosa 2003, incluido en el análisis, señala no encontrar evidencia para la recomendación. Debido a su calificación y los estudios que incorpora se debe tener reserva al ponderar sus conclusiones.

Brett, una de las RS más recientes y calificada con alta confianza en sus resultados, sólo analiza 3 RS respecto al uso de medicamentos en TTM y sólo 2 de estas RS incluyen farmacología oral, Häggman-Henrikson que no la considera por evaluarla con una confianza críticamente baja y Mujakperuo, que no incluye a los ATC en sus conclusiones, pero señala que no existen bases suficientes para apoyar el uso de medicamentos en general.

La única RS que plantea que ATC sería más eficaz que el placebo en el tratamiento de TTM, es List 2010. Sin embargo, su conclusión es particular porque las RS de base, Sommer y List 2003 plantean que las evidencias sobre la eficacia de los ATC en TTM son insuficientes.

Las RS de Sommer y List 2003, sólo incluyen 1 estudio de ATC, Sharav 1987²⁹⁹, que si bien concluye que la amitriptilina es eficaz en el tratamiento del dolor orofacial crónico y que su eficacia es independiente de sus efectos sobre la depresión, el número de pacientes intervenido no sólo es discreto, 28 sujetos, sino que, además, cuentan con tres diagnósticos diferentes (dolor orofacial de origen musculoesquelético/ dolor orofacial de origen neurogénico o dolor facial atípico/dolor orofacial de origen mixto) lo que vuelve a disminuir el tamaño muestral. Además, cuando se analizan los efectos del medicamento no se puede separar por grupo de diagnóstico, sino que, por pacientes con depresión o sin ella.

El estudio de Sommer incorpora, en las conclusiones, a estos fármacos, con un moderado efecto, para el tratamiento del dolor facial atípico, pero no como alternativa para TTM.

La RS de List 2003, concluye, sin incluir, en particular, a estos medicamentos, que no existen evidencias suficientes para apoyar el uso de terapia farmacológica en TTM.

List 2010 también incorpora, como estudio primario, la RS de Cascos-Romero, la cual no incluye estudios de ATC. Podemos suponer que como el objeto de su estudio fueron los tratamientos de TTM en general y, no específicamente los farmacológicos, la presencia de otros datos genéricos lo llevaron a este planteamiento.

Por las razones indicadas anteriormente, esta investigación no incluye a las RS de Sommer y List 2003, en las RS analizadas respecto a la efectividad de ATC en TTM.

3.4.- Conclusión grupo ATC

A pesar de las limitaciones de los estudios primarios, tales como heterogeneidad elevada y muestras pequeñas, existen evidencias limitadas para recomendar el uso de amitriptilina en pacientes adultos con TTM crónico y con un componente de factores psicológicos elevado, en exclusiva o en combinación con otras terapias, sin poder precisar dosis, frecuencia o duración de la indicación ni tampoco determinar subgrupo diagnóstico.

Por el papel preponderante de los factores psicológicos y emocionales que influyen en la aparición y permanencia del TTM, por una parte, y la evidencia de la posible acción de estos fármacos en el área de la analgesia del dolor crónico y la mejora de los patrones de sueño con incidencia en otras medidas sobre la calidad de vida, por otra, es importante realizar estudios con número muestral, rigurosidad suficiente para validar sus efectos y generalizar sus resultados sobre TTM en exclusiva o en combinación con otras terapias.

4.- GRUPO BENZODIACEPINAS

4.1.- Análisis de los ECA de BZD

En la búsqueda bibliográfica se encontraron artículos 5 sobre el uso de BZD en el tratamiento de adultos con TTM: Fishbain2000³⁰⁰, Herman 2002¹⁸², Rizzatti-Barbosa 2003¹⁷¹, Inchilongo 2011³⁰¹ y Pramod 2011¹⁸³.

De estas investigaciones, sólo Herman y Pramod son un ECA propiamente tal, los otros 3 ensayos, Fishbain, Rizzatti-Barbosa e Inchingolo, se definieron como estudio clínico abierto, experimento y estudio piloto, respectivamente.

Independiente de su definición, las investigaciones no cuentan con grupo control, aleatorización y cegamiento, por lo que no están incluidos en este análisis, sin embargo, se verán sus características en el punto de discusión de este grupo de fármacos.

En conclusión, se seleccionaron, en base a los criterios de inclusión, los 2 siguientes estudios sobre BZD en TTM: Herman y Pramod con un total de 76 pacientes intervenidos.

4.1.1 Evaluación Metodológica BDZ:

Se cotejaron los dos ECAS elegidos con la lista de verificación CONSORT, encontrando que el promedio de cumplimiento general de los requisitos fue de 19 puntos sobre 25, lo que representa un 76% del total.

Se vuelven a colocar los datos del ECA de Herman, analizados en el grupo de relajantes del músculo esquelético, para facilitar la lectura y comparación. En la tabla 35 se puede ver el detalle general y de cada estudio.

Tabla 35. Criterios CONSORT ECAS BZD

ENSAYOS ALEATORIOS CONTROLADOS		Herman	Pramod	%
Título y Resumen				
1a	Identificación como un ensayo aleatorizado en el título.	1	1	100
1b	Resumen estructurado del diseño del ensayo, métodos, resultados y conclusiones.	1	1	
Introducción				
2a	Antecedentes científicos y explicación de la justificación.	1	1	100
2b	Objetivos específicos o hipótesis.	1	1	
Métodos				
<i>Diseño de prueba</i>				
3a	Descripción del diseño del ensayo (como paralelo, factorial), incluida la relación de asignación.	1	1	100
3b	Cambios importantes en los métodos después del comienzo del ensayo con razones.	NC	NC	
<i>Participantes</i>				
4a	Criterios de elegibilidad para el participante.	1	1	100

4b	Configuraciones y ubicaciones donde se recopilaron los datos.	1	1	
<i>Intervenciones</i>				
5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación.	1	1	100
<i>Resultado</i>				
6a	Medidas de resultado primarias y secundarias predefinidas completamente definidas, incluyendo cómo y cuándo fueron evaluadas.	1	1	100
6b	Cualquier cambio en los resultados del ensayo después del comienzo con razones.	NC	NC	
<i>Tamaño de la muestra</i>				
7a	Cómo se determinó el tamaño de la muestra.	0	0	0
7b	Cuando corresponda, explicación de cualquier análisis intermedio y pautas de detención.	NC	NC	
<i>Aleatorización: generación de secuencias</i>				
8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria.	1	0	50
8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción.	1	0	
<i>Mecanismo de ocultación de la asignación.</i>				
9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria que describe los pasos tomados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones.	1	1	100
<i>Implementación</i>				
10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, los participantes inscritos y los participantes asignados a las intervenciones.	0	1	50
<i>Cegamiento</i>				
11a	Si se hizo, quién fue cegado después de la asignación a las intervenciones y cómo.	1	1	100
11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones.	NC	NC	
<i>Métodos Estadísticos</i>				
12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar grupos para resultados primarios y secundarios.	1	1	100
12b	Métodos para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados.	NC	NC	
Resultados				
<i>Flujo participantes. Se recomienda un diagrama</i>				
13a	Para cada grupo, el número de participantes que fueron asignados recibieron el tratamiento y fueron analizados para el resultado primario.	1	1	100
13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la asignación al azar, con razones.	NC	NC	
<i>Reclutamiento</i>				
14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y seguimiento.	1	1	100
14b	Por qué terminó o se detuvo el juicio.	NC	NC	
<i>Datos de referencia</i>				
15	Una tabla que muestra las características demográficas y clínicas de referencia para cada grupo.	0	0	0
<i>Números analizados</i>				
16	Para cada grupo, el número de participantes incluido en cada análisis y si el análisis fue por grupos asignados originales.	1	1	100
<i>Resultados y estimación</i>				
17a	Para cada resultado primario y secundario, resultados para cada grupo y el tamaño del efecto estimado y su precisión (intervalo de confianza del 95%).	1	1	100
17b	Para los resultados binarios, se recomienda la presentación de los tamaños de efecto absoluto y relativo.	NC	NC	
<i>Análisis auxiliares</i>				
18	Resultados de cualquier otro análisis incluidos, subgrupos y ajustados, distinguiendo los preespecificados de los exploratorios.	1	1	100
<i>Daños</i>				
19	Todos los daños importantes o efectos no deseados en cada grupo.	1	0	50
Discusión				
<i>Limitaciones</i>				
20	Limitaciones de prueba, abordando fuentes de sesgo potencial, imprecisión y, si es relevante, multiplicidad de análisis.	1	1	100
<i>Generalización</i>				
21	Generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo.	1	1	100

<i>Interpretación</i>				
22	Interpretación consistente con resultados, balance de beneficios y daños, y considerando otra evidencia relevante.	1	1	100
Otra Información				
<i>Registro</i>				
23	Número de registro y nombre del registro de prueba.	0	0	0
<i>Protocolo</i>				
24	Donde se puede acceder al protocolo de prueba completo y si está disponible.	0	0	0
<i>Financiación</i>				
25	Fuentes de financiación y otro tipo de apoyo (como suministro de medicamentos), función de los financiadores.	0	0	0
PUNTAJE TOTAL OBTENIDO		19	18	74

0: no cumple con el requisito, 1: cumple con el requisito, NC: no corresponde.

Respecto al desempeño de los estudios en las condiciones de título y resumen, los requisitos se cumplen al 100% y ambos ECAS muestran antecedentes suficientes para justificar su realización y declaran el objetivo de investigación.

En cuanto a la metodología empleada, el promedio de cumplimiento general es del 80%. El ítem con calificación más baja es el método para determinar el número de participantes de la muestra, ya que ninguno de los estudios utilizó un procedimiento estadístico para establecer el número muestral.

También, en relación con la metodología, otros apartados menos logrados son la aleatorización y su implementación. Pramod no indica el método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria y tampoco describe el tipo de aleatorización con detalles de cualquier restricción. Mientras que, Herman no señala quien generó la secuencia de aleatorización y cómo quedaron inscritos los participantes.

Los dos ensayos realizan adecuadamente el cegamiento y narran con suficiente detalle las intervenciones haciendo que éstas sean replicables.

Sobre los resultados, en promedio el desempeño alcanza un 79% de efectividad, mostrándose claras deficiencias en la falta de características demográficas y clínicas de la muestra en estudio ya que ninguno de los ensayos las describe. Sólo Herman hace referencia a efectos adversos o secundarios.

En la discusión, ambos ECAS cumplen los requisitos al 100%, detallando las limitaciones de sus pruebas, generalizando sus resultados e interpretándolos adecuadamente.

El punto menos logrado tiene relación con el apartado otras informaciones, donde ninguno de los 2 estudios cumple con las indicaciones. No señalan registro del ensayo, ni protocolo y tampoco fuentes de financiación.

4.1.2. Evaluación Riesgo de Sesgo ECA BZD:

Simultáneamente se valoró el riesgo de sesgo con la escala de Jadad, donde Herman fue evaluado con 5 puntos y Pramod con 4. Considerando que una puntuación igual o mayor a 3 nos

habla de bajo riesgo, ambos estudios se clasificaron como tal. En la Tabla 36 se encuentran los distintos aspectos de la evaluación.

Tabla 36. Escala Jadad ECAS BZD

ESCALA JADAD	Herman	Pramod
¿Se describió el estudio como aleatorio?	1	1
¿El método de aleatorización fue adecuado?	1	0
¿El estudio se describió como doble ciego?	1	1
¿El método de cegamiento fue adecuado?	1	1
¿Hubo una descripción de retiros y abandonos?	1	1
PUNTAJE TOTAL	5	4

Además, se aplicó la evaluación de riesgo de sesgo según las indicaciones del Manual Cochrane, en la tabla 37 se puede ver la calificación de los ECAS en los diferentes dominios.

Tabla 37. Evaluación Cochrane de Riesgo de Sesgo ECAS BZD

Dominio	Herman	Pramod
Sesgo de selección.		
<i>Generación de la secuencia.</i>	Bajo	Alto
<i>Ocultamiento de la asignación</i>	Bajo	Bajo
Sesgo de detección.		
<i>Cegamiento de los participantes y del personal.</i>	Bajo	Bajo
Sesgo de realización.		
<i>Cegamiento de los evaluadores del resultado.</i>	Bajo	Bajo
Sesgo de desgaste		
<i>Datos de resultado Incompletos.</i>	Bajo	Bajo
Sesgo de notificación		
<i>Notificación selectiva de los resultados.</i>	Bajo	Bajo
Otros Sesgos		
<i>Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.</i>	Poco claro	Poco claro

Al comparar los resultados de ambos instrumentos, vemos que, en el estudio de Herman que alcanza la máxima puntuación en escala Jadad, quedando evaluado como de bajo riesgo en general, sólo alcanza 6 dominios con bajo riesgo en Cochrane y un dominio de riesgo incierto ya que no declara fuente de financiación o conflicto de intereses.

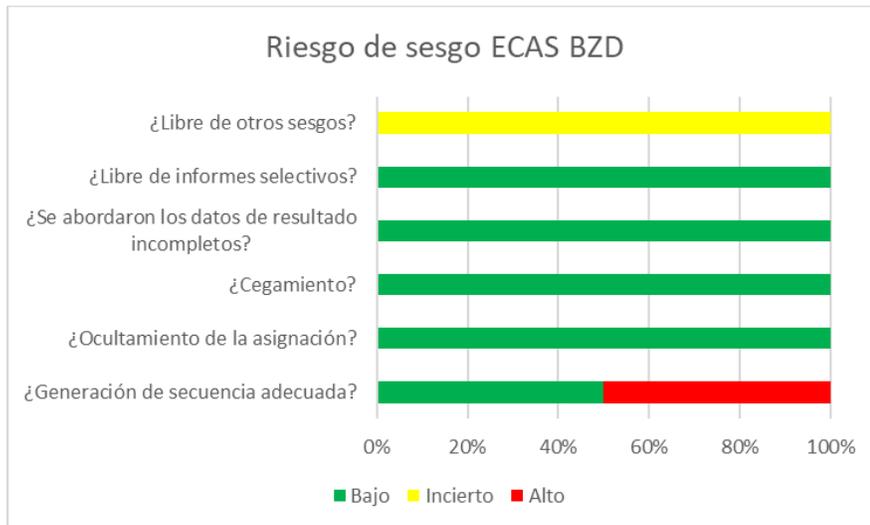
El ECA de Pramod, con 4 puntos en Jadad, también calificado como de bajo riesgo en general, obtiene 5 dominios de bajo riesgo, un dominio de riesgo incierto y un dominio de alto riesgo en la aplicación del instrumento del Manual Cochrane.

El dominio evaluado con riesgo incierto se debe a que el ensayo de Pramod, no declara financiación o conflicto de intereses. En cuanto al dominio con riesgo alto, éste es causa de que no especifica el tipo ni el método elegido para realizar la aleatorización.

En términos generales el riesgo de sesgo en los ECAS seleccionados alcanza un bajo riesgo de sesgo en el 100% del ocultamiento de la secuencia aleatoria, cegamiento, en el abordaje de los datos de resultado incompletos y en estar libre de informes selectivos.

Los ECAS elegidos alcanzan un 100% de riesgo incierto en el dominio otros sesgos y sólo obtienen un 50% de alto riesgo de sesgo en la generación de la secuencia aleatoria. En la figura 5 se ve el grafico de riesgo de sesgo de Cochrane para los ECAS del grupo BZD.

Figura 5. Gráfico de riesgo de sesgo ECAS BZD



La aplicación de las dos mediciones ha permitido tener una visión más clara de las limitaciones de los ECAS, las que serán consideradas en la discusión y conclusiones de esta investigación.

4.1.3 Fármacos BZD: indicación y diagnóstico.

La elección de medicamentos fue disímil en ambos estudios, Herman indicó clonazepam de 0,5mg por noche durante 3 semanas y Pramod prescribió diazepam 5mg por noche durante el mismo periodo de tiempo.

Los comparadores utilizados fueron placebo en Pramod y en el ensayo de Herman el clonazepam se usa como comparador de ciclobenzaprina 10mg/noche cuando se agrega al cuidado personal y la educación del paciente para el manejo del dolor de mandíbula por TTM.

Respecto a los sujetos intervenidos, el ECA de Herman abarca a 41 pacientes y el ensayo de Pramod a 35 individuos, el número de participantes en los estudios, lugar y fecha de reclutamiento se indica en ambos ECAS, sin embargo, la determinación del tamaño muestral no se hizo estadísticamente y tampoco se relata algún otro método. Al parecer por la naturaleza de la

patología, se determina de acuerdo con el acceso de los investigadores a los pacientes con este diagnóstico y no como una extrapolación del universo.

Los diagnósticos, también, variaron entre un estudio y otro. Herman diagnostica en base a criterios diagnósticos de investigación para TTM (RDC / TMD) y trata a pacientes pertenecientes al grupo de los trastornos dolorosos de origen muscular (dolor miofascial).

En cambio, Pramod utiliza criterios estándar de Truelove³⁰², similares a los abordados por los criterios diagnósticos de investigación para TTM (RDC / TMD) y aunque el autor señala ocupar estos últimos para el diagnóstico del dolor en los músculos masticatorios y regiones específicas de la ATM no es posible, con los datos entregados, determinar a qué subgrupo de TTM pertenecen los pacientes ni si son de etiología muscular o articular.

En la tabla 38 se puede ver el detalle de los ECAS en cuanto a indicaciones de fármacos y diagnósticos asociados.

Tabla 38. BZD utilizados: Indicación y Diagnóstico

<i>Autor Año</i>	<i>n</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Patología</i>	<i>Diagnóstico</i>
<i>Herman 2002</i>	41	CICLOBENZAPRINA 10 mg/ noche CLONAZEPAN 0,5 mg/noche PLACEBO Duración 3 semanas.	Dolor miofascial/TTM. Dolor de mandíbula al despertar.	Criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD).
<i>Pramod 2011</i>	35	DIAZEPAN 5mg/noche PLACEBO Duración 3 semanas.	TTM	Criterios estándar para TTM de Truelove. Criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD).

4.1.4 Fármacos BZD: medidas de resultado y conclusiones.

Las medidas de resultados fueron definidas en ambos estudios analizados y la única común fue la evaluación del dolor medida con una EVA.

Los efectos adversos se reportaron exclusivamente en el ECA de Herman y ninguno de los dos analiza los efectos sobre la calidad de vida en sus investigaciones.

La medida de resultado primaria en el estudio de Herman fue la intensidad promedio del dolor en la mandíbula al despertar antes y después del tratamiento tasada en EVA. Como medida secundaria se evaluó la mejora en la calidad del sueño con Índice Pittsburg.

En la medida primaria los resultados de Herman muestran diferencias significativas entre el uso de ciclobenzaprina, clonazepam y placebo en favor de la primera. Respecto a la medida secundaria, este estudio, indica que el uso de ciclobenzaprina por 3 semanas no mejora la calidad del sueño, por no existir significancia estadística entre los grupos analizados y tampoco al interior del grupo.

Herman consigna que como efectos adversos aparecieron boca seca y somnolencia matutina sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. El estudio recomienda el uso de ciclobenzaprina sobre clonazepam.

En el ECA de Pramod las medidas primarias y secundarias de resultados determinadas se señalan a continuación:

- Intensidad del dolor medida en EVA.
- Apertura bucal medida en mm.
- Sensibilidad de los siguientes músculos masticatorios: masetero, pterigoideo medial, pterigoideo lateral y temporal, medida según los criterios diagnósticos DC/TMD.

Los resultados de la investigación de Pramod, en base a las medidas previamente establecidas, fueron los siguientes:

- Eficacia analgésica: en el dolor causado por TTM, en la comparación intragrupo, hubo una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.01$) en el grupo de placebo (65%) y una disminución estadísticamente altamente significativa ($p < 0.001$) en el grupo de diazepam (72%), con tratamiento durante tres semanas. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio cuando ambos se cotejaron.
- Sensibilidad muscular: en la comparación intragrupo hubo una reducción de la sensibilidad en los grupos de placebo y diazepam con tratamiento durante tres semanas y cinco semanas después del cese del tratamiento. La comparación entre grupos no tuvo significación estadística.
- Apertura de la boca: al final de las tres semanas de tratamiento en el grupo placebo, la apertura media de la boca aumentó solo un 13%, pero en el grupo diazepam, el aumento fue del 30%. La mejora en la apertura de la boca fue significativamente mejor en el grupo de diazepam en comparación con el placebo.

Frente a estos resultados, el investigador plantea que el placebo proporcionó una eficacia analgésica casi similar a la del diazepam y que, por lo tanto, los profesionales de la salud, activos en el manejo del dolor, deben considerar el papel del placebo como una de las estrategias de manejo vitales. Además, indica que estos medicamentos, en el tratamiento de los TTM, deben usarse con prudencia para prevenir los efectos secundarios dañinos.

En la tabla 39 se puede ver el detalle de los ECAS en cuanto a medidas de resultado y conclusiones.

Tabla 39. Medidas de Resultado y Conclusiones ECAS BZD

<i>Autor Año</i>	<i>Medida Primaria</i>	<i>Medida Secundaria</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
<i>Herman 2002</i>	EVA Intensidad del dolor promedio en mandíbula	Calidad del sueño con Índice Pittsburg.	Disminución estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en el dolor de la mandíbula al despertar para los 3 grupos. Diferencia	Ciclobenzaprina es estadísticamente superior al placebo o al clonazepam cuando se agrega al

	despertar pre y post tratamiento.		estadísticamente significativa (p <0,016) entre ciclobenzaprina y placebo, y entre ciclobenzaprina y clonazepam. Sin efecto significativo sobre la calidad del sueño en ningún grupo.	cuidado personal y la educación para el manejo del dolor de mandíbula al despertar. No mejoró significativamente el sueño a corto plazo.
<i>Pramod 2011</i>	Intensidad media del dolor medida con EVA.	Cambios en la sensibilidad de los músculos: masetero, temporal, pterigoideo lateral y medial. Cambios en la apertura de la boca.	Disminución estadísticamente significativa (p <0.01) en el dolor del grupo placebo (65%) y altamente significativa (p<0.001) en el grupo de diazepam (72%). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ni en dolor, ni en sensibilidad de los músculos. En apertura bucal fue mejor diazepam.	Placebo en TTM puede dar resultados casi similares a los del diazepam.

El resultado global de los estudios escogidos muestra que en el 100% de ellos, lo que corresponde a 76 pacientes intervenidos, la BDZ puesta a prueba no es mejor como terapia del dolor en TTM que el comparador estudiado. En la tabla 40 podemos ver desagregadas estas conclusiones.

Tabla 40. Conclusión general ECAS BZD

Medicamento	Comparador	Estudio	Conclusión
Clonazepam	Ciclobenzaprina	Herman	No es mejor que ciclobenzaprina.
Diazepam	Placebo	Pramod	Similar a placebo. No se recomienda su uso.

4.2.- Análisis de las RS de BZD

Se escogieron, en base a los criterios de inclusión, 4 RS de BZD: List 2010¹¹⁷, Brandão 2012²⁷⁵, Häggman-Henrikson²²⁵, Brett 2018¹⁹⁶.

Si bien estas RS ya fueron analizadas en los otros grupos de medicamentos, el objeto de esta investigación es subsanar lo complejo que es acceder a la información disponible sobre el tema en sólo lugar, posibilitando una visión más precisa y completa, del grupo de fármacos, que facilite tomar decisiones respecto al estado de la investigación y cómo esta se puede utilizar en la decisión clínica.

Dos de ellas, List 2010 y Häggman-Henrikson declaran incorporar el análisis estadístico, metaanálisis, en sus resultados, sin embargo, sólo la RS de Häggman-Henrikson lo realiza. Estas revisiones incluyen tanto ECAS como otras RS en los estudios primarios analizados.

4.1.1 Análisis metodológico RS BZD:

Las RS encontradas, se cotejaron con la lista de verificación PRISMA, encontrando que el promedio de cumplimiento fue de 23 sobre 27 puntos, lo que equivale al 85% de cumplimiento en general. El 75% de las RS cumplen sobre el 80% de los requerimientos y el 25% restante alcanza sobre el 67% de desempeño. En la tabla 41 se puede ver el detalle general y de cada estudio.

Tabla 41. Criterios PRISMA RS BZD

		List 2010	Brandão	Häggman-Henrikson	Brett	%
Revisiones sistemáticas						
1	Título: Identificar como RS.	1	1	1	1	100
2	Resumen: Resumen estructurado.	1	1	1	1	100
Introducción						
3	Justificación: conocimiento existente.	1	1	1	1	100
4	Objetivos y/o preguntas: Explícitos.	1	0	1	1	75
Métodos						
5	Criterios de elegibilidad: inclusión y exclusión.	1	1	1	1	100
6	Fuentes de información: bases y fecha.	1	1	1	1	100
7	Estrategia de Búsqueda.	1	0	1	1	75
8	Proceso de Selección de los estudios.	1	1	1	1	100
9	Proceso de extracción de datos.	1	0	1	1	75
10a	Lista de datos: Enumere y defina los desenlaces	1	1	1	1	88
10b	Lista de datos: Defina todas las demás variables.	1	0	1	1	
11	Riesgo de sesgo en los estudios individuales	1	1	1	1	100
12	Medidas de efecto: para cada desenlace.	1	1	1	1	100
67	Métodos de síntesis: proceso utilizado para decidir estudios para cada síntesis.	NC	NC	1	NC	
13b	Métodos de síntesis: método requerido para preparar los datos para cada síntesis.	NC	NC	0	NC	
13c	Métodos de síntesis: métodos elegidos para presentar visualmente resultados.	NC	NC	1	NC	
13d	Métodos de síntesis: métodos para sintetizar los resultados y justifique.	NC	NC	0	NC	67
13e	Métodos de síntesis: métodos para explorar posibles causas de heterogeneidad.	NC	NC	1	NC	
13f	Métodos de síntesis: Describa análisis de sensibilidad para evaluar la robustez resultados.	NC	NC	1	NC	
14	Evaluación del sesgo en la publicación: métodos riesgo de sesgo debido a resultados faltantes.	NC	NC	0	NC	0
15	Evaluación de la certeza de la evidencia: métodos para cada desenlace.	NC	NC	0	NC	0
Resultados						
16a	Selección de los estudios.	1	1	1	1	83
16b	Cite los estudios excluidos con razones	1	0	1	1	
17	Características de los estudios.	1	1	1	1	100
18	Riesgo de sesgo de los estudios individuales	1	1	1	1	100
19	Resultados de los estudios individuales	1	1	1	1	100
20a	Resultados de la síntesis: resuma características y riesgo de sesgo entre los estudios.	NC	NC	0	NC	50
20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas.	NC	NC	1	NC	
20c	Presente los resultados sobre heterogeneidad	NC	NC	1	NC	

20d	Presente resultados de análisis de sensibilidad para medir robustez de resultados sintetizados.	NC	NC	0	NC	
21	Sesgos en la publicación	NC	NC	0	NC	0
22	Certeza de la evidencia	NC	NC	0	NC	0
Discusión						
23a	Interpretación general de resultados en el contexto de otras evidencias.	1	1	1	1	
23b	Argumente limitaciones de la evidencia incluida.	1	1	1	1	
23c	Argumente limitaciones de procesos de revisión.	1	0	1	1	94
23d	Argumente las implicaciones de resultados para la práctica, políticas y futuras investigaciones.	1	1	1	1	
Otras Informaciones						
24a	Señale el registro de RS o declare que no hay.	1	0	1	1	
24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo o declare que no se ha redactado.	0	0	1	1	58
24c	Describa y explique cualquier enmienda en el registro o en el protocolo.	0	0	1	1	
25	Financiación	0	0	1	1	50
26	Conflicto de intereses	1	0	1	1	75
27	Disponibilidad de datos, códigos y materiales.	0	0	1	1	50
Puntaje Total		24	18	22	27	85

0: no cumple con el requisito, 1: cumple con el requisito, NC: no corresponde.

La investigación de Brett alcanza como promedio 27 puntos que es la mayor puntuación y el estudio de Brandão, únicamente 18 puntos, siendo la calificación más baja.

Respecto al desempeño de los estudios en las condiciones de título, el 100%, de las investigaciones se identifica como una RS.

En el ítem resumen, todas las RS entregan información ordenada, precisa y pertinente de su investigación cumpliendo adecuadamente este punto. El 100% de los estudios justifica y el 75% plantea su objetivo de investigación en la introducción de manera óptima, únicamente la RS de Brandão no logra esta calificación.

En cuanto a la metodología empleada, el promedio de desempeño general es del 73% si consideramos todos los estudios, incluida la RS con metaanálisis, lo que podría desvirtuar el cumplimiento grupal, pero, como ya señalamos, no altera los resultados individuales.

Al analizar el comportamiento de las RS en los ítem de metodología, excluyendo los relativos al metaanálisis, el promedio general alcanza un 92% de cometido favorable.

Los apartados con desarrollo más inadecuado son respecto a la estrategia de búsqueda y proceso de extracción de datos, una vez elegidas las investigaciones, donde las RS de List 2010, Häggman-Henrikson y Brett, lo efectúan y representa el 75% del total de estudios.

Además, el estudio de Brandão, también dentro de los factores metodológicos, no detalla suficientemente las variables diferentes a los desenlaces principales que se recogerán en la lista de datos.

En resultados, al analizar el comportamiento de las investigaciones sin síntesis estadística observamos que el punto a mejorar es la información, citas bibliográficas, de los estudios excluidos y las razones para esta decisión, ya que Brandão no lo ejecuta.

En relación con el ejercicio de la síntesis estadística, como ya señalamos, Häggman-Henrikson, al realizar el metaanálisis, selecciona estudios primarios con diagnósticos realizados con distintos estándares, lo que conlleva a que la naturaleza y la gravedad de las condiciones incluidas son inciertas.

Asimismo, los estudios incluyeron intervenciones farmacológicas tópicas, locales y sistémicas, con diferentes dosis y duraciones, por lo que no se puede deducir que aspecto es responsable de los efectos observados: el fármaco, la dosis, vía de administración o la duración del tratamiento²²⁶.

En la discusión, las RS evaluadas alcanzan el 94% de efectividad, debido a que el estudio de Brandão no integra las limitaciones de su investigación.

En otras informaciones el objetivo se ejecuta en un promedio general de 67%. A medida que las RS son más actuales, Häggman-Henrikson y Brett, mejora la implementación del registro, protocolo y el acceso a esta información.

Las fuentes de financiación, los conflicto de intereses y la disponibilidad de datos, códigos y materiales sólo lo practican el 50% de las RS, que son los estudios de Häggman-Henrikson y Brett. List 2010 no declara financiación, pero si señala no tener conflicto de intereses.

4.2.2. Evaluación Riesgo de Sesgo RS BZD:

Simultáneamente se valoró el riesgo de sesgo en las RS con la herramienta AMSTAR-2, que, según sus parámetros, considera que el 50% de las investigaciones cuenta con un nivel elevado de confianza y un el otro 50% de los estudios tiene un nivel bajo de confianza en sus resultados. En la Tabla 42 se encuentran los distintos aspectos de la evaluación.

Tabla 42. Clasificación AMSTAR-2 RS BZD

<i>Dominios críticos AMSTAR-2</i>	<i>List 2010</i>	<i>Brandão</i>	<i>Häggman-Henrikson</i>	<i>Brett</i>
1. Protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2)	Si	Si	Si	Si
2. Adecuada búsqueda en la literatura (ítem 4)	Si	Si	Si	Si
3. Justificación de los estudios excluidos (ítem 7)	Si	No	No	Si
4. Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos (ítem 9)	Si	Si	Si	Si
5. Métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11)	NC	NC	NC	NC
6. Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión (ítem 13)	Si	Si	Si	Si
7. Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (ítem 15)	NC	NC	NC	NC
N° de dominios críticos NO cumplidos	0	1	1	0

Si: cumple el criterio, No: no cumple el criterio, Parcial: cumple parcialmente el criterio, NC. No corresponde

Entre las RS con un nivel de elevada confianza tenemos a: List 2010 y Brett. Si bien Brett da cuenta de un registro de protocolo y cómo acceder a él, List 2010 señala haber realizado el protocolo sin registro. Además, incluye todos los requerimientos de este ítem como una pregunta de investigación bien formulada, detalle de la estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, por lo que se ha considerado, en todas ellas, como un criterio logrado.

Tanto la investigación de List 2010, como la de Brett, realizan una adecuada búsqueda de la literatura incluyendo más de 3 bases de datos, búsqueda manual en referencias u otras páginas de registro de ECAS y solicitando información a expertos en el área.

Igualmente, estas RS dan cuenta de los estudios excluidos, con las correspondientes citas bibliográficas, y las razones de no considerarlos, las que coinciden con las, previamente, establecidas en el protocolo.

List 2010 y Brett que contienen a otras RS como estudios primarios evalúan el riesgo de sesgo de ellos con AMSTAR-2.

Respecto a la aplicación del análisis estadístico, metaanálisis, sólo List 2010 señala aplicarlo en el título de su RS, sin embargo, al analizar el texto éste no se efectuó. El autor no imprime razones, sin embargo, la información que entrega, como RS sin metaanálisis, es de alta calidad, por lo que se evaluaron como no corresponde (NC) los ítem del metaanálisis.

Las 2 RS consideran el riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados señalando con claridad los estudios primarios de alto riesgo de sesgo y las investigaciones de muestra pequeña para evitar conclusiones erróneas.

Posteriormente a la evaluación, se consideraron con un nivel de confianza bajo en sus resultados a las RS de: Brandão y Häggman-Henrikson.

Brandão y Häggman-Henrikson, que contienen exclusivamente ECAS como estudios primarios, evalúan el riesgo de sesgo de ellos con escala Jadad y con los criterios de la Agencia Sueca de Evaluación de Tecnología de Salud y Evaluación de Servicios Sociales (SBU), respectivamente.

La RS Brandão cumple con los criterios críticos, a excepción de justificar los estudios excluidos (ítem 7), ya que no da a conocer las razones de exclusión en detalle de los estudios y tampoco se pueden acceder a ellos, no hay citas bibliográficas al respecto.

Asimismo, la investigación de Brandão, al igual que en las RS de List 2010, respecto al protocolo registrado antes de la revisión, señala el protocolo a usar, sin registro e incluye todo los requerimientos de este ítem, como una pregunta de investigación bien formulada, detalle de la estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, por lo que se ha considerado, en todas ellas, como un criterio logrado.

Si bien la RS de Häggman-Henrikson no cumple satisfactoriamente el criterio crítico respecto a la elección de estudios primarios para aplicar el análisis estadístico, cuestión ya abordada en la evaluación de los criterios PRISMA en el punto anterior, los otros juicios metodológicos como el registro del protocolo, evaluación de riesgo de sesgo en los ECAS seleccionados, la adecuada búsqueda de literatura, entre otros, son cumplidos cabalmente, por lo que es evaluado con sólo una debilidad crítica.

4.2.1 Revisiones sistemáticas: estudios incluidos y recomendación

Para analizar las características de las RS las dividiremos según las conclusiones a las que llegaron después de su análisis respecto a los fármacos incluidos.

El 75% de las RS, es decir, tres de ellas, concluyen que no existen antecedentes suficientes o que los resultados informados, favorables o desfavorables, no son estadísticamente significativos para recomendar el uso de BZD en TTM.

Son los estudios Brandão, Häggman-Henrikson y Brett, que incluyen 74 estudios primarios con un total de 4624 pacientes evaluados. Las RS de Brandão y Häggman-Henrikson, sólo incluyen ECAS en sus estudios primarios, en cambio, Brett sólo contiene a otras RS como investigaciones base.

Los ECAS de esta investigación que analizan las RS son Herman 2002 y Pramod 2011 y las RS de Mujakperuo y Häggman-Henrikson.

Las fechas de búsqueda incluidas en sus investigaciones abarcan hasta marzo de 2017 en ECAS y hasta abril del 2018 en RS.

El 25% de ellas, 1 estudio (Brett) , fue calificado con alta confianza y el 75%, equivalente a dos RS (Brandão, Häggman-Henrikson) con baja confianza en sus resultados.

El otro 25% de las RS de BZD incluidas, 1 estudio, List 2010, concluye que las BDZ fueron más efectivas que el placebo en el tratamiento de TTM en general, sin evidencia suficiente para poder establecer su acción en subgrupos diagnósticos ni recomendar dosis o tipos diferentes de BZD.

Esta investigación, List 2010, analiza a 30 RS con un total de 1299 pacientes evaluados, como estudios primarios sobre el tratamiento farmacológico y no farmacológico de TTM en adultos. Su fecha final de búsqueda es septiembre del 2009.

Este estudio fue calificado con alta confianza general en sus resultados por AMSTAR-2 e incorpora a tres RS de esta investigación: Sommer, List 2003 y Cascos-Romero.

En la tabla 43 se puede ver el detalle de cada RS respecto a los estudios primarios incluidos (número de estudios y número de pacientes), el instrumento utilizado para evaluar el riesgo de sesgo, la coincidencia de los estudios primarios seleccionados con los presentes en esta investigación y se ordenan en base a las recomendaciones de sus resultados.

Tabla 43. RS BZD: Estudios Primarios según Resultados

<i>Autor Año</i>	<i>Fecha búsqueda. Tipo de estudios</i>	<i>Estudios de esta investigación incluidos</i>	<i>Evaluación de riesgo de sesgo en estudios primarios</i>	<i>Resultados</i>
<i>Brandao 2012</i>	Hasta junio 2012 Sólo incluye ECAS: 11 estudios 62 pacientes	Pramod 2011	Evaluación de riesgo de sesgo de los ECAS con Escala Jadad.	Sin evidencia suficiente.

<i>Häggman-Henrikson 2017</i>	Hasta marzo 2017 Sólo incluye ECAS: 41 estudios 2033 pacientes	Herman 2002 Alencar 2014	Evaluación riesgo de sesgo: Agencia Sueca de Evaluación de Tecnología de Salud y Evaluación de Servicios Sociales (SBU).	No se encontró que el clonazepam fuera efectivo en el grupo de músculos TTM
<i>Brett 2018</i>	Hasta abril 2018. Sólo incluye RS: 22 estudios de fármacos vía oral. 2529 pacientes	Mujakperuo 2010 Häggman-Henrikson 2017	Evaluación del grado de confianza de RS con AMSTAR-2	No se informaron resultados favorables o desfavorables estadísticamente significativos.
<i>List 2010</i>	Hasta sept 2009. Sólo incluye RS: 30 estudios de fármacos vía oral 1299 pacientes	Sommer 2002 List 2003 Cascos- Romero 2009	Evaluación del grado de confianza en resultados de las RS primarias con AMSTAR-2.	Más eficaz que el placebo fueron las BDZ en el tratamiento de TTM.

4.3.- Discusión grupo BZD

El uso de BDZ, en el tratamiento de TTM, se explicaría, en parte, por los beneficios potenciales de estos medicamentos en la reducción de la contracción muscular, que pueden provocar dolor en el paciente con este trastorno, las cuales son atribuibles a acciones dentro del SNC y no a la relajación directa del músculo esquelético¹⁷⁸.

Igualmente, entre sus efectos podemos considerar la mejora de los patrones de sueño, en sujetos con dolor crónico, lo que parece ser beneficioso para romper el ciclo del dolor³⁰³.

Existen algunos estudios en TTM que respaldan la eficacia y la seguridad del uso de BZD en pacientes con TTM cuyo dolor tiene un componente muscular significativo, como el ECA de Singer et al. 1997³⁰⁴ que encuentra resultados favorables para diazepam frente a ibuprofeno y la investigación de Harkins et al. 1991³⁰⁵ quien concluye que clonazepam es mejor que el placebo en el manejo del dolor.

Existen, también, estudios con resultados opuestos, en cuanto a la efectividad de estos medicamentos en el manejo del dolor, por ejemplo, el ECA de DeNucci 1998³⁰⁶, que es un estudio, de uso a corto plazo, de triazolam, donde el autor indica que se recuperaron significativamente los patrones de sueño, pero no se mejoró la intensidad del dolor o la sensibilidad muscular en comparación con el placebo. Los resultados son aún inciertos y los estudios encontrados buscan aportar algunos antecedentes necesarios para prescribir con certeza estos medicamentos.

Al realizar la búsqueda de información respecto al uso de BZD para TTM en adultos, encontramos prescripciones de diferentes fármacos del grupo, clonazepam y diazepam, en dosis diferentes y por el mismo tiempo de uso. También los comparadores utilizados son diferentes, ciclobenzaprina y placebo, respectivamente.

Sobre los diagnósticos, ambos estudios, utilizan pautas de detección diferentes y al estandarizarlos con los criterios diagnósticos DC/TMD, sólo se puede clasificar a los pacientes de Herman como trastornos dolorosos de origen muscular (dolor miofascial) y el diagnóstico de Pramod es TTM en general, por lo que podemos entender que el ensayo incluyó representantes de todos los subgrupos de TTM sin separar de acuerdo con la etiología articular o muscular y a la presencia o no de síntomas dolorosos.

En cuanto a las medidas primarias de resultado, en los 2 ensayos es la intensidad de dolor con EVA, la cual ambos miden como un promedio, pero Pramod también la presenta como porcentaje. Igualmente, no se distinguen si las mediciones fueron en función o reposo, los autores señalan, intensidad, pero sin una definición estandarizada para ello.

En las medidas secundarias difieren y respecto a los efectos adversos, sólo Herman señala que existieron, pero sin diferencia significativa con el comparador o el placebo. Los efectos adversos del uso de BZD reportados se encuentran en porcentajes y características similares a los ya señalados por la literatura científica.

Como síntesis, las posibles causas de heterogeneidad de los ECAS de BZD se pueden atribuir a la indicación de diferentes representantes del grupo de fármacos con distintas dosis. Asimismo, se utilizaron en pacientes diagnosticados en disímiles subgrupos de TTM evaluados por métodos desiguales.

Por último, los comparadores de los fármacos no son iguales, las medidas primarias de resultados no fueron presentadas de manera estándar y las medidas secundarias no coinciden.

Los resultados obtenidos con la utilización de BZD en la medida de resultado primaria, es negativa para BZD en ambos ECAS, pero por la alta heterogeneidad y el discreto número muestral se hace imposible generalizar sus resultados.

Por todo lo señalado anteriormente, es pertinente considerar las investigaciones de Fishbain³⁰⁰, Rizzatti-Barbosa¹⁷¹ y Inchingolo³⁰¹, quienes evaluaron el uso de diferentes BZD en TTM crónico con un total de 84 pacientes incluidos.

El estudio abierto de Fishbain busca evaluar la eficacia del clonazepam para el dolor crónico, asociado con el síndrome de dolor miofascial, para lo cual incluyó a 46 pacientes que midieron su intensidad de dolor con EVA.

La investigación de Fishbain encuentra que la caída media, en el nivel de dolor de la EVA, fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Asimismo, realiza la titulación del medicamento y define variables de estudio que servirán de apoyo a nuevas investigaciones del medicamento.

La investigación de Rizzatti-Barbosa que comparó el efecto de una asociación ordenada al azar de férula oclusal, citrato de orfenadrina y una benzodiazepina para aliviar los síntomas musculares dolorosos de TTM se analizó críticamente en la discusión del uso de relajantes del músculo esquelético.

Sólo hay que recordar que se deben mirar sus resultados con cautela ya que no se pueden separar los efectos de las tres intervenciones (férula/relajante del músculo esquelético/BZD), el tiempo de cada medicación no corresponde con utilizado en estas patologías (sólo 7 días) y la

elección de los fármacos representantes de cada grupo, de la cual no da sustento teórico y tampoco es la habitual en clínica, debilita sus conclusiones.

La investigación de Inchilongo evaluó la efectividad de utilizar una férula Michigan junto con una terapia farmacológica (delorazepam gotas y tiocolchicósido) en comparación con el uso exclusivo de férula Michigan para aliviar el dolor en TTM crónicos.

El tiocolchicósido es un relajante muscular con efectos antiinflamatorios y analgésicos. Actúa como un antagonista competitivo del receptor GABA-A y también inhibe los receptores de glicina con potencia similar y los receptores nicotínicos de acetilcolina en mucho menor grado. Tiene una poderosa actividad convulsiva y no debe usarse en personas propensas a convulsiones. Además, este medicamento, no altera la motilidad voluntaria, no interfiere con los músculos respiratorios y no tiene efectos valiosos sobre el sistema cardiovascular³⁰¹.

El diagnóstico de los sujetos intervenidos se realizó con un cuestionario de síntomas y un examen muscular extraoral, detallado en el estudio, pero no se utilizó una pauta estandarizada.

Se indicaron los medicamentos como sigue:

- Delorazepam gotas, 1 mg / día (12 gotas / día) a lo largo de 12 meses, disminuyendo 1 gota cada mes hasta 1 gota / día durante todo el 12º mes.
- Tiocolchicósido, 1 tableta 4 mg / 12 horas a lo largo de 12 meses.

Su medida primaria de resultado fue la intensidad de dolor referido por los pacientes como consecuencia de la palpación, medido con EVA, cuyos datos se recopilaron al inicio y después a los 12 y 18 meses. No define medidas secundarias y no da cuenta de efectos adversos.

La comparación de datos entre los 2 grupos experimentales mostró una mejora significativa o desaparición del dolor solo a los 12 y 18 meses después del comienzo del experimento ($p < 0,0001$) para el grupo de férula oclusal y medicación.

Al igual que ocurre con la investigación de Rizzatti-Barbosa, hay que mirar sus resultados con reserva, ya que no se pueden separar los efectos de las tres intervenciones, la elección de los medicamentos, que no justifica ni es lo usual en clínica y sus limitaciones metodológicas, ya vistas, merman sus conclusiones.

En la tabla 44 podemos ver sus características respecto al número de pacientes, objetivos, resultados y conclusiones.

Tabla 44. Diseño y Resultados Otros Estudios BZD

Autor Año	n	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Fishbain 2002	28	Informar los resultados de un ensayo clínico abierto de tratamiento de clonazepam para dolor crónico asociado con MFPS.	La caída media en el nivel de dolor de la EVA desde el comienzo del estudio hasta la respuesta parcial fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$)	Clonazepam puede tener un efecto antinociceptivo para el dolor asociado con el síndrome de dolor miofascial.

Rizzatti-Barbosa 2003	21	Comparar el efecto de una asociación ordenada al azar de férula oclusal citrato de orfenadrina y una benzodiazepina para aliviar los síntomas musculares dolorosos de TTM.	Todos los grupos presentaron los mejores resultados en de alivio del dolor después de la asociación terapéutica. No hubo diferencia significativa entre grupos ($p > 0.05$)	La asociación terapéutica mostró una disminución y ausencia de síntomas.
Inchingolo 2011	35	Evaluar en un estudio piloto la efectividad de un protocolo científico elaborado para aliviar el dolor en TTM crónicos utilizando una férula Michigan junto con una terapia farmacológica (delorazepam gotas y tiocolchicósido) en comparación con el uso exclusivo de férula Michigan	La asociación de férula y fármacos presentaron mejoría o desaparición de los signos y síntomas con respecto al grupo placebo a los 12 y 18 meses desde el inicio del experimento con significancia estadística ($p < 0,001$)	Férula Michigan, combinada con nuestro protocolo farmacológico, es eficaz en el tratamiento del dolor muscular y restaura los parámetros normales de la función articular.

Las investigaciones encontradas no hacen referencias a los efectos secundarios, pero el uso de benzodiazepinas, para TTM, se ha desaconsejado debido a numerosos efectos secundarios, tales como, somnolencia, confusión, amnesia y alteración de la coordinación²⁶.

Además, esta clase de fármacos se asocia con consecuencias clínicas delicadas, incluida la tolerancia y la dependencia, que contraindican su uso a largo plazo en el tratamiento de TTM u otras afecciones^{176,197}.

Las benzodiazepinas tienen el potencial de mal uso, abuso y desviación, por lo que, únicamente, deben ser considerados por aquellos clínicos que cuenten con la formación adecuada y en consulta con el médico del paciente¹⁹⁷.

Otra información para considerar es que el interés por investigar estos medicamentos, para el tratamiento del TTM, ha ido disminuyendo en el tiempo por el mayor conocimiento de los riesgos asociados.

En cuanto a los antecedentes entregados por las RS seleccionadas, Brett, una de las RS más recientes y calificada con alta confianza en sus resultados, sólo analiza 3 RS respecto al uso de medicamentos en TTM y sólo 2 de estas RS incluyen farmacología oral. Häggman-Henrikson la que no considera por evaluarla con una confianza críticamente baja y Mujakperuo, que no incluye a los BZD en sus conclusiones, pero señala que no existen bases suficientes para apoyar el uso de medicamentos en general.

En este mismo sentido, Brandão, una RS con calificación de baja confianza en sus resultados por no indicar las razones particulares de cada estudio excluido y facilitar acceso a él, con sólo un estudio de BZD, Pramod, incluido en el análisis, señala no encontrar evidencia para la recomendación. Debido a su calificación y los estudios que incorpora se debe tener reserva al ponderar sus conclusiones.

La única RS que plantea que BZD sería más eficaz que el placebo en el tratamiento de TTM, es List 2010. Sin embargo, su conclusión es particular porque las RS de base, Sommer y List 2003 plantean que las evidencias sobre la eficacia de los BZD en TTM son insuficientes.

La RS de Sommer sólo incluye 2 estudios de BZD, Jagger 1973³⁰⁷ y Harkins 1991³⁰⁸, con resultados positivos, pero con un número discreto de pacientes y, además, el autor no incorpora estos resultados en sus conclusiones.

De la misma forma, la RS de List 2003, incluye 2 ECAS, DeNucci y Harkins, de antes de la década del 2000, con un total, de menos de 40, pacientes intervenidos, con resultados contradictorios respecto a la efectividad de las BZD en el tratamiento del dolor, por lo que declara no poder interpretarlos y el estudio no incorpora a estos fármacos en las conclusiones.

List 2010 también incorpora, como estudio primario, la RS de Cascos-Romero, la cual no incluye estudios de BZD. Podemos suponer que como el objeto de su estudio fueron los tratamientos de TTM en general y, no específicamente los farmacológicos, la presencia de otros datos genéricos lo llevaron a este planteamiento.

Por las razones indicadas anteriormente, esta investigación no incluye a las RS de Sommer y List 2003, en las RS analizadas respecto a la efectividad de BZD en TTM.

4.4.- Conclusión grupo BZD

Debido de las limitaciones de los estudios primarios, tales como heterogeneidad elevada y muestras pequeñas, no existen evidencias suficientes para recomendar el uso de BZD en pacientes adultos con TTM en exclusiva o en combinación con otras terapias.

A esta falta de pruebas significativas de su efectividad, se une el alto riesgo de efectos secundarios, tolerancia y dependencia por lo que su indicación clínica requiere precisión, seguimiento y valoración de las condiciones generales del paciente en conjunto con el médico a cargo de su salud en general.

La evidencia muestra que la posible acción favorable de las BZD sería por su acción central en el control de las contracciones musculares y la mejora en los patrones de sueño, sin embargo, también la evidencia muestra con claridad los riesgos de abuso y dependencia de estos medicamentos, por lo que, si bien es importante precisar la efectividad de las BZD en el TTM en adultos, se debe priorizar la investigación en otros fármacos, con beneficios similares y menos efectos adversos, como los relajantes del músculo esquelético y los ATC.

5.- GRUPO ANTICONVULSIVOS

5.1.- Análisis de los ECAS de AC

Se seleccionó, en base a los criterios de inclusión, 1 ECA de AC: Kimos 2007¹⁹² con 50 pacientes intervenidos.

5.1.1 Evaluación Metodológica CONSORT:

Se analizó con la lista de verificación CONSORT, encontrando que el cumplimiento general de los requisitos fue de un 92% con 23 puntos sobre 25. En la tabla 45 se puede ver el detalle del estudio.

Tabla 45. Criterios CONSORT ECAS AC

<i>ENSAYOS ALEATORIOS CONTROLADOS</i>		<i>Kimos</i>
Título y resumen		
1a	Identificación como un ensayo aleatorizado en el título.	1
1b	Resumen estructurado del diseño del ensayo, métodos, resultados y conclusiones.	1
Introducción		
2a	Antecedentes científicos y explicación de la justificación.	1
2b	Objetivos específicos o hipótesis.	1
Métodos		
<i>Diseño de prueba</i>		
3a	Descripción del diseño del ensayo (como paralelo, factorial), incluida la relación de asignación.	1
3b	Cambios importantes en los métodos después del comienzo del ensayo con razones.	NC
<i>Participantes</i>		
4a	Criterios de elegibilidad para el participante.	1
4b	Configuraciones y ubicaciones donde se recopilaron los datos.	1
<i>Intervenciones</i>		
5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación.	1
<i>Resultados</i>		
6a	Medidas de resultado primarias y secundarias predefinidas completamente definidas, incluyendo cómo y cuándo fueron evaluadas.	1
6b	Cualquier cambio en los resultados del ensayo después del comienzo con razones.	NC
<i>Tamaño de la muestra</i>		
7a	Cómo se determinó el tamaño de la muestra.	1
7b	Cuando corresponda, explicación de cualquier análisis intermedio y pautas de detención.	NC
<i>Aleatorización: generación de secuencias</i>		
8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria.	1
8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción.	1
<i>Mecanismo de ocultación de la asignación.</i>		
9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria que describe los pasos tomados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones.	1
<i>Implementación</i>		
10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, los participantes inscritos y los participantes asignados a las intervenciones.	1
<i>Cegamiento</i>		
11a	Si se hizo, quién fue cegado después de la asignación a las intervenciones y cómo.	1
11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones.	NC

<i>Métodos estadísticos</i>		
12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar grupos para resultados primarios y secundarios.	1
12b	Métodos para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados.	1
Resultados		
<i>Flujo participantes. Se recomienda un diagrama</i>		
13a	Para cada grupo, el número de participantes que fueron asignados recibieron el tratamiento y fueron analizados para el resultado primario.	1
13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la asignación al azar, con razones.	1
<i>Reclutamiento</i>		
14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y seguimiento.	1
14b	Por qué terminó o se detuvo el juicio.	1
<i>Datos de referencia</i>		
15	Una tabla que muestra las características demográficas y clínicas de referencia para cada grupo.	0
<i>Números analizados</i>		
16	Para cada grupo, el número de participantes incluido en cada análisis y si el análisis fue por grupos asignados originales.	1
<i>Resultados y estimación</i>		
17a	Para cada resultado primario y secundario, resultados para cada grupo y el tamaño del efecto estimado y su precisión (IC95%).	1
17b	Para resultados binarios, se recomienda presentación de tamaños de efecto absoluto y relativo.	NC
<i>Análisis auxiliares</i>		
18	Resultados de cualquier otro análisis incluidos, subgrupos y ajustados, distinguiendo los preespecificados de los exploratorios.	1
<i>Daños</i>		
19	Todos los daños importantes o efectos no deseados en cada grupo.	1
Discusión		
<i>Limitaciones</i>		
20	Limitaciones prueba, abordando fuentes de sesgo, imprecisión y multiplicidad de análisis.	1
<i>Generalización</i>		
21	Generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo.	1
<i>Interpretación</i>		
22	Interpretación consistente con resultados, beneficios, daños, considerando evidencia relevante.	1
Otra Información		
<i>Registro</i>		
23	Número de registro y nombre del registro de prueba.	0
<i>Protocolo</i>		
24	Donde se puede acceder al protocolo de prueba completo y si está disponible.	0
<i>Financiación</i>		
25	Fuentes de financiación y otro tipo de apoyo, función de los financiadores.	1
PUNTAJE TOTAL OBTENIDO		22

0: no cumple con el requisito, 1: cumple con el requisito, NC: no corresponde.

Respecto al desempeño del estudio en las condiciones de título y resumen, Kimos se identifica como un ECA en el título y presenta un resumen estructurado. Además, muestra antecedentes suficientes para justificar su realización y declara el objetivo de investigación.

En cuanto a la metodología empleada, el ECA de Kimos, cumple con todos los ítem como indicar el método para determinar el número de participantes de la muestra, identificar quién generó la secuencia de asignación aleatoria, señalar quién y cómo se realizó el cegamiento, entre otros. También narra con suficiente detalle las intervenciones haciendo que éstas sean replicables.

Sobre los resultados, la investigación completa adecuadamente todos los requisitos a excepción de mostrar las características demográficas y clínicas de la muestra en estudio. En la

discusión, analiza las limitaciones de su investigación, generaliza e interpreta sus resultados, por lo que este apartado también lo aborda satisfactoriamente.

El punto menos logrado tiene relación con el apartado otras informaciones, ya que no cuenta con registro de protocolo y no indica dónde se puede acceder a él. Si señala las fuentes de financiación.

5.1.2. Evaluación Riesgo de Sesgo ECAS AC:

Simultáneamente se valoró el riesgo de sesgo del estudio de Kimos con la escala de Jadad, donde obtiene el puntaje máximo, es decir, 5 puntos. Considerando que una puntuación igual o mayor a 3 nos habla de bajo riesgo, el ECA analizado se encuentra en esta categoría. En la Tabla 46 se encuentran los distintos aspectos de la evaluación.

Tabla 46. Escala Jadad ECAS AC

ESCALA JADAD	Kimos
¿Se describió el estudio como aleatorio?	1
¿El método de aleatorización fue adecuado?	1
¿El estudio se describió como doble ciego?	1
¿El método de cegamiento fue adecuado?	1
¿Hubo una descripción de retiros y abandonos?	1
PUNTAJE TOTAL	5

Además, se aplicó la evaluación de riesgo de sesgo según las indicaciones del Manual Cochrane, en la tabla 47 se puede ver la calificación del ECA estudiado en los diferentes dominios. Al comparar los resultados de ambos instrumentos, vemos que en el estudio de Kimos, que alcanzan la máxima puntuación en escala Jadad, también lo hacen en Cochrane mostrando congruencia en la evaluación y revelando, con claridad, bajo riesgo de sesgo.

Tabla 47. Evaluación Cochrane de Riesgo de Sesgo ECAS AC

Dominio	Kimos
Sesgo de selección.	
Generación de la secuencia.	Bajo
Ocultamiento de la asignación.	Bajo
Sesgo de realización.	
Cegamiento de los participantes y del personal.	Bajo
Sesgo de detección.	
Cegamiento de los evaluadores del resultado.	Bajo
Sesgo de desgaste	
Datos de resultado Incompletos.	Bajo
Sesgo de notificación	
Notificación selectiva de los resultados.	Bajo
Otros sesgos.	
Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.	Bajo

5.1.3 Fármacos Anticonvulsivos: indicación y diagnóstico.

En el ECA de Kimos se administró gabapentina hasta que se alcanzó un control adecuado del dolor o hasta que los efectos secundarios se hicieron inaceptables limitando la titulación.

Se determinó la dosis mínima efectiva para cada paciente. Los pacientes comenzaron con 300 mg por día y la dosis se incrementó en 300 mg cada 3 días hasta que el dolor se controló sin efectos adversos. En estos puntos, la dosis de gabapentina fue de aproximadamente 3300 mg/día a 3600 mg /día. La dosis máxima fue de 4200 mg.

La duración de la medicación fue de doce semanas. Una vez que el paciente terminó la prueba, se siguió el mismo protocolo para reducir la dosis en 300 mg cada 3 días hasta suspender la medicación.

También, en este estudio se utilizó acetaminofén 500 mg para el dolor repentino en aquellos casos en los que los sujetos necesitaban control del dolor entre las dosis de gabapentina o si el medicamento del estudio no tenía un efecto analgésico. Se les indicó que lo tomaran según fuera necesario cada 6 horas, con un máximo de ocho comprimidos (4000 mg) por día.

La patología tratada fue la mialgia masticatoria crónica (CMM), que los autores definen como un dolor constante en los músculos masticatorios, durante más de 6 meses y que está influenciado por el sistema nervioso central, por lo que sería una alteración central de la percepción del dolor, más que en una lesión local del tejido muscular³⁰⁹.

Asimismo, consideran que CMM es parte de los trastornos miógenos de la familia de los TTM, según los criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD), los cuales aplicaron para el diagnóstico de dolor muscular masticatorio.

Además, consideraron en el diagnóstico, que los pacientes, debían tener una puntuación inicial mínima en la EVA de dolor de 50mm sobre 100mm para considerar su dolor de moderado a grave, según los parámetros de Collins³¹⁰.

Conjuntamente, los pacientes debían tener dolor a la palpación en al menos tres de los siguientes puntos vientre anterior del músculo temporal, vientre medial del músculo temporal, vientre posterior del músculo temporal, vientre profundo del músculo masetero y/o porción anteroinferior del músculo masetero, según lo establecido por Friction y Schiffman³¹¹⁻³¹³.

En la tabla 48 se puede ver el detalle del estudio en cuanto a indicaciones de fármacos y diagnósticos asociados.

Tabla 48. AC utilizados: Indicación y Diagnóstico.

Autor Año	n	Fármaco	Patología	Diagnóstico
Kimos 2007	50	GABAPENTINA con 300 mg/día y la dosis se incrementó en 300 mg cada 3 días hasta que el dolor se controló sin efectos adversos. La dosis máxima fue de 4200 mg. PLACEBO Duración 12 semanas	TTM: Mialgia masticatoria crónica (CMM)	Criterios diagnósticos de investigación para TTM (DC / TMD).

5.1.4 Fármacos AC: medidas de resultado y conclusiones.

Las medidas de resultados primarias se evaluaron en la visita inicial (línea de base), en la semana 4 (segunda visita de seguimiento), en la semana 8 (tercera visita de seguimiento) y en la semana 12 (visita final). Estas medidas fueron:

- Intensidad del dolor de CMM del dolor evaluada con EVA.
- Índice de palpación: se registró el número de zonas sensibles en los músculos masticatorios antes y después del estudio.
- Función en la vida diaria medida con EVA: con el objetivo de evaluar si la terapia con gabapentina también puede ayudar a mejorar el funcionamiento diario. Se capacitó a los pacientes para que comprendieran que un extremo de la escala no representaba ningún impacto y el otro extremo representaba un impacto extremo o severo, lo que reflejaba la discapacidad.

Si bien, no determinaron medidas secundarias, el estudio dio cuenta de todos los efectos adversos observados, los que fueron mínimos por el ejercicio de titulación del medicamento.

Sólo informan de un sujeto intervenido, que representa el 2% de la muestra, con reacciones adversas leves, sin describirlas, pero señalan que no pudieron determinar si estaban o no relacionadas con el fármaco del estudio.

Respecto a los resultados, Kimos informo:

- Los sujetos en el grupo de gabapentina demostraron una reducción clínica y estadísticamente significativa informada en el dolor VAS del 51,04% en comparación con el 24,30% en el grupo de placebo ($p=0,037$).
- La reducción media del número de sitios sensibles fue de 6,46 en el grupo de gabapentina frente a 1,9 en el grupo de placebo ($p=0,002$).
- La reducción del impacto de CMM en el funcionamiento diario informado sobre la función VAS se redujo en 52,61% en sujetos que tomaban gabapentina, en comparación con una reducción del 18,63% en el grupo de placebo ($p=0,026$).

Los autores concluyen que el estudio demostró que la gabapentina es una opción de tratamiento útil para proporcionar analgesia y antihiperalgia en el manejo farmacológico de la CMM. En la tabla 49 se puede ver el detalle de medidas de resultado y conclusiones.

Tabla 49. Medidas de Resultado y Conclusiones ECAS AC

<i>Autor Año</i>	<i>Medida Primaria</i>	<i>Medida Secundaria</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
<i>Kimos 2007</i>	<i>Dolor informado en un EVA (EVA-dolor). Índice de palpación (PI).</i>	<i>Sin medidas.</i>	<i>Demostró ser clínica y estadísticamente superior al placebo en la reducción</i>	<i>De este estudio se puede concluir que la gabapentina</i>

Impacto en el funcionamiento diario informado en un EVA (EVA-función).	del dolor informado por los pacientes (p=0,037). Hiperalgnesia del músculo masticatorio (p = 0,001). Impacto de CMM en el funcionamiento diario (p= 0,022).	es eficaz para el tratamiento de la MMC.
--	---	--

En conclusión, el único ECA encontrado sobre el uso de anticonvulsivos en TTM en adultos recomienda a la gabapentina como eficaz en el manejo de la patología.

5.2.- Análisis de las RS de AC

Se seleccionaron, en base a los criterios de inclusión, 4 RS de AC: Mujakperuo 2010²⁵⁵, Martin 2011³¹⁴, Brandão 2012²⁷⁵ y Brett 2018¹⁹⁶.

La última fecha de búsqueda es abril de 2018. Estas revisiones incluyen tanto ECAS como otras RS en los estudios primarios analizados.

5.2.1.-Análisis metodológico RS AC:

Las RS encontradas, se cotejaron con la lista de verificación PRISMA, encontrando que el promedio de cumplimiento fue de 23 sobre 27 puntos, lo que equivale al 86% de cumplimiento en general. El 50% de las RS, 2 investigaciones, cumplen el 100% de los requerimientos y el 50% restante alcanza sobre el 67% de desempeño. En la tabla 50 se puede ver el detalle general y de cada estudio.

Tabla 50. Criterios PRISMA RS AC

<i>Revisiones sistemáticas</i>		<i>Mujakperuo</i>	<i>Martin</i>	<i>Brandão</i>	<i>Brett</i>	<i>%</i>
1	Título: Identificar como RS.	1	1	1	1	100
2	Resumen: Resumen estructurado.	1	1	1	1	100
<i>Introducción</i>						
3	Justificación: conocimiento existente.	1	1	1	1	100
4	Objetivos y/o preguntas: Explícitos.	1	1	0	1	75
<i>Métodos</i>						
5	Criterios de elegibilidad: inclusión y exclusión.	1	1	1	1	100
6	Fuentes de información: bases y fecha.	1	1	1	1	100
7	Estrategia de Búsqueda.	1	1	0	1	75
8	Proceso de Selección de los estudios.	1	1	1	1	100
9	Proceso de extracción de datos.	1	0	0	1	50
10a	Lista de datos: Enumere y defina los desenlaces	1	1	1	1	63

10b	Lista de datos: Defina todas las demás variables.	1	0	0	1	
11	Riesgo de sesgo en los estudios individuales	1	1	1	1	100
12	Medidas de efecto: para cada desenlace.	1	1	1	1	100
13a	Métodos de síntesis: proceso utilizado para decidir estudios para cada síntesis.	NC	NC	NC	NC	
13b	Métodos de síntesis: método requerido para preparar los datos para cada síntesis.	NC	NC	NC	NC	
13c	Métodos de síntesis: métodos elegidos para presentar visualmente resultados.	NC	NC	NC	NC	NC
13d	Métodos de síntesis: métodos para sintetizar los resultados y justifique.	NC	NC	NC	NC	
13e	Métodos de síntesis: métodos para explorar posibles causas de heterogeneidad.	NC	NC	NC	NC	
13f	Métodos de síntesis: Describa análisis de sensibilidad para evaluar la robustez resultados.	NC	NC	NC	NC	
14	Evaluación del sesgo en la publicación: métodos riesgo de sesgo debido a resultados faltantes.	NC	NC	NC	NC	NC
15	Evaluación de la certeza de la evidencia: métodos para cada desenlace.	NC	NC	NC	NC	NC
Resultados						
16a	Selección de los estudios.	1	1	1	1	75
16b	Cite los estudios excluidos con razones	1	0	0	1	
17	Características de los estudios.	1	1	1	1	100
18	Riesgo de sesgo de los estudios individuales	1	1	1	1	100
19	Resultados de los estudios individuales	1	1	1	1	100
20a	Resultados de la síntesis: resuma características y riesgo de sesgo entre los estudios.	NC	NC	NC	NC	
20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas.	NC	NC	NC	NC	
20c	Presente los resultados sobre heterogeneidad	NC	NC	NC	NC	NC
20d	Presente resultados de análisis de sensibilidad para medir robustez de resultados sintetizados.	NC	NC	NC	NC	
21	Sesgos en la publicación	NC	NC	NC	NC	NC
22	Certeza de la evidencia	NC	NC	NC	NC	NC
Discusión						
23a	Interpretación general de resultados en el contexto de otras evidencias.	1	1	1	1	
23b	Argumente limitaciones de la evidencia incluida.	1	1	1	1	93
23c	Argumente limitaciones de procesos de revisión.	1	1	0	1	
23d	Argumente las implicaciones de resultados para la práctica, políticas y futuras investigaciones.	1	1	1	1	
Otras Informaciones						
24a	Señale el registro de RS o declare que no hay.	1	0	0	1	
24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo o declare que no se ha redactado.	1	0	0	1	50
24c	Describa y explique cualquier enmienda en el registro o en el protocolo.	1	0	0	1	
25	Financiación	1	0	0	1	25
26	Conflicto de intereses	1	0	0	1	50
27	Disponibilidad de datos, códigos y materiales.	1	0	0	1	25
Puntaje Total		27	21	18	27	86

0: no cumple con el requisito, 1: cumple con el requisito, NC: no corresponde.

Las investigaciones de Mujakperuo y Brett alcanzan como promedio 27 puntos que es la mayor puntuación y el estudio de Brandão logra, únicamente, 18 puntos, siendo la puntuación más baja.

Respecto al desempeño de los estudios en las condiciones de título, el 100% de las investigaciones se identifica como una RS.

En el ítem resumen, todas las RS entregan información ordenada, precisa y pertinente de su investigación cumpliendo adecuadamente este punto. El 100% de los estudios justifica y el 75% plantea su objetivo de investigación en la introducción de manera óptima, únicamente la RS de Brandão no logra esta calificación.

En cuanto a la metodología empleada, el promedio de cumplimiento general es del 86% si consideramos todos los estudios, incluida la valoración de los ítems de metaanálisis con el concepto no corresponde, ya que ninguna de las RS lo ejecuta.

El apartado con desarrollo más bajo es el que se refiere al proceso de extracción de datos una vez elegidas las investigaciones, donde sólo lo realizan convenientemente las RS de Mujakperuo y Brett, lo que representa el 50%.

Otro punto por mejorar, también dentro de los factores metodológicos, es puntualizar los datos extraídos tanto para los desenlaces principales como para las otras variables en estudio, donde Martin y Brandão no lo detallan suficientemente.

En resultados, en promedio las RS alcanzan un cumplimiento del 94% y el punto a mejorar es la información, citas bibliográficas, de los estudios excluidos y las razones para esta decisión, ya que Martin y Brandão no lo efectúan.

En la discusión las RS evaluadas alcanzan el 93% de efectividad, debido a que el estudio de Brandão no integran las limitaciones de su investigación.

En otras informaciones el objetivo se cumple en un promedio general de 38%. A medida que las RS son más actuales, como la de Brett, mejora la implementación del registro, protocolo y el acceso a esta información.

Es importante puntualizar, como excepción la investigación de Mujakperuo, que al ser una revisión Cochrane, ya en el 2010 se desempeña efectivamente en todos las variables.

Las fuentes de financiación, declaración de conflicto de intereses y la disponibilidad de datos, códigos y materiales sólo lo practican el 50% de las RS, que son los estudios de Mujakperuo y Brett.

5.2.2. Evaluación Riesgo de Sesgo RS AC:

Simultáneamente se valoró el riesgo de sesgo en las RS con la herramienta AMSTAR-2, que, según sus parámetros, considera que el 50% de las investigaciones cuenta con un nivel elevado de confianza y un 50% de los estudios tiene un nivel bajo de confianza en sus resultados.

Entre las RS con un nivel de elevada confianza tenemos a: Mujakperuo y Brett, ambas investigaciones dan cuenta de un registro de protocolo e información para acceder a él. Estos estudios realizan una adecuada búsqueda de la literatura incluyendo más de 3 bases de datos, búsqueda manual en referencias u otras páginas de registro de ECAS y solicitando información a

expertos en el área. Además, las RS dan cuenta de los estudios excluidos, con las correspondientes citas bibliográficas, y las razones de no considerarlos, las que coinciden con las previamente establecidas en el protocolo.

La investigación de Brett que contienen a otras RS como estudios primarios evalúa el riesgo de sesgo de ellos con AMSTAR-2 y Mujakperuo evalúa los ECAS, seleccionados en su trabajo, con las indicaciones del Manual Cochrane.

Las dos RS consideran el riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados señalando con claridad los estudios primarios de alto riesgo de sesgo y las investigaciones de muestra pequeña para evitar conclusiones erróneas. En la Tabla 51 se encuentran los distintos aspectos de la evaluación.

Tabla 51. Clasificación AMSTAR-2 RS AC

Dominios críticos AMSTAR-2	Mujakperuo	Martin	Brandão	Brett
	1. Protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2)	Si	Si	Si
2. Adecuada búsqueda en la literatura (ítem 4)	Si	Si	Si	Si
3. Justificación de los estudios excluidos (ítem 7)	Si	No	No	Si
4. Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos (ítem 9)	Si	Si	Si	Si
5. Métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11)	NC	NC	NC	NC
6. Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión (ítem 13)	Si	Si	Si	Si
7. Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (ítem 15)	NC	NC	NC	NC
N° de dominios críticos NO cumplidos	0	1	1	0

Si: cumple el criterio, No: no cumple el criterio, Parcial: cumple parcialmente el criterio, NC. No corresponde

Después de la evaluación, se consideraron con un nivel de confianza bajo en sus resultados a las RS de: Martin y Brandão. Los 2 estudios cumplen con los criterios críticos, a excepción de justificar los estudios excluidos, ítem 7, ya que no dan a conocer las razones de exclusión en detalle de los estudios y tampoco se pueden acceder a ellos, ya que no hay citas bibliográficas al respecto.

Las investigaciones de Martin y Brandão, respecto al protocolo registrado antes de la revisión, señalan el protocolo a usar, sin registro e incluyen todos los requerimientos de este ítem como una pregunta de investigación bien formulada, detalle de la estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, por lo que se ha considerado, en todas ellas, como un criterio logrado.

Ambas investigaciones evalúan el riesgo de sesgo de los estudios primarios, constituidos exclusivamente por ECAS. Martin coteja con los Criterios Metodológicos De Vet³¹⁵ y Brandão con escala Jadad.

5.2.3- Revisiones sistemáticas AC: estudios incluidos y recomendación

Para analizar las características de las RS las dividiremos según las conclusiones a las que llegaron, después de su análisis, respecto a los fármacos incluidos.

El 75% de las RS de AC en TTM en adultos, es decir, tres de ellas, concluyen que no existen antecedentes suficientes o que los resultados informados, favorables o desfavorables, no son estadísticamente significativos para recomendar el uso de AC en TTM.

Son los estudios de Mujakperuo, Brandão y Brett, que incluyen 43 estudios primarios con un total de 3087 pacientes evaluados. Las RS de Mujakperuo y Brandão sólo incluyen ECAS en sus estudios primarios, en cambio, Brett sólo contiene a otras RS como investigaciones base.

Los ECAS de AC de esta investigación que analizan las RS son Kimos 2007 y las RS de Mujakperuo y Häggman-Henrikson. Las fechas de búsqueda incluidas en sus investigaciones abarcan hasta junio del 2012 en ECAS y hasta abril del 2018 en RS. El 75% de ellas, 2 estudios (Mujakperuo y Brett), fue calificado con alta confianza y el 25% restante, equivalente a una RS (Brandão), con baja confianza en sus resultados.

El otro 25% de las RS de AC incluidas, un estudio, Martin, señala que existe evidencia limitada a moderada que respalda la eficacia de los anticonvulsivos de uso común para el tratamiento de pacientes con trastornos de dolor orofacial, sin evidencia suficiente para poder establecer su acción en subgrupos diagnósticos ni recomendar dosis o tipos diferentes de AC.

La investigación de Martin contiene a 8 estudios primarios, ECAS, con un total de 335 pacientes intervenidos. La última fecha de búsqueda incluida es marzo del 2010. Fue calificada con baja confianza en sus resultados y el ECA de AC de esta investigación que analiza es Kimos 2007.

En la tabla 52 se puede ver el detalle de cada RS respecto a los estudios primarios incluidos (número de estudios y número de pacientes), el instrumento utilizado para evaluar el riesgo de sesgo, la coincidencia de los estudios primarios seleccionados con los presentes en esta investigación y se ordenan en base a las recomendaciones de sus resultados.

Tabla 52. RS AC: Estudios Primarios según Resultados

<i>Autor Año</i>	<i>Fecha búsqueda. Tipo de estudios</i>	<i>Estudios de esta investigación incluidos</i>	<i>Evaluación de riesgo de sesgo en estudios primarios</i>	<i>Resultados</i>
Mujakperuo 2010	Hasta agosto 2010 Sólo incluye ECAS: 11 estudios 496 pacientes	Kimos 2007	Evaluación del riesgo de sesgo como lo describe el Manual Cochrane.	No hay evidencia suficiente para respaldar o no la efectividad de los fármacos reportados para el manejo del dolor debido a TTM.

<i>Brandão 2012</i>	Hasta junio 2012 Sólo incluye ECAS: 11 estudios 62 pacientes	Kimos 2007	Mide riesgo de sesgo de los ECAS con Escala Jadad.	Sin evidencia suficiente.
<i>Brett 2018</i>	Hasta abril 2018. Sólo incluye RS: 22 estudios de fármacos vía oral. 2529 pacientes	Mujakperuo 2010 Häggman-Henrikson 2017	Evaluación del grado de confianza en resultados de las RS primarias con AMSTAR-2.	No se informaron resultados favorables o desfavorables estadísticamente significativos.
<i>Martin 2011</i>	Hasta marzo 2010 Sólo incluye ECAS: 8 estudios 335 pacientes	Kimos 2007	Mide riesgo de sesgo de los ECAS con Criterios Metodológicos De Vet.	Existe evidencia limitada a moderada que respalda la eficacia de los anticonvulsivos de uso común para el tratamiento de pacientes con trastornos de dolor orofacial.

5.3.- Discusión grupo AC

En el único ECA de uso de AC en el tratamiento de TTM encontrado, en las últimas 2 décadas, la prescripción fue gabapentina. Como el diseño del estudio está enfocado en pacientes con dolor crónico y con implicancia del sistema nervioso central, su indicación que concuerda con la revisión sistemática de Wiffen 2013³¹⁶, que plantea que la evidencia apoya el uso de gabapentina y pregabalina en algunas condiciones de dolor neuropático (neuropatía diabética dolorosa, neuralgia posherpética y dolor neuropático central) y fibromialgia.

El estudio de Kimos, calificado con bajo riesgo de sesgo y desarrollado en concordancia con las indicaciones metodológicas de CONSOTR, encontró resultados favorables para el medicamento al compararlo con placebo, sin embargo, el tamaño muestral, aunque determinado para obtener una potencia de 0,80, es muy discreto, lo que impide hacer generalizaciones de estos datos.

Tampoco podemos obtener referencias en cuanto a efectos secundarios o daños, porque la dosis fue titulada, lo que pudiera enmascarar la presencia de estos eventos.

Encontramos un ensayo abierto y un ECA para la evaluación de la gabapentina en pacientes con cefalea crónica diaria, Fragoso 2000¹⁸⁹, Mathew 2001¹⁹⁰, respectivamente. Además, dos ECAS que midieron la eficacia de gabapentina como agente profiláctico en migrañas: Di Trapani 2000³¹⁷, Spira 2003³¹⁸.

Los estudios consideraron a 322 pacientes, indicaron la medicación por 2 a 3 meses y tuvieron resultados favorables a gabapentina en comparación con el placebo. Dan cuenta de efectos adversos leves a moderados.

No obstante, reconocen las limitaciones de sus investigaciones y proponen realizar nuevos estudios del medicamento en el ámbito. En la tabla 53 se pueden ver los detalles de sus resultados y conclusiones.

Tabla 53. Diseño y Resultados Otros Estudios AC

<i>Autor Año</i>	<i>n</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
<i>Fragoso 2000</i>	21	Evaluar la eficacia y seguridad de dosis bajas de gabapentina en casos de cefalea crónica diaria.	La eficacia del tratamiento con gabapentina fue calificada como "excelente" por el 19% de los pacientes, "buena" por el 47,6%, "regular" por el 19% y "mala" por el 14,4%.	Las calificaciones de excelente y bueno de dos tercios de esta población de pacientes deberían fomentar la configuración de un gran estudio doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo.
<i>Mathew 2001</i>	143	Comparar gabapentina con placebo para su uso como agente profiláctico en pacientes con migraña (con o sin aura) por 3 meses.	Reducción del 50% en la tasa de migraña a las 4 semanas ($p = 0,008$). El número medio de días cada 4 semanas con migraña también fue estadísticamente significativo y favoreció a la gabapentina ($p = 0,006$) Los eventos adversos notificados con más frecuencia para ambos grupos de tratamiento fueron astenia, mareos, somnolencia e infección. (13,3%)	Gabapentina es un agente profiláctico eficaz para pacientes con migraña. Generalmente bien tolerada con somnolencia y mareos de leves a moderados.
<i>Di Trapani 2000</i>	63	ECA, doble ciego y controlado con placebo de tres meses de duración sobre los efectos de la gabapentina en la profilaxis de pacientes con migraña.	Los eventos adversos fueron generalmente transitorios y de gravedad leve a moderada y ocurrieron en el 27%. Al final del tratamiento, en tal caso, reportamos una reducción significativa de la frecuencia e intensidad de la migraña en 30 pacientes tratados con gabapentina.	La gabapentina muestra una acción terapéutica eficaz en el tratamiento profiláctico de la migraña.
<i>Spira 2003</i>	95	Comparar la eficacia y seguridad de la gabapentina versus placebo para la profilaxis de la cefalea crónica diaria por 2 meses.	Hubo una diferencia significativas en favor de gabapentina en tasas de ausencia de dolor de cabeza la gravedad, los síntomas de náuseas asociados con el dolor de cabeza, fotofobia, fonofobia, discapacidad que afecta las actividades normales, ataques que requieren reposo en cama con respecto al placebo.	Gabapentina representa una opción terapéutica para la cefalea crónica diaria.

En cuanto a los antecedentes entregados por las RS seleccionadas que declaran no encontrar evidencias suficientes para apoyar el uso de AC en TTM, la revisión de Mujakperuo destaca por su elevada calidad y riguroso planteamiento, pero sólo abarca tres estudio que comparten nuestros objetivos, y sólo uno de ellos respecto al grupo AC.

En este mismo sentido, aunque Brett, una de las RS más recientes, sólo analiza 3 RS respecto al uso de medicamentos en TTM y sólo 2 de estas RS incluyen farmacología oral, Häggman-Henrikson

que no la considera por evaluarla con una confianza críticamente baja y Mujakperuo con la cual coincide en sus conclusiones.

Con la misma conclusión, localizamos a Brandão, una RS con calificación de baja confianza, por lo que sus conclusiones deben ser miradas con cautela.

El estudio de Martin es la única RS que apoya el uso de AC en TTM, es evaluado con baja confianza en sus resultados. Si a esto se suma a que sólo analiza el ECA de Kimos, sus resultados deben ser tomados con reserva.

El uso de gabapentina, según la agencia española de medicamentos y productos sanitarios AEMPS, tiene indicación en el tratamiento de epilepsia y dolor neuropático periférico como neuralgia post-herpética, con una dosis máxima de 3600mg/día y dicha graduación alcanzada en tres semanas. Kimos plantea en su estudio esta dosis como promedio, pero 4200mg/día como dosis máxima empleada.

Además, el uso de gabapentina según AEMPS, tiene efectos adversos muy frecuentes como son somnolencia, mareos, ataxia, fatiga, fiebre y efectos adversos frecuentes a anorexia, aumento del apetito, confusión e inestabilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo, pensamiento anormal entre otros. Punto para considerar en el manejo de pacientes con una patología crónica, como TTM, y sobre la cual actúan muchos factores, entre ellos, los psicológicos.

La mayoría de las investigaciones teóricas que excluimos de este análisis plantean que hay alguna evidencia que sugiere su eficacia pero que se debe tener cuidado en el manejo clínico del medicamento por los efectos adversos, el riesgo de tolerancia y adicción^{56,178}.

Otro punto para considerar es el uso y abuso del fármaco, donde una reciente revisión bibliográfica³¹⁹ alerta de esta situación con gabapentina, señalando que la evidencia epidemiológica y de informes de casos sugiere que se está utilizando indebidamente a nivel internacional, y las poblaciones de abuso de sustancias corren un riesgo especial de uso indebido y/o abuso.

5.4.- Conclusión grupo AC

Debido de las limitaciones de los estudios primarios, tales como calidad metodológica deficiente y muestras pequeñas, no existen evidencias suficientes para recomendar el uso de AC en pacientes adultos con TTM en exclusiva o en combinación con otras terapias.

Por el difícil manejo y altas tasas de fracaso al tratar pacientes con dolor crónico debido TTM, por una parte, y la evidencia de la posible acción de estos fármacos en el área de la analgesia del dolor mediado por modulaciones de nivel central, por otra, es importante realizar estudios con número muestral adecuado y rigurosidad suficiente para validar sus efectos y generalizar sus resultados.

DISCUSIÓN GENERAL

El TTM es una patología de origen multifactorial y, como tal, es abordada con diferentes líneas de tratamiento, entre los cuales, el uso de terapia medicamentosa es una opción común y validada por pacientes y clínicos. Sin embargo, la indagación sobre su eficacia es aún un tema sin resultados concluyentes y que sigue generando interés. Esto queda demostrado en que la investigación al respecto se distribuye uniformemente en las dos décadas analizadas. Del total de 31 fuentes encontradas, bajo los criterios de inclusión de este estudio, el 48% de ellos se realiza en la primera década del 2000 y el 52% en la segunda.

Las investigaciones seleccionadas, tanto RS como ECAS, muestran avances metodológicos en su ejecución, como definir con claridad sus objetivos, justificar con antecedentes teóricos suficientes su realización, entregar detalles de los criterios de selección y exclusión, entre otros. Esto se suma, a un esfuerzo real de usar pautas diagnósticas estandarizadas, definiciones aprobadas y herramientas validadas, en los diferentes procesos, para su aplicación.

A pesar de que los progresos, tanto en el conocimiento de la patología, como en la estandarización de las líneas metodológicas en investigación con pacientes, se ven reflejados en los ECAS analizados, los que como promedio cumplen un 76% de los parámetros determinados por CONSORT, aún hay procedimientos importantes que mejorar.

Como primer punto, veremos el diagnóstico que definen los ECAS y cómo lo determinan. De los 744 sujetos intervenidos con TTM, el 36% de los pacientes exhiben una patología de origen articular, el 32% padece cuadros o subtipos de etiología muscular, el 26% presenta TTM, descrito en el estudio, como general o crónico sin poder clasificarlos según su etiología o sintomatología en algún subgrupo y un 5% define TTM con origen muscular, pero de modulación central.

La determinación de los diagnósticos se realizó en el 84% de los ensayos con pautas diagnósticas estandarizadas y en los estudios restantes, 16%, se estableció la presencia de la patología con criterios no estandarizados, determinados por las propias investigaciones y detallados en sus artículos.

Entre las investigaciones que diagnosticaron con pautas estandarizadas, alrededor del 70% utilizó los criterios diagnósticos DC/TMD y entre las otras pautas utilizadas podemos mencionar: Criterios de diagnóstico para DJD establecidos por el American Board of Orofacial Pain, Criterios de ATM establecidos por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales y la Asociación Internacional de Cirujanos Orales y Maxilofaciales, Pautas Academia Americana de Dolor Orofacial, Criterios diagnósticos para Síndrome Miofascial según Simon y Travell de 1983 y Criterios estándar para TTM de Truelove.

Contar con diagnósticos disímiles determinados de manera diferente es una falencia que, unida al discreto número de pacientes, hace muy complicado generalizar los resultados obtenidos. Sin duda, la investigación futura debe abordar esta dificultad utilizando diagnósticos ajustados a los definidos con pautas estandarizadas únicas.

Por otra parte, una limitación preocupante encontrada en los ECAS incluidos, es que la determinación del número muestral se hace estadísticamente o en base a otras referencias de

estudios del área, únicamente en el 32% de los ensayos. A pesar, de que hay elementos teóricos suficientes para definir el número de pacientes necesario a tratar, el porcentaje restante de los estudios, un nada despreciable 68%, interviene un número de sujetos delimitado por el acceso que logra tener a ellos, lo que obviamente, disminuye la potencia de sus resultados y la posibilidad de generalizar sus hallazgos.

Como una causa probable, podemos mencionar la falta de apoyo de instituciones académicas como Universidades o instituciones dedicadas a la Investigación, ya sean públicas o privadas, en el desarrollo del conocimiento del área. El TTM en general y su tratamiento en particular, no son la primera prioridad de las políticas de investigación, lo que, sin duda, se ve agravado por la prevalencia de la patología, falta de estudios sobre el impacto en la calidad de vida de los pacientes y ausencia del tema en el área de economía de la salud. Por lo que los investigadores deben realizar esfuerzos, muchas veces en solitario, para encontrar las muestras requeridas y hacer la intervención adecuada.

Una prerrogativa positiva es que el 100% de las investigaciones definen como una medida de resultado primaria los cambios sobre el dolor y, además, todos lo evalúen con EVA. No obstante, no es posible estandarizar los resultados, porque miden indistintamente grado, intensidad y nivel de dolor y/o malestar sin definir ninguno de estos conceptos. Al mismo tiempo, utilizan EVA en mm, coloreada, modificada en escala y califican como una variación del promedio, porcentaje de variabilidad entre pre y post tratamiento, cambios sobre un parámetro preestablecido.

Si bien es una ventaja que todos los estudios realicen un esfuerzo por valorar el efecto de los medicamentos en el dolor del paciente, que es la principal causa de consulta y uno de los temas clínicos más complejos de resolver. Aún se deben hacer importantes esfuerzos para adoptar un diseño, un proceso de aplicación y un procedimiento de medición estándar para hacer comparables sus resultados.

Además, en las futuras investigaciones, hay que considerar al dolor no sólo como un síntoma puntual, sino como un proceso complejo. Esto se debe a que el dolor no sólo interfiere en la actividad y en el descanso diario, sino que afecta negativamente el estado emocional de los individuos, aumentando la posibilidad de perpetuar y agravar el trastorno. Por lo que, es primordial, que su valoración este unida a la medición de los cambios en la funcionalidad, en el estado emocional y en la calidad de vida de los pacientes.

Como otras medidas primarias o secundarias dentro de los ECAS, encontramos que un 52% de los ensayos mide los efectos, de los fármacos, en la apertura bucal, con el fin de tasar los efectos del tratamiento en las funciones cotidianas. Aunque, se repiten las mismas dificultades que con EVA, diferentes definiciones para el concepto y formas distintas de medición.

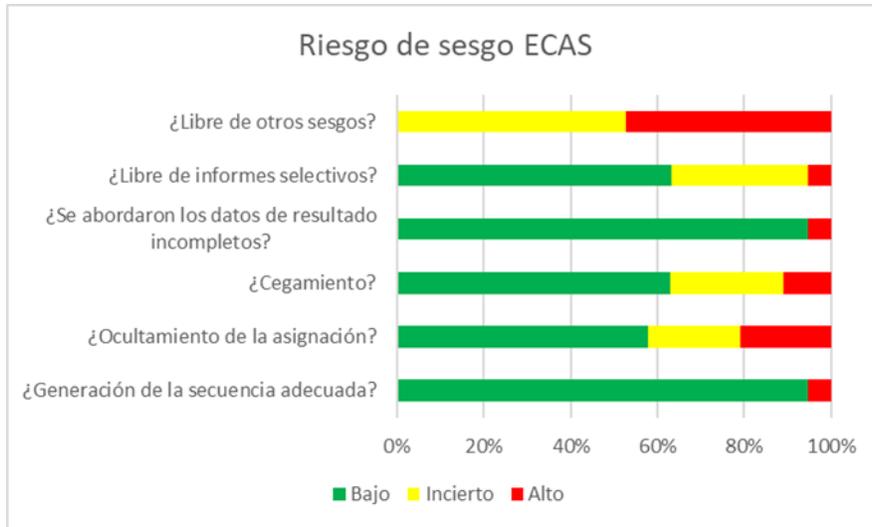
Al mismo tiempo, un 26% de los estudios miden sensibilidad a la palpación de los músculos masticadores con las mismas inexactitudes antes relatadas que hacen imposible generalizar sus resultados. Sólo la calidad del sueño, tasada en el 16% de los ECAS, se realiza con la misma medida que es el Índice de Pittsburg abarcando a 133 pacientes, lo que representa el 18% del total de ellos, un número discreto para sacar conclusiones definitivas, pero un avance en la metodología empleada.

Una apreciación fundamental en la prescripción o no de tratamiento farmacológico, es la cantidad, frecuencia e intensidad de aparición de los efectos adversos o secundarios, lamentablemente sólo tuvieron seguimiento en el 58% de los ensayos, entregándonos una visión limitada de la acción de estos fármacos y complicando la toma de decisiones. Los ECAS que reportan, en sus resultados, los efectos adversos de los medicamentos, en general, se correlacionan positivamente con la investigación previa de la terapia farmacológica, lo que nos entrega algunas consideraciones de lo que debiéramos esperar cuando indicamos este tratamiento.

Sin duda, un punto que la investigación no aborda con suficiente dedicación son los efectos del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes, que sólo investiga de manera disímil un 26% de los ECAS. Como ya señalamos, la patología no sólo altera las funciones de la vida cotidiana, sino que se transforma los estados emocionales y la percepción del dolor actuando como un factor predictivo, desencadenante y perpetuador del trastorno.

Al evaluar el riesgo de sesgo en los estudios seleccionados se aplicaron dos instrumentos con el fin de comparar sus resultados. En la medición con la escala Jadad quedan clasificados con bajo riesgo de sesgo el 95% de los estudios, en cambio, con la herramienta del Manual Cochrane podemos tener una visión más completa del desarrollo de la investigación en los diferentes dominios, los que se pueden observar, en general, en la figura 6 y desagregado por los diferentes estudios en el anexo 6.

Figura 6. Gráfico de riesgo de sesgo ECAS



Los ECAS logran, en general, un desempeño con bajo riesgo de sesgo en la generación adecuada de la secuencia de aleatorización y en informar los números finales de pacientes intervenidos sobre los cuales calcularon sus resultados entregando información de los abandonos o cambios en la medición.

En cuanto al cegamiento, la mayor dificultad se vio en garantizar las medidas para cegar a los evaluadores de las medidas de resultado que no señalaron con claridad o no implementaron.

En el riesgo de sesgo por notificación selectiva de sus resultados, los ECAS, alcanzan un 32% de riesgo incierto ya que no detallan las medidas para evitarlo de manera suficientemente completa.

El punto menos logrado se refiere a otros sesgos, ya que los ensayos no señalan tener o no conflicto de interés y tampoco si contaron o no con financiación en su investigación.

El instrumento del Manual Cochrane no sólo permite una evaluación más exhaustiva de los ECAS, sino que sirve para orientar nuevas investigaciones por lo que este estudio la recomienda por sobre el uso de la escala Jadad o en combinación con ella.

Por las razones antes descritas, es difícil generalizar los resultados obtenidos por los ECAS, sigue siendo importante tener en consideración que el 55% de los estudios considera que el uso de agentes farmacológicos es más eficiente que el comparador usado en el tratamiento de adultos con TTM.

Un 25% de los ensayos señala que se obtienen los mismos beneficios que el comparador manejado y sólo un 20% de las investigaciones sostiene que el uso de medicamentos es menos eficiente en el control de los signos y síntomas que la intervención utilizada para comparar los efectos.

En cuanto a las otras medidas de resultado, el 80% de los estudios que analizaron los cambios en la apertura bucal, concluyeron que los medicamentos tuvieron un efecto positivo, y de ellos el 50% lo consideró mejor que el comparador indicado, el 25% igual y el 25% restante menos eficiente.

Todas las investigaciones que midieron variaciones en la sensibilidad de los músculos masticatorios señalan que los fármacos utilizados fueron efectivos en este indicador. El 60% de estos ECAS los valoró como más eficientes y el 40% con igual resultado que la indicación empleada para tasar los efectos.

La calidad del sueño sólo tuvo resultados positivos e iguales al comparador en el 33% de los estudios donde se aplicó.

Los objetivos de estudio de las RS analizadas son múltiples, lo que obstaculiza su generalización, pero expone, de manera completa y detallada, el estado de la investigación en el área. En el anexo 7 puede desagregada esta información.

De las 12 RS examinadas, las cuales incluyeron a 199 estudios primarios con 9404 pacientes intervenidos, el 50% de ellas inspecciona el uso de medicamentos en TTM y otras patologías de dolor del área bucofacial, el 33% explora el uso de un grupo de medicamentos, (analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos) o un medicamento, (ciclobenzaprina), en TTM en adultos. El 17% remanente indaga sobre las diferentes modalidades de tratamiento en el TTM incluyendo la terapia farmacológica.

Las últimas fechas de búsqueda fueron abril del 2018 en RS que evaluaban tratamiento medicamentoso y no medicamentoso en TTM, abril del 2018 en ECAS que midieron los efectos de

los AINES en TTM y marzo del 2017 en ECAS que estudiaron el uso de medicamentos en TTM y dolor orofacial.

Un atributo común a todas las RS analizadas es la aplicación de instrumentos estandarizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios primarios que incluyeron. El 75% del total de las investigaciones, abarcaron sólo ECAS como fuentes de base y el 56% de ellas tasaron el riesgo de sesgo con Escala Jadad, el 22% con la herramienta del Manual Cochrane y el 22% con otras pautas como los determinados por la Agencia Sueca de Evaluación de Tecnología de Salud y Evaluación de Servicios Sociales (SBU) y con los Criterios Metodológicos De Vet.

Las RS que evaluaron a otras RS como artículos primarios, lo que representa el 17% del total de investigaciones seleccionadas, evaluaron riesgo de sesgo con AMSTAR-2 y el 8% restante, una RS, que incluye ECAS, estudios piloto y RS, evalúa con los criterios SORT (Taxonomía de Fuerza de Recomendación).

Al analizar el desempeño de las RS seleccionadas en los ítems determinados por PRISMA, podemos observar que el cumplimiento general de las RS es de un 82%, sin embargo, las inobservancias se dan en dominios críticos, lo queda de manifiesto en la evaluación con AMSTAR-2. Instrumento que evalúa la confianza general en los resultados expuestos por las investigaciones, y al aplicarlo, exclusivamente, el 50% califica con alta confianza y el restante 50% califica con baja confianza. Esta puntuación se debe en un 83% a la falta de información de los estudios excluidos y sus razones. Es un desafío que deben afrontar las investigaciones posteriores.

Igualmente, es sustancial, que las futuras RS afronten medidas más eficientes en el proceso de extracción de datos, definiendo con claridad no sólo los desenlaces principales, sino que también, todas las demás variables en estudio y estableciendo con anterioridad los análisis de resultados que realizarán

Cuando presentan sus resultados, algunas RS se plantearon como objetivo confeccionar un análisis estadístico, metaanálisis, pero no lo ejecutaron por la alta heterogeneidad de los estudios primarios, la única investigación que lo elabora fue calificada con baja confianza y cuestionada por la síntesis elegida. Si agregamos a estas razones todos los antecedentes analizados de los ECAS, como diagnósticos diferentes, medidas de resultados disimiles, muestras pequeñas, entre otros, es comprensible que la evidencia no pueda analizarse estadísticamente o su realización lleve a errores en sus conclusiones.

El 62% dice no encontrar evidencia suficiente para apoyar o rechazar el uso de terapia farmacológica en TTM, el 35% considera que hay evidencias (limitada/moderada/ más eficaz), para señalar que los medicamentos tienen efectos positivos en el tratamiento del dolor en TTM y 3% que el fármaco es menos eficaz que el comparador empleado en TTM.

Se puede observar, que no hay una RS que reúna la investigación aportada por ECAS y otras RS, respecto a terapia medicamentosa, como línea principal de tratamiento investigada, en el TTM, como diagnóstico único en adultos, carencia a la que este estudio ha pretendido aportar.

Las limitaciones de esta investigación se basan principalmente en que sólo hubo un revisor, lo que implicó, tomar decisiones en todo el proceso sin contar con otra visión de contraste. Para disminuir los efectos de este riesgo, se tomaron medidas como utilizar más de instrumento para

calificar a los estudios y definir un protocolo, previo a su ejecución, que sirviera de mecanismo de control en las diferentes etapas. Otro inconveniente, es la falta del registro del protocolo.

Los resultados de esta investigación, su interpretación en el contexto de la evidencia teórica disponible y de sus propias limitaciones, se han detallado en extenso, tanto para cada grupo de medicamentos como para la visión general de lo encontrado. Sin embargo, creemos necesario precisar algunas de sus implicancias:

Implicancias clínicas:

- Respecto a la eficacia de la terapia farmacológica, por vía oral en adultos, que padecen TTM, esta investigación concluye existen evidencias suficientes para recomendar el uso de AINES en pacientes adultos con TTM en exclusiva o en combinación con otras terapias, sin poder precisar tipo de fármaco, dosis, frecuencia o duración de la indicación ni tampoco determinar subgrupo diagnóstico.
- También se han encontrado limitadas evidencias para recomendar el uso de relajantes del músculo esquelético en aquellos TTM de origen muscular y existen evidencias limitadas para recomendar el uso de amitriptilina en pacientes adultos con TTM crónico y con un componente de factores psicológicos elevado.
- Por otra parte, no existen evidencias suficientes para recomendar el uso de BZD o AC en pacientes adultos con TTM en exclusiva o en combinación con otras terapias.
- En base a nuestros resultados, en el manejo clínico, es posible indicar el uso de AINES, relajantes del músculo esquelético y amitriptilina en los diferentes tipos de TTM, ya señalados, sin olvidar que lo más importante y prioritario es la mirada integral del paciente para realizar un diagnóstico exacto del origen de sus síntomas antes de tomar medidas terapéuticas. Hay que recordar que se tratan a los enfermos y no a la enfermedad.

Implicancias políticas:

- Las políticas públicas de salud e investigación deben asegurar el acceso de los investigadores al apoyo y financiamiento necesarios para desarrollar investigación en el área de los TTM por su implicancia en la calidad de vida de los pacientes y el difícil manejo de esta patología.
- Es importante se priorice la investigación en aquellos medicamentos que cuentan con evidencia previa positiva sobre sus efectos, pero aún no concluyente, como AINES, relajantes del músculo esquelético y amitriptilina.
- Se debe considerar en segundo lugar a los anticonvulsivos que, si bien tienen riesgos asociados a su uso, como efectos adversos y el desarrollo de tolerancia, la evidencia de su

posible acción sobre el dolor mediado por modulaciones de nivel central y las altas tasas de fracaso al tratar a estos pacientes hacen necesario su estudio.

- La investigación sobre el efecto de las benzodiazepinas en TTM no debe ser una prioridad por el riesgo de abuso y dependencia que implica su utilización y la poca evidencia de efectos positivos que, además, son factibles de conseguir con otro grupo de medicamentos, lo que relega la premura en su investigación.

Implicancias en futuras investigaciones:

- Los ECAS a realizar deben tomar medidas que subsanen las dificultades metodológicas ya expuestas y que aumenten el número de pacientes para generalizar sus resultados. Como puntos primordiales, deben determinar estadísticamente el tamaño de la muestra para que sea representativo del universo y los resultados mejoren en potencia, validez y generalización.
- También, es importante separar la patología en subtipos de TTM según su origen, seleccionando en primera instancia entre mialgias y artralgias, diagnosticadas con una pauta estandarizada única y cuyas medidas de resultados también sean normalizados y tasados de igual forma.
- Las RS deben avanzar en la rigurosidad de la búsqueda, incluyendo como mínimo 2 bases de datos bibliográficas señalando fechas y palabras claves para hacer la búsqueda replicable, y agregar a los criterios de selección de estudios primarios el detalle de los excluidos y sus causas para abordar las falencias encontradas.
- Además, deben programar con detalle los desenlaces, variables y cómo serán analizados en los resultados.

OTRAS INFORMACIONES

Como señalamos con anterioridad, previo a la ejecución de esta revisión se realizó un protocolo detallado aquí en extenso, que no tuvo enmiendas o variaciones y que no fue registrado. A pesar de esto, se puede acceder a él y a todo el material utilizado en la investigación, a través del repositorio de la Universidad de Salamanca donde quedará disponible esta tesis doctoral.

El autor de esta investigación señala no tener ningún conflicto de interés ni contar con financiación alguna.

REFERENCIAS

1. Laskin D, Greene C, Hylander W. *Temporomandibular Disorders TMDs: An Evidenced-Based Approach To Diagnosis and Treatment*. 1st ed. (Greene C, ed.); 2006.
2. List T, Jensen RH. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. *Cephalalgia*. 2017;37(7):692-704.
3. Costen JB. I. A syndrome of Ear and Sinus Symptoms Dependent upon Disturbed function of the Temporomandibular Joint. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 1934;43(1):1-15. doi:10.1177/000348943404300101
4. Laskin DM. Etiology of the pain-dysfunction syndrome. *J Am Dental Assoc*. 1969;79(1):47-153.
5. Gerber A. Kiefergelenk und Zahnokkusion. *Dtsh Zahnarztzti*. 1971;26:119-undefined.
6. McNeill C, Mohl ND, Rugh JD, Tanaka TT. Temporomandibular Disorders: Diagnosis, Management, Education, and Research. *The Journal of the American Dental Association*. 1990;120(3):253-263. doi:https://doi.org/10.14219/jada.archive.1990.0049
7. Report of the president's conference on the examination, diagnosis, and management of temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc*. 1983;106(1):75-77. doi:10.14219/jada.archive.1983.0020
8. Manfredini D, Bucci MB, Montagna F, Guarda-Nardini L. Temporomandibular disorders assessment: Medicolegal considerations in the evidence-based era. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2011;38(2):101-119.
9. Dworkin S, le Resche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandibular Disorders*. 1992;6:301-355.
10. Schiffman E, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (CD/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the RDC/TMD International Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Orofac Pain and Headache*. 2014;28:6-27.
11. Okeson J. *Tratamiento de Oclusión y Afecciones Temporomandibulares*. Elsevier; 2020.
12. Wright E, Klasser G. *Manual of Temporomandibular Disorders*. 4th ed. Wiley-Blackwell; 2020.
13. Progiante P, Pattussi M, Lawrence H, Goya S, Grossi P, Grossi M. Prevalence of Temporomandibular Disorders in an Adult Brazilian Community Population Using the Research Diagnostic Criteria (Axes I and II) for Temporomandibular Disorders (The Maringá Study). *The International Journal of Prosthodontics*. 2015;28(6):600-609.
14. Gesch D, Bernhardt O, Alte D, et al. Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in an urban and rural German population: Results of a population-based Study of iHealth in Pomerania. *Quintessence Int*. 2004;35(2):143-150.

15. Al-Jundi MA, John MT, Setz JM, Szentpétery A. Meta-analysis of Treatment Need for Temporomandibular Disorders in Adult Nonpatients. *J Orofac Pain*. 2008;22:97-107.
16. Mintz SS. Craniomandibular Dysfunction in Children and Adolescents: A Review. *CRANIO®*. 1993;11(3):224-231. doi:10.1080/08869634.1993.11677970
17. Greene CS. Temporomandibular disorders in the geriatric population. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1994;72(5):507-509. doi:https://doi.org/10.1016/0022-3913(94)90123-6
18. Rammelsberg P, LeResche L, Dworkin S, Mancl L. Longitudinal outcome of temporomandibular disorders: A 5-year epidemiologic study of muscle disorders defined by Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. *J Orofac Pain*. 2003;17:9-20.
19. Lobbezoo F, Drangsholt M, Peck C, Sato H, Koop S, Svensson P. Topical review: New insights into the pathology and diagnosis of disorders of the temporomandibular joint. *J of Orofac Pain*. 2004;18:181-191.
20. Leww R. *Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Classification and Management*. The American Academy of Orofacial Pain. 5th ed. Chicago; 2013.
21. Manfredini D, Chiappe G, Bosco M. Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) axis I diagnoses in an Italian patient population. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2006;33(8):551-558.
22. John MT, Dworkin SF, Mancl LA. Reliability of clinical temporomandibular disorder diagnoses. *Pain*. 2005;118(1-2):61—69.
23. Schiffman EI, Ohrbach R, Truelove EI, Tai F, Anderson GC, Pan W. The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders V: Methods used to establish and validate revised axis I diagnostic algorithms. *J Orofac Pain*. 2010;24:63-78.
24. Ohrbach R, Turner J, Sherman J, et al. The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders IV: evaluation of psychometric properties of the Axis II measures. *J Orofac Pain*. 2010;24(1):48-62.
25. Dym H, Bowler D, Zeidan J. Pharmacologic Treatment for Temporomandibular Disorders. *Dental Clinics of North America*. 2016;60(2):367-379.
26. Borg-Stein J, Iaccarino MA. Myofascial pain syndrome treatments. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2014;25(2):357-374.
27. Rouviere H, Delmas V, Delmas A. *Anatomía Humana. Tomo I: Cabeza y Cuello*. 11th ed. Elsevier; 2005.
28. Okeson J. *Bell's Oral and Facial Pain*. 7th ed. IL: Quintessence publishing Co.; 2014.
29. Katzberg RW, Westesson PL, Tallents R, Drake CM. Anatomic disorders of the temporomandibular joint disc in asymptomatic subjects. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996;54:147-153.

30. Ohrbach R. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorder: Assessment Instruments. Versión 15/5/2016. www.rdc-tmdinternational.org.
31. Stegenga G, de Bont L, Boering G. Osteoarthritis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction: a unifying concept. *J Oral Maxillo Surg*. 1989;47(3):249-256.
32. Bell WE. *Temporomandibular Disorders*. 3rd ed. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers; 1990.
33. Nitzan DW. Temporomandibular joint “open lock” versus condylar dislocation: signs and symptoms, imaging, treatment, and pathogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002;60(5):506-511.
34. Glaubitz S, Schmidt K, Zschüntzsch J, Schmidt J. Myalgia in myositis and myopathies. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2019;33(3):1-12. doi:10.1016/j.berh.2019.101433
35. Bell WE. *Temporomandibular Disorders*. 3rd ed. IL: Year Book Medical Publishers; 1990.
36. Valentino R, Cioffi I, Vollaro S, Cimino R, Baiano R, Michelotti A. Jaw muscle activity patterns in women with chronic TMD myalgia during standardized clenching and chewing tasks. *CRANIO®*. 2021;39(2):157-163. doi:10.1080/08869634.2019.1589703
37. Thumati P, Radke JC, Thumati RP. Immediate Complete Anterior Guidance Development (ICAGD) Applied to Post-orthodontic Patients with Temporomandibular Disorders: A Single Interventional Study of 50 Cases. *Journal of Indian Orthodontic Society*. 2019;53(1):21-26.
38. Lecaros AMC, Palinkas M, Nassar MSP, et al. Effects of muscular temporomandibular disorder on masticatory muscles’ thickness. *Annual Research and Review in Biology*. 2017;15(2). doi:10.9734/ARRB/2017/35330
39. Gerwin RD. Factores que promueven la persistencia de mialgia en el síndrome de dolor miofascial y en la fibromialgia. *Fisioterapia*. 2005;27(2):76-86. doi:10.1016/s0211-5638(05)73420-9
40. Mense S, Simons DG, Russell IJ. *Muscle Pain. Understanding Its Nature, Diagnosis and Treatment*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
41. Troeltzsch M, Troeltzsch M, Cronin RJ, Brodine AH, Frankenberger R, Messlinger K. Prevalence and association of headaches, temporomandibular joint disorders, and occlusal interferences. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2011;105(6):410-417.
42. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202
43. Paolo C di, Urso AD’, Papi P, et al. Temporomandibular Disorders and Headache: A Retrospective Analysis of 1198 Patients. Published online 2017. doi:10.1155/2017/3203027

44. Cooper BC, Kleinberg I. Relationship of Temporomandibular Disorders to Muscle Tension-Type Headaches and a Neuromuscular Orthosis Approach to Treatment. *CRANIO®*. 2009;27(2):101-108. doi:10.1179/crn.2009.016
45. Graff-Radford SB. Temporomandibular Disorders and Headache. *Dental Clinics of North America*. 2007;51(1):129-144. doi:10.1016/J.CDEN.2006.09.005
46. Dessem D, Moritani M, Ambalavanar R. Nociceptive Craniofacial Muscle Primary Afferent Neurons Synapse in Both the Rostral and Caudal Brain Stem. *J Neurophysiol*. 2007;98:214-223. doi:10.1152/jn.00990.2006
47. Sessle BJ, Hu JW, Amano N, Zhong G. Basic Section Convergence of cutaneous, tooth pulp, visceral, neck and muscle afferents onto nociceptive and non-nociceptive neurones in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and its implications for referred pain. *Pain*. 1986;27:219-235. <http://journals.lww.com/pain>
48. Yin Y, Yin Y, He S, et al. The neuro-pathophysiology of temporomandibular disorders-related pain: A systematic review of structural and functional MRI studies. *Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):2-20.
49. Urits I, Charipova K, Gress K, et al. Treatment and management of myofascial pain syndrome. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. 2020;34(3):427-448.
50. Heir GM. The Efficacy of Pharmacologic Treatment of Temporomandibular Disorders. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2018;30(3):279-285.
51. Basbaum. Descending control of pain transmission: possible serotonergic-enkephalinergic interactions. In: *Serotonin*. Vol 133. AEMB. Springer, Boston MA; 1981.
52. Sternbach RA. *Pain and "Hassles" in the United States: Findings of the Nuprin Pain Report*. Vol 27.; 1986.
53. Cairns BE. Pathophysiology of TMD pain - basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2010;37(6):391-410. doi:10.1111/j.1365-2842.2010.02074.x
54. Buonanotte CF, Barral E. Central neuropathic pain: review. *Neurologia Argentina*. 2018;10(2):88-97. doi:10.1016/j.neuarg.2017.10.003
55. Okeson JP. The Classification of Orofacial Pains. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2008;20(2):133-144. doi:10.1016/j.coms.2007.12.009
56. Warltier DC, Cohen SP, Mullings R, Abdi S. *The Pharmacologic Treatment of Muscle Pain*. Vol 101.; 2004.
57. Dubner R, Harper DE, Schrepf A, Clauw DJ. Pain Mechanisms and Centralized Pain in Temporomandibular Disorders. *Journal of Dental Research*. 2016;95(10):1102-1108.
58. Gauer RL, Semidey MJ. *Diagnosis and Treatment of Temporomandibular Disorders*. Vol 91.; 2015. www.aafp.org/afp.

59. Fernandes G, Gonçalves DAG, Conti P. Musculoskeletal Disorders. *Dental Clinics of North America*. 2018;62(4):553-564.
60. Mc Neill C, Danzig WM, Farrar WB, Gelb H, Lerman M, Moffett BC. Position paper of the American Academy of Craniomandibular Disorders. Craniomandibular (TMJ) disorders-the state of art.-. *J Prosthet Dent*. 1980;44:434-437.
61. Dubner R, Slade GD, Ohrbach R, et al. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. *Journal of Dental Research*. 2016;95(10):1084-1092. doi:10.1177/0022034516653743
62. Wang C, Yin X. Occlusal risk factors associated with temporomandibular disorders in young adults with normal occlusions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2012;114(4):419-423. doi:10.1016/j.oooo.2011.10.039
63. Haralur SB. Digital evaluation of functional occlusion parameters and their association with Temporomandibular disorders. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013;7(8):1772-1775.
64. Gavish A, Winocur E, Menashe S, Halachmi M, Eli I, Gazit E. Experimental chewing in myofascial pain patients. *J Orofac Pain*. 2012;16:22-28.
65. Cao Y, Xie QF, Li K, Light AR, Fu KY. Experimental occlusal interference induces long-term masticatory muscle hyperalgesia in rats. *Pain*. 2009;144(3):287-293.
66. le Bell Y, Niemi PM, Jämsä T, Kylmälä M, Alanen P. Subjective reactions to intervention with artificial interferences in subjects with and without a history of temporomandibular disorders. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2006;64(1):59-63.
67. Ba Ba K, Gami KY, Yaka T, Ai M. Impact of balancing-side tooth contact on clenching induced mandibular displacements in humans. Published online 2001:721-727.
68. Dib A, Montero J, Sanchez JM, López-Valverde A. Electromyographic and patient-reported outcomes of a computer-guided occlusal adjustment performed on patients suffering from chronic myofascial pain. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2015;20(2):e135-e143.
69. Kirveskari P, Jämsä T. Health risk from occlusal interferences in females. *European Journal of Orthodontics*. 2009;31(5):490-495.
70. Jivnani HM, Tripathi S, Shanker R, Singh BP, Agrawal KK, Singhal R. A Study to Determine the Prevalence of Temporomandibular Disorders in a Young Adult Population and its Association with Psychological and Functional Occlusal Parameters. *Journal of Prosthodontics*. 2019;28(1):e445-e449.
71. Kerstein RB, Radke J. Masseter and temporalis excursive hyperactivity decreased by measured anterior guidance development. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*. 2012;30(4):243-254. doi:10.1179/crn.2012.038

72. Michelotti A, Farella M, Gallo LM, Veltri A, Palla S, Martina R. Effect of Occlusal Interference on Habitual Activity of Human Masseter. *Journal of Dental Research*. 2005;84(7):644-648. doi:10.1177/154405910508400712
73. Michelotti A, Farella M, Steenks MH, Gallo LM, Palla S. No effect of experimental occlusal interferences on pressure pain thresholds of the masseter and temporalis muscles in healthy women. *Eur J Oral Sci*. 2006;114:167-170.
74. Ortíz R, Roura N. A review of the literature on the causal relationship between occlusal factors (OF) and temporomandibular disorders (TMD) III: experimental studies with artificial occlusal interferences (OI). *Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia*. 2008;20:87-96.
75. Manfredini D, Lombardo L, Siciliani G. Temporomandibular disorders and dental occlusion. A systematic review of association studies: end of an era? *Journal of Oral Rehabilitation*. 2017;44(11):908-923.
76. de Kanter RJAM, Battistuzzi PGFCM, Truin GJ. Temporomandibular disorders: "occlusion" matters! *Pain Research and Management*. Published online 2018:1-13.
77. le Bell Y, Jä T, Korri S, Niemi M, Alanen P. Effect of artificial occlusal interferences depends on previous experience of temporomandibular disorders. *Acta odontologica scandinavica*. 2002;60(4):619-622.
78. Rollman GB, Gillespie JM. The Role of Psychosocial Factors in Temporomandibular Disorders. *Current Review of Pain*. 2000;4:71-81.
79. Michelotti A, Martina R, Russo M, Romeo R. Personality Characteristics of Temporomandibular Disorder Patients Using M.M.P.I. *CRANIO®*. 1998;16(2):119-125. doi:10.1080/08869634.1998.11746048
80. McKinney MW, Lundeen TF, Turner SP, Levitt SR. Chronic TM Disorder and Non-TM Disorder Pain: A Comparison of Behavioral and Psychological Characteristics. *CRANIO®*. 1990;8(1):40-46. doi:10.1080/08869634.1990.11678298
81. Celic R, Braut V, Petricevic N. Influence of Depression and Somatization on Acute and Chronic Orofacial Pain in Patients with Single or Multiple TMD Diagnoses. *Coll Antropol*. 2011;35(3):709-713.
82. Avivi-Arber L, Avila H, Aggarwal V, et al. The Pain-to-Well-Being Relationship in Patients Experiencing Chronic Orofacial Pain. *Frontiers in Neurology | www.frontiersin.org*. 2020;11:557415. doi:10.3389/fneur.2020.557415
83. Vassend O, Krogstad BS, Dahl BL. Negative affectivity, somatic, complaints and symptoms of temporomandibular disorders. *J Phychosom Res*. 1995;39:889-899.
84. Yap AU, Cao Y, Zhang MJ, Lei J, Fu KY. Number and type of temporomandibular disorder symptoms: their associations with psychological distress and oral health-related quality of life. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2021;132(3):288-296. doi:10.1016/J.OOOO.2021.04.059

85. Oral Health and Quality of Life. Published 2015. <https://www.fdiworldddental.org/policy-statement-classification/general-health>
86. Ohrbach R, Fillingim RB, Mulkey F, et al. Clinical findings and pain symptoms as potential risk factors for chronic TMD: Descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *Journal of Pain*. 2011;12(11 SUPPL.).
87. O'Connor RC, Shakib K, Brennan PA. Recent advances in the management of oral and maxillofacial trauma. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2015;53(10):913—921. doi:10.1016/j.bjoms.2015.08.261
88. Nidal G. Concepts of TMD Etiology: Effects on Diagnosis and Treatment. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) e-ISSN*. 2016;15(6):25-42.
89. Zhang Z, Ma X, Gao S, Gu Z, Fu KY. Studies on contributing factors in temporomandibular disorders. *Chin J Dent Res*. 2000;2:7-20.
90. Häggman-Henrikson B, Rezvani M, List T. Prevalence of whiplash trauma in TMD patients: A systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2014;41(1):59-68. doi:10.1111/joor.12123
91. Eriksson PO, Häggman-Henrikson B, Zafar H. Jaw–neck dysfunction in whiplash-associated disorders. *Archives of Oral Biology*. 2007;52(4):404-408. doi:10.1016/J.ARCHORALBIO.2006.12.016
92. Lobbezoo F, Ahlberg J, Raphael KG, et al. International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2018;45(11):837-844. doi:10.1111/JOOR.12663
93. Manfredini D, Colonna A, Bracci A, Lobbezoo F. Bruxism: a summary of current knowledge on aetiology, assessment and management. *Oral Surgery*. 2020;13(4):358-370. doi:10.1111/ors.12454
94. Manfredini D, Ahlberg J, Winocur E, Lobbezoo F. Management of sleep bruxism in adults: a qualitative systematic literature review. *J Oral Rehabilitation*. 2015;42:862-874. doi:10.1111/joor.12322
95. Lorenzo C, Cid R, Domínguez A, Castaño O, Chávez C, Ardizzone I. El Bruxismo en Odontología. Una actualización de conceptos, etiología, evaluación y tratamiento. *Revista Internacional de Prótesis Estomatológica*. 2021;23(4):24-33.
96. Tan MWY, Yap AUJ, Chua AP, Wong JCM, Parot M, Tan KBC. Prevalence of Sleep Bruxism and Its Association with Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients: A Retrospective Polysomnographic Investigation. *J Oral Facial Pain Headache*. Published online 2018.
97. Ohmure H, Oikawa K, Kanematsu K, et al. Influence of Experimental Esophageal Acidification on Sleep Bruxism. *Journal of Dental Research*. 2011;90:665-671.
98. Jokubauskas L, Baltrušaitytė A. Efficacy of biofeedback therapy on sleep bruxism: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2018;45(6):485-495. doi:10.1111/joor.12628

99. Wetselaar P, Manfredini D, Ahlberg J, et al. Associations between tooth wear and dental sleep disorders: A narrative overview. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2019;46(8):765-775. doi:10.1111/joor.12807
100. Muzalev K, Lobbezoo ; Frank, Janal MN, Raphael KG. Interepisode Sleep Bruxism Intervals and Myofascial Face Pain. *Sleep Bruxism Intervals and Myofascial Face Pain*. 2017;40(8). doi:10.1093/sleep/zsx078
101. Mesko ME, Hutton B, Skupien JA, Sarkis-Onofre R, Moher D, Pereira-Cenci T. Therapies for bruxism: A systematic review and network meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2017;6(4). doi:10.1186/s1364-016-0397-z
102. Klasser GD, Rei N, Lavigne GJ. Sleep bruxism etiology: the evolution of a changing paradigm. *J Can Dent Assoc*. 2015;81:f2.
103. Manfredini D, Lobbezoo F. Relationship between bruxism and temporomandibular disorders: A systematic review of literature from 1998 to 2008. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2010;109(6):e26-e50.
104. Marklund S, Wänman A. Risk factors associated with incidence and persistence of signs and symptoms of temporomandibular disorders. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2010;68(5):289-299.
105. Ohrbach R. Disability assessment in temporomandibular disorders and masticatory system rehabilitation. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2010;37(6):452-480.
106. Bair E, Gaynor S, Slade G, et al. Identification of Clusters of Individuals Relevant to Temporomandibular Disorders and Other Chronic Pain Conditions. *PAIN*. 2016;157(6):1266-1278.
107. Feng J, Luo M, Ma J, Tian Y, Han X, Bai D. The treatment modalities of masticatory muscle pain a network meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(46):e17934.
108. Klasser G, Greene Ch. The changing field of temporomandibular disorders: What dentists need to know. *Article in Journal (Canadian Dental Association*. 2009;75(1):49-53. www.cda-adc.ca/jcda
109. de Boever JA, Nilner M, Orthlieb JB, Steenks MH. Recommendations by the EACD for examination, diagnosis, management of patients with Temporomandibular disorders and orofacial pain by the general dental practitioner. *J Orofac Pain*. 2008;22:268-278.
110. Gatchel RJ, Stowell AW, Wildenstein L, Riggs R, Ellis E. Efficacy of an early intervention for patients with acute temporomandibular disorder-related pain: A one-year outcome study. *Journal of the American Dental Association*. 2006;137(3):339-347.
111. Türp JC, Jokstad A, Motschall E, Schindler HJ, Windecker-Gétaz I, Ettl DA. Is there a superiority of multimodal as opposed to simple therapy in patients with temporomandibular disorders? A qualitative systematic review of the literature. *Clinical Oral Implants Research*. 2007;18(SUPPL. 3):138-150.

112. Racich MJ. Occlusion, temporomandibular disorders, and orofacial pain: An evidence-based overview and update with recommendations. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2018;120(5):678-685.
113. Ghurye S, Mcmillan R. Pain-Related Temporomandibular Disorder – Current Perspectives and Evidence-Based Management. *Dental Update*. 2015;42(6):533-546. www.magonlinelibrary.com
114. Luther F LS, McDonald F. Orthodontics for treating temporomandibular joint (TMJ) disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(7). doi:10.1002/14651858.CD006541.pub2
115. Jiménez-Silva A, Carnevali-Arellano R, Venegas-Aguilera M, Tobar-Reyes J, Palomino-Montenegro H. Temporomandibular disorders in growing patients after treatment of class II and III malocclusion with orthopaedic appliances: a systematic review. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2018;76(4):262-273. doi:10.1080/00016357.2017.1416165
116. Schiffman EI, Velly AM, Look JO. Effects of four treatment strategies for temporomandibular joint closed lock. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(2):217-226.
117. List T, Axelsson S. Management of TMD: Evidence from systematic reviews and meta-analyses. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2010;37(6):430-451.
118. Kerstein RB. Disocclusion time-reduction therapy with immediate complete anterior guidance development to treat chronic myofascial pain-dysfunction syndrome. *Quintessence International*. 1992;23:735-747.
119. Kerstein RB, Wright N. Electromyographic and computer analyses of patients suffering from chronic myofascial pain-dysfunction syndrome: before and after treatment with immediate complete anterior guidance development. *J Prosthet Dent*. 1991;66 5:677-686.
120. Carey JP, Craig M, Kerstein RB, Radke J. *Determining a Relationship Between Applied Occlusal Load and Articulation Paper Mark Area*. Vol 1. Bentham Science Publishers Ltd; 2007.
121. Qadeer S, Kerstein R, Kim RY, Huh JB, Shin SW. Relationship between articulation paper mark size and percentage of force measured with computerized occlusal analysis. *Journal of Advanced Prosthodontics*. 2012;4(1):7-12. doi:10.4047/jap.2012.4.1.7
122. Thumati P, Manwani R, Mahantshetty M. The effect of reduced disclusion time in the treatment of myofascial pain dysfunction syndrome using immediate complete anterior guidance development protocol monitored by digital analysis of occlusion. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*. 2014;32(4):289-299.
123. van der Glas HW, Buchner R, van Grootel RJ. [Comparison of treatment options for myogenous temporomandibular dysfunction]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2000;107 12:505-512.
124. Thumati P, Thumati RP. The effect of disocclusion time-reduction therapy to treat chronic myofascial pain: A single group interventional study with 3 year follow-up of 100 cases. *Journal of Indian Prosthodontist Society*. 2016;16(3):234-241.

125. Torii K, Chiwata I. *Occlusal Adjustment Using the Bite Plate-Induced Occlusal Position as a Reference Position for Temporomandibular Disorders: A Pilot Study.*; 2010. Accessed June 17, 2021. <http://www.head-face-med.com/content/6/1/5>
126. Shin JH, Kwon JS, Kim T, Park HU, Choi JH. *Study of Disclusion Time during Mandibular Eccentric Movement in Myofascial Pain Syndrome Patients by T-Scan II, Computerized Occlusal Analysis System.* Vol 36.; 2011.
127. Koh H, Robinson P. Occlusal adjustment for treating and preventing temporomandibular joint disorders. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
128. Kapos FP, Exposto FG, Oyarzo JF, Durham J. Temporomandibular disorders: a review of current concepts in aetiology, diagnosis and management. *Oral Surgery.* 2020;13(4):321-334.
129. Landulpho AB, e Silva WAB, e Silva FA, Vitti M. The effect of the occlusal splints on the treatment of temporomandibular disorders—a computerized electromyographic study of masseter and anterior temporalis muscles. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2002;42(3):187—191. <http://europepmc.org/abstract/MED/11977433>
130. Klasser GD, Greene CS. Oral appliances in the management of temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(2):212-223.
131. Al-Ani Z, Gray RJ, Davies SJ, Sloan P, Glennly AM. Stabilization Splint Therapy for the Treatment of Temporomandibular Myofascial Pain: A Systematic Review. *Journal of Dental Education.* 2005;69(11):1242-1250. doi:10.1002/j.0022-0337.2005.69.11.tb04023.x
132. Vavrina J. Bruxism: Classification, Diagnostics and Treatment. *Praxis.* 2020;109(12):973-978.
133. Durham J, Al-Baghdadi M, Baad-Hansen L. Self-management programmes in temporomandibular disorders: results from an international Delphi process. *J Oral Rehabil.* 2016;43(12):929-936.
134. Valiente López M, van Selms MKA, van der Zaag J, Hamburger HL, Lobbezoo F. Do sleep hygiene measures and progressive muscle relaxation influence sleep bruxism? Report of a randomised controlled trial. *Journal of Oral Rehabilitation.* 2015;42(4):259-265. doi:10.1111/joor.12252
135. Gil-Martínez A, Paris-Aleman A, López-de-Uralde-Villanueva I, la Touche R. Management of pain in patients with temporomandibular disorder (TMD): Challenges and solutions. *Journal of Pain Research.* 2018;11:571-587.
136. Zhang Y, Montoya L, Ebrahim S, Busse J, Couban R. Hypnosis/Relaxation therapy for TMD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Oral Facial Pain Headache.* 2015;29(2):115-125.
137. Aggarwal VR, Lovell K, Peters S, Javidi H, Joughin A, Goldthorpe J. Psychosocial interventions for the management of chronic orofacial pain. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2011. doi:10.1002/14651858.cd008456.pub2

138. Hedge V. A review of the disorders of the Temporomandibular joint. *J Indian Prothodont Soc.* 2005;5(2):55-61.
139. Medlicott M, Harris S. A Systematic Review of the Effectiveness of Exercise, Manual Therapy, Electrotherapy, Relaxation Training, and Biofeedback in the Management of Temporomandibular Disorder. *Phys Ther.* 2006;86:955-973.
140. Shimada A, Ishigaki S, Matsuki Y. Effects of exercise therapy of painful Temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil.* 2019;46(5):475-481.
141. Armijo-Olivo S, Pitance L, Singh V, Neto F, Thie N, Michelotti A. Effectiveness of Manual Therapy and Therapeutic Exercise for Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther.* 2016;96(1):9-25.
142. Yuan QL, Wang P, Liu L, et al. Acupuncture for musculoskeletal pain: A meta-analysis and meta-regression of sham-controlled randomized clinical trials OPEN. *Nature Publishing Group.* Published online 2016.
143. Whang WW. acupuncture for Temporomandibular Disorders: a systematic review. *J Orofac Pain.* 2010;24(2):152-162.
144. Halpern L, Willis P. Orofacial Pain. Pharmacologic Paradigms for Therapeutic Intervention. *Dental Clinics of North America.* 2016;60(2):381-405.
145. Dean D. The first medications in my TMD toolbox. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice.* 2020;38(1):1-4.
146. Pastore GP, Goulart DR, Pastore PR, Prati AJ, de Moraes M. Self-medication Among Myofascial Pain Patients: A Preliminary Study. *The Open Dentistry Journal.* 2018;12(1):347-353.
147. Porporatti AL, Costa YM, Réus JC, et al. Placebo and nocebo response magnitude on temporomandibular disorder-related pain: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation.* 2019;46(9):862-882.
148. Romero-Reyes M, Uyanik JM. Orofacial pain management: Current perspectives. *Journal of Pain Research.* 2014;7:99-115.
149. Ganzberg S. Pain Management Part II: Pharmacologic Management of Chronic Orofacial Pain. *Anesth Prog.* 2010;57(3):114-118.
150. Rinchuse DJ, Greene CS. Scoping review of systematic review abstracts about temporomandibular disorders: Comparison of search years 2004 and 2017. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2018;154(1):35-46.e9.
151. Lanás A, Benito P, Alonso J, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: Documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). *Gastroenterología y Hepatología.* 2014;37(3):107-127. doi:10.1016/j.gastrohep.2013.11.014

152. Kawashima M, Ogura N, Akutsu M, Ito K, Kondoh T. The anti-inflammatory effect of cyclooxygenase inhibitors in fibroblast-like synoviocytes from the human temporomandibular joint results from the suppression of PGE2 production. *J Oral Pathol Med*. 2013;42:499-506. doi:10.1111/jop.12045
153. Svensson CI, Yaksh TL. The Spinal Phospholipase-Cyclooxygenase-Prostanoid Cascade in Nociceptive Processing. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2002;42(1):553-583.
154. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pain Research*. 2015;8:105-118. doi:10.2147/JPR.S75160
155. Cicconetti A, Bartoli A, Ripari F, Ripari A. Cox-2 selective inhibitors: A literature review of analgesic efficacy and safety in oral-maxillofacial surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2004;97(2):139-146.
156. Dionne RA, Berthold CW. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Dentistry. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2001;12(4):315-330.
157. Bi RY un, Ding Y, Gan YH ua. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Attenuate Hyperalgesia and Block Upregulation of Trigeminal Ganglionic Sodium Channel 1.7 after Induction of Temporomandibular Joint Inflammation in Rats. *Chin J Dent Res*. 2016;19(1):35-42.
158. Hutchins B, Patel A, Spears R. Attenuation of Pro-inflammatory Neuropeptide Levels Produced by a Cyclooxygenase-2 Inhibitor in an Animal Model of Chronic Temporomandibular Joint Inflammation. *J Orofac Pain* 2002. 2002;16(4):312-316.
159. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: A systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2004;28(2):140-175.
160. Beebe FA, Barkin RL, Barkin S. A Clinical and Pharmacologic Review of Skeletal Muscle Relaxants for Musculoskeletal Conditions. *American Journal Therapeutics*. 2005;12:151-171.
161. Cimolai N. Cyclobenzaprine: A new look at an old pharmacological agent. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2009;2(3):255-263.
162. Borenstein DG, Korn S. Efficacy of a Low-Dose Regimen of Cyclobenzaprine Hydrochloride in Acute Skeletal Muscle Spasm: Results of Two Placebo-Controlled Trials. *Clin Ther*. 2003;25:1056-1073.
163. Weil AJ. Cyclobenzaprine extended release for acute low back and neck pain. *Therapy*. 2009;6(6):871-881.
164. Landy S, Altman CA, Xie F. Time to recovery in patients with acute painful musculoskeletal conditions treated with extended-release or immediate-release cyclobenzaprine. *Advances in Therapy*. 2011;28(4):295-303.
165. Manfredini D, Landi N, Tognini F, Orlando B, Bosco M. Muscle relaxants in the treatment of myofascial face pain. A literature review. *Minerva Stomatol*. 2004;53(6):305—313.

166. Alpaslan C, Kahraman SA, Durmuslar C, Cula S. Comparative efficacy of four muscle relaxants on signs and symptoms of the myofascial pain syndrome associated with temporomandibular disorders: A randomized clinical trial. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2012;20(4):310-316.
167. Bal Kucuk B, Tolunay Kaya S, Karagoz Motro P, Oral K. Pharmacotherapeutic agents used in temporomandibular disorders. *Oral Diseases*. 2014;20(8):740-743.
168. Delwaide P, Pennisi G. Tizanidine and electrophysiologic analysis of spinal control mechanisms in humans with spasticity. *Neurology*. 1994;44:21-27.
169. Murros K, Kataja M, Hedman C, et al. Modified-Release Formulation of Tizanidine in Chronic Tension-type Headache. *Headache*. 2000;40:633-637.
170. Ae AP, Chandurkar N, Chandanwale AAS, et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J*. 2009;18:1836-1842.
171. Rizzatti-Barbosa CM, Martinelli DA, Ambrosano GMB, de Albergaria-Barbosa JR. Therapeutic response of benzodiazepine, orphenadrine citrate and occlusal splint association in TMD pain. *Cranio*. 2003;21(2):116-120.
172. Gold RH. Orphenadrine citrato: sedative or muscle relaxant? *Clin Ther*. 1978;6:451-453.
173. Osiewicz M, Lobbezoo F, Ciapała B, Pytko-Poló Nczyk J, Manfredini D. Pain Predictors in a Population of Temporomandibular Disorders Patients. *Journal of Clinical Medicine Article*. 2020;6(9):452-469.
174. Canales G, Guarda-Nardini L, Rizzatti-Barbosa C, Conti P, Manfredini D. Distribution of depression, somatization and pin-related impairment in patients with chronic Temporomandibular Disorders. *J Appl Oral Sci*. 2019;27:e2018026-undefined.
175. Rizzatti-Barbosa CM, Nogueira MTP, de Andrade ED, Ambrosano GMB, de Albergaria Barbosa JR. Clinical evaluation of amitriptyline for the control of chronic pain caused by temporomandibular joint disorders. *Cranio*. 2003;21(3):221-225.
176. Velasco C, Salazar de Plaza E. Tratamiento farmacológico de los desórdenes temporomandibulares. *Acta odontol venez*. Published online 2003:47-55.
177. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11).
178. Hersh E v., Balasubramaniam R, Pinto A. Pharmacologic Management of Temporomandibular Disorders. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2008;20(2):197-210.
179. Charney D, Mihic J, Harris R. Hypnotics and Sedants. In: Brunton L, Lazo J, Parker K, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological of Therapeutics*. Vol 1. ; 2006:401-428.
180. Griffin C, Kaye A, Bueno F, Kaye A. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *Ochsner J*. 2013;13:214-223.

181. Mohl N. A textbook of Occlusion. In: Gregg J, Rugh J, eds. *Pharmacological Therapy*. Quintessence Publishing Co.; 1988:351-356.
182. Herman CR, Schiffman EL, Look JO, Rindal DB. The effectiveness of adding pharmacologic treatment with clonazepam or cyclobenzaprine to patient education and self-care for the treatment of jaw pain upon awakening: A randomized clinical trial. *Journal of Orofacial Pain*. 2002;16(1):64-79.
183. Pramod G v., Shambulingappa P, Shashikanth MC, Lele S. Analgesic efficacy of diazepam and placebo in patients with temporomandibular disorders: A double blind randomized clinical trial. *Indian Journal of Dental Research*. 2011;22(3):404-409.
184. LaPenna P, Tormoehlen LM. The Pharmacology and Toxicology of Third-Generation Anticonvulsant Drugs. *Journal of Medical Toxicology*. 2017;13(4):329-342.
185. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280:1837-1842.
186. Haviv Y, Zadik Y, Sharav Y, Benoliel R. Painful Traumatic Trigeminal Neuropathy: An Open Study on the Pharmacotherapeutic Response to Stepped Treatment. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*. 2014;28(1):52-60.
187. Khan OA. Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. *Neurology*. 1998;51(2):611-614.
188. Valzania F, Strafella AP, Nasseti SA, Tropeani A. Gabapentin in idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurology*. Published online 1998:50-A379.
189. Fragoso YD, Carrazana EJ. Low doses of gabapentin may be helpful in the management of chronic daily headache. *MedGenMed*. 2000;2(3):E52-E52.
190. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache*. 2001;41(2):119-128.
191. Rosenberg JM, Harrel C, Ristic H, Wernwr RA. The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin J Pain*. 1997;13:251-255.
192. Kimos P, Biggs C, Mah J, et al. Analgesic action of gabapentin on chronic pain in the masticatory muscles: A randomized controlled trial. *Pain*. 2007;127(1-2):151-160.
193. Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, Gupta S, Malhotra S. Gabapentin versus nortriptyline in postherpetic neuralgia patients: A randomized, double-blind clinical trial - The GONIP Trial. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2006;44(8):358-363.
194. Smith R v., Havens JR, Walsh SL. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction (Abingdon, England)*. 2016;111(7):1160-1174.
195. Dunlop AJ. Commentary on Smith et al. (2016): Gabapentin—looks like a drug that can be misused..., probably is a drug that can be misused. *Addiction*. 2016;111(7):1175-1176.

196. Brett K, Wells C, Sinclair A. Interventions for Temporomandibular joint disorder: an overview of systematic reviews. *CADTH*. Published online September 28, 2018.
197. Ouanounou A, Goldberg M, Haas DA. Pharmacotherapy in Temporomandibular Disorders: A Review. *J Can Dent Assoc*. 2017;83:h7.
198. Haddad IK. Temporomandibular joint osteoarthritis: Histopathological study of the effects of intra-articular injection of triamcinolone acetonide. *Saudi Medical Journal*. 2000;21(7):675-679.
199. Tchivileva IE, Hadgraft H, Lim PF, et al. Efficacy and safety of propranolol for treatment of temporomandibular disorder pain: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2020;161(8):1755-1767.
200. Ernberg M, Lundeberg T, Kopp S. Effect of propranolol and granisetron on experimentally induced pain and allodynia/hyperalgesia by intramuscular injection of serotonin into the human masseter muscle. *Pain*. 2000;84(2-3):339-346.
201. Light KC, Bragdon EE, Grewen KM, Brownley KA, Girdler SS, Maixner W. Adrenergic Dysregulation and Pain With and Without Acute Beta-Blockade in Women With Fibromyalgia and Temporomandibular Disorder. *Journal of Pain*. 2009;10(5):542-552.
202. Zanelatto FB, Dias E v., Teixeira JM, Sartori CR, Parada CA, Tambeli CH. Anti-inflammatory effects of propranolol in the temporomandibular joint of female rats and its contribution to antinociceptive action. *European Journal of Pain (United Kingdom)*. 2018;22(3):572-582.
203. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Page MJ, Welch VA. *Manual Cochrane Para Revisões Sistemáticas de Intervenções*. 2nd ed. Chichester (Reino Unido): Jhon Wiley & Sons; 2019.
204. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372. doi:10.1136/BMJ.N71
205. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Medicina Clinica*. 2010;135(11):507-511.
206. Wulff HR, Gotzsche PC. Rational Diagnosis and Treatment. Evidence-Based Clinical Decision-Making. In: Wulff HR, Gotzsche P, eds. *The Randomized Clinical Trial*. Blackwell Science. ; 2000:117-146.
207. Forssell H, Kalso E. Application of Principles of Evidence-Based Medicine to Occlusal Treatment for Temporomandibular Disorders: Are There Lessons to Be Learned? *J Orofac Pain*. 2004;18:9-22; discussion 23.
208. Okeson JP. Differential diagnosis and management considerations of Temporomandibular Disorders. In: Okeson JP, ed. *Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis and Management*. Chicago: Quintessence Publishing; 1996:135-137.
209. Helkimo M. Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. *Svensk tandlakare tidskrift Swedish*

- dental journal*. 1974;67(2):101-121. Accessed June 19, 2021. <https://europepmc.org/article/med/4524733>
210. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*. 1983;17(2):197-210.
 211. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-299.
 212. Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health*. 1994;11(1):3-11.
 213. Ware J, Sherbourne C. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-483.
 214. Williams A. The EuroQol instrument. In: *EQ-5D Concepts and Methods: A Developmental History*. Springer Netherlands; 2005:1-17. doi:10.1007/1-4020-3712-0_1
 215. Beck AT, Beck RW. Screening depressed patients in family practice. A rapid technic. *Postgrad Med*. 1972;52(6):81-85. doi:10.1080/00325481.1972.11713319
 216. Buysse DJ, Reynolds C, Monk T, Berman S, Kupfer D. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. 1989;28:193-213.
 217. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:869.
 218. CONSORT TR of T. consort-statement.org/about-consort/endorsement-of-consort-statement.
 219. Jadad A, Moore R, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17 1:1-12.
 220. Cascaes da Silva F, Beatriz Angélica Valdivia Arancibia T, da Rosa Iop R, Jose Barbosa Gutierrez Filho P, da Silva R. Escalas y listas de evaluación de la calidad de estudios científicos Evaluation lists and scales for the quality of scientific studies. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud (ACIMED)*. 2013;24(3):295-312.
 221. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*. 2021;74(9):790-799. doi:10.1016/J.RECESP.2021.06.016
 222. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(1):1-7.
 223. Pieper D, Buechter RB, Li L, Prediger B, Eikermann M. Systematic review found AMSTAR, but not R(evised)-AMSTAR, to have good measurement properties. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2015;68(5):574-583.

224. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009;62:1013-1020.
225. Häggman-Henrikson B, Alstergren P, Davidson T, et al. Pharmacological treatment of oro-facial pain – health technology assessment including a systematic review with network meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2017;44(10):800-826.
226. Fischhoff D, Spivakovsky S. Are pharmacological treatments for oro-facial pain effective? *Evid Based Dent*. 2018;19(1):28-29.
227. Thie NMR, Prasad NG, Major PW. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: A randomized double blind controlled 3 month clinical trial. *Journal of Rheumatology*. 2001;28(6):1347-1355.
228. Yuasa H, Kurita K, Ogi N, et al. Randomized clinical trial of primary treatment for temporomandibular joint disk displacement without reduction and without osseous changes: A combination of NSAIDs and mouth-opening exercise versus no treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2001;91(6):671-675.
229. Ta LE, Dionne RA. Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor: A randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen. *Pain*. 2004;111(1-2):13-21.
230. di Rienzo Businco L, di Rienzo Businco A, D'Emilia M, Lauriello M, Coen Tirelli G. Topical versus systemic diclofenac in the treatment of temporo-mandibular joint dysfunction symptoms. *Acta otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Società italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2004;24(5):279-283.
231. Mejersjö C, Wenneberg B. Diclofenac sodium and occlusal splint therapy in TMJ osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2008;35(10):729-738.
232. Marini I, Professor D, Lavinia Bartolucci M, et al. *Palmitoylethanolamide Versus a Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug in the Treatment of Temporomandibular Joint Inflammatory Pain*. Vol 26.; 2012.
233. Haghghat A, Behnia A, Kaviani N, Khorami B. Evaluation of glucosamine sulfate and ibuprofen effects in patients with Temporomandibular joint osteoarthritis symptom. *J Res Pharm Pract*. 2013;2(1):34-39.
234. de Carli ML, Guerra MB, Nunes TB, et al. Piroxicam and laser phototherapy in the treatment of TMJ arthralgia: A double-blind randomised controlled trial. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2013;40(3):171-178.
235. Kurita Varoli F, Sucena Pita M, Sato S, Issa JPM, do Nascimento C, Pedrazzi V. Analgesia evaluation of 2 NSAID drugs as adjuvant in management of chronic temporomandibular disorders. *Scientific World Journal*. 2015;359152.

236. Dalewski B, Kamińska A, Szydłowski M, Kozak M, Sobolewska E. Comparison of early effectiveness of three different intervention methods in patients with chronic orofacial pain: A randomized, controlled clinical trial. *Pain Research and Management*. 2019;11:7954291-undefined.
237. Kulkarni S, Thambar S, Arora H. Evaluating the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drug(s) for relief of pain associated with temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Clinical and Experimental Dental Research*. 2020;6(1):134-146.
238. Bruyere O, Reginster JY. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis. *Drugs and Aging*. 2007;24(7):573-580. doi:10.2165/00002512-200724070-00005
239. DiNubile N. Glucosamine and chondroitin sulfate: What has been learned since the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Orthopedics*. 2018;41(4):200-207.
240. Lambert D, Vandevoorde S, Jonsson KO, Fowler C. The Palmitoylethanolamide Family: A New Class of Anti-Inflammatory Agents ? *Current Medicinal Chemistry*. 2012;9(6):663-674.
241. Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science (1979)*. 1992;258(5090):1946-1950.
242. Carty TJ, Marfat A, Moore PF, Falkner FC, Twomey TM, Weissman A. Ampiroxicam, an anti-inflammatory agent which is a prodrug of piroxicam. *Agents and Actions*. 2005;39:157-165.
243. Ad hoc study group on TMJ meniscus study. *1984 Criteria for TMJ Meniscus Surgery*. Vol III. Chicago. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; 1984.
244. Goss AN. Toward an international consensus on temporomandibular joint surgery. Report of the second International Consensus meeting, April 1992, Buenos Aires, Argentina. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1993;22(2):78-81.
245. KURITA K, WESTESSON PL, YUASA H, et al. Clinical findings of closed lock. *Journal of the Japanese Society for the Temporomandibular Joint*. 1993;5(3):415-426. doi:10.11246/gakukansetsu1989.5.415
246. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor. Efficacy and Safety in Two Placebo-Controlled Trials in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis, and Studies of Gastrointestinal and Platelet Effects. *Arthritis C Rheumatism*. 1998;41(9):1591-1592. doi:10.1002/1529-0131
247. van den Berghe LI, de Boever JA, Schautteet HA. Double-blind clinical study of piroxicam as adjuvant in the treatment of the pain and dysfunction of the temporomandibular joints. *Journal of Craniomandibular Practice*. 1986;4(4):351-356.
248. Venezian GC, da Silva MAMR, Mazzetto RG, Mazzetto MO. Low level laser effects on pain to palpation and electromyographic activity in TMD patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*. 2010;28(2):84-91.

249. de Abreu Venancio R, Camparis CM, de Fátima Zanirato Lizarelli R. Low intensity laser therapy in the treatment of temporomandibular disorders: A double-blind study. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2005;32(11):800-807.
250. Carrasco TG, Mazzetto MO, Mazzetto RG, Mestriner W. Low intensity laser therapy in temporomandibular disorder: A phase II double-blind study. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*. 2008;26(4):274-281.
251. Ware J. Standards for validating health measures: definition and content. *J Chronic Dis*. 1987;40 6:473-480.
252. McGrath PA, Seifert CE, Speechley KN, Booth JC, Stitt L, Gibson MC. A new analogue scale for assessing children's pain: an initial validation study. *Pain*. 1996;64:435-443. <http://journals.lww.com/pain>
253. Sommer C. Schwerpunkt: Orofazialer Schmerz-Originalarbeit. *Schmerz*. 2002;16:381-388.
254. List T, Axelsson S, Leijon G. Pharmacologic Interventions in the Treatment of Temporomandibular Disorders, Atypical Facial Pain, and Burning Mouth Syndrome. A Qualitative Systematic Review. *Journal of Orofacial Pain*. 2003;17(4):301-310.
255. Mujakperuo HR, Watson M, Morrison R, Macfarlane T v. Pharmacological interventions for pain in patients with temporomandibular disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online October 6, 2010.
256. Hugger A, Schindler HJ, Türp JC, Hugger S. Medikamentöse Therapie bei Kiefergelenkschmerzen. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2013;107(4-5):302-308.
257. Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services SBU. Assessment of methods in health care – A handbook. 2017 [Available from: http://www.sbu.se/globalassets/eng_metodboken.pdf].
258. Wieckiewicz M, Boening K, Wiland P, Shiau YY, Paradowska-Stolarz A. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. *Journal of Headache and Pain*. 2015;16(1):1-12.
259. Desai MJ, Saini V, Saini S. Myofascial Pain Syndrome: A Treatment Review. *Pain and Therapy*. 2013;2(1):21-36.
260. Ogbureke E, servos T, DeRossi S, Adibi S. Non surgical Treatment modalities for Temporomandibular Disorders. *Tex Dent J*. 2017;134:476-483.
261. Monfort J, Carné X, Abarca B, et al. Experts Document About an Adequate Utilization of SYSADOAs in Controversial Clinical Situations. *Reumatologia Clinica*. Published online 2020.
262. Gabrielsson L, Mattsson S, Fowler CJ. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;82(4):932-942. doi:10.1111/bcp.13020

263. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(12):1579-1585. doi:10.1097/00007632-200006150-00019
264. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care and Research*. 2011;63(11):S240-52.
265. Packman B, Packman E, Doyle G, et al. Solubilized ibuprofen: Evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache*. 2000;40(7):561-567. doi:10.1046/j.1526-4610.2000.00087.x
266. Prior M, Cooper K, May L, Bowen D. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
267. Kubitzek F, Ziegler G, Gold MS, Liu JMH, Ionescu E. *Low-Dose Diclofenac Potassium in the Treatment of Episodic Tension-Type Headache*.
268. Steiner TJ, Lange R, Voelker & M. UKCHA Cephalalgia 0333-1024 Blackwell Science, 2002 22 Original Article Aspirin in episodic tension-type headache TJ Steiner. 2003;23:59-66.
269. Furtado RNV, Carazzato S, Farias CA, Chambalian TR, Masiero D. Síndrome miofascial: comparação entre o tratamento com infiltração de trigger points e medicação oral (ciclobenzaprina). *Acta fisiátrica*. Published online 2002:117-126.
270. Alencar F, Viana P, Zamperini C, Becker A. Patient Education and Self-Care for the Management of Jaw Pain upon Awakening: A Randomized Controlled Clinical Trial Comparing the Effectiveness of Adding Pharmacologic Treatment with Cyclobenzaprine or Tizanidine. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*. 2014;28(2):119-127.
271. Simons D, Travell JG, Simons L. *Travell & Simons's Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*. Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.
272. Nixdorf DR, John MT, Wall MM, Friction JR, Schiffman EL. Psychometric properties of the modified Symptom Severity Index (SSI). *Journal of Oral Rehabilitation*. 2010;37(1):11-20.
273. Friction JR. Musculoskeletal measures of orofacial pain. *Anesthesia Progress*. 1990;37(2-3):136-143.
274. Leite F, Atallah A, el Dib R, Grossmann E, Januzzi E. Cyclobenzaprine for the treatment of myofascial pain in temporomandibular disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(5).
275. Brandão R, Costa T, Fregni F, Pondé De Sena E. Pharmacological treatment of myofascial temporomandibular disorders: systematic review. *Med Biol*. 2012;11:249-254.

276. Friction J. Myofascial Pain: Mechanisms to Management. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2016;28(3):289-311.
277. Kaur H, Datta K. Prosthodontic management of temporomandibular disorders. *Journal of Indian Prosthodontist Society*. 2013;13(4):400-405.
278. Sturdivant J, Friction JR. Physical therapy for temporomandibular disorders and orofacial pain. *Curr Opin Dent*. 1991;1(4):485-496.
279. Malanga GA, Gwynn MW, Smith R, Miller D. Tizanidine Is Effective in the Treatment of Myofascial Pain Syndrome. *Myofascial Pain Syndrome Pain Physician*. 2002;5(4):422-432.
280. Manfredini D, Romagnoli M, Cantini E, Bosco M. Efficacy of tizanidine hydrochloride in the treatment of myofascial face pain. *Minerva Medica*. 2004;95(2):165-171. Accessed June 26, 2021. <https://europepmc.org/article/med/15272252>
281. Turturro MA, Frater CR, D'Amico FJ. Cyclobenzaprine with ibuprofen versus ibuprofen alone in acute myofascial strain: A randomized, double-blind clinical trial. *Annals of Emergency Medicine*. 2003;41(6):818-826.
282. Malanga GA, Ruoff GE, Weil AJ, Altman CA, Xie F, Borenstein DG. Cyclobenzaprine ER for muscle spasm associated with low back and neck pain: Two randomized, double-blind, placebo-controlled studies of identical design. *Current Medical Research and Opinion*. 2009;25(5):1179-1196.
283. Raldi FV, Nascimento RD, Sato FRL, Santos LM, Amorim JBO, de Moraes MB. Evaluation of the impact of preoperative use of dexamethasone and cyclobenzaprine in surgical extraction of lower third molars on trismus by electromyographic analysis. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019;23(4):395-405.
284. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurology*. 2011;11:37-37. doi:10.1186/1471-2377-11-37
285. Plesh O, Curtis D, Levine J, McCall Jr WD. Amitriptyline treatment of chronic pain in patients with temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2000;27(10):834-841.
286. Calderon P dos S, Tabaquim M de LM, de Oliveira LC, Camargo APA, Netto T de CR, Conti PCR. Effectiveness of cognitive-behavioral therapy and amitriptyline in patients with chronic temporomandibular disorders-a pilot study. *Brazilian Dental Journal*. 2011;22(5):415-421.
287. Haviv Y, Rettman A, Aframian D, Sharav Y, Benoliel R. Myofascial Pain: An Open Study on the Pharmacotherapeutic Response to Stepped Treatment with Tricyclic Antidepressants and Gabapentin. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*. 2015;29(2):144-151.
288. Alajbeg I, Brakus RB, Brakus I. Comparison of amitriptyline with stabilization splint and placebo in chronic TMD patients: A pilot study. *Acta Stomatologica Croatica*. 2018;52(2):114-122.

289. Cascos-Romero J, Vazquez-Delgado E, Vázquez-Rodríguez E, Gay-Escoda C. The use of tricyclic antidepressants in the treatment of temporomandibular joint disorders: Systematic review of the literature of the last 20 years. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2009;14:E3-7.
290. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Journal of the American Board of Family Practice*. 2004;17(1):59-67. doi:10.3122/jabfm.17.1.59
291. Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, et al. Psychological factors associated with development of TMD: The OPPERA prospective cohort study. *Journal of Pain*. 2013;14(12 SUPPL.):T75-T90. doi:10.1016/j.jpain.2013.06.009
292. Almoznino G, Zini A, Zakuto A, et al. Oral Health-Related Quality of Life in Patients with Temporomandibular Disorders. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*. 2015;29(3):231-241. doi:10.11607/ofph.1413
293. Sharav Y, Singer E, Schmidt E, Dionne RA, Dubner R. The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. *Pain*. 1987;31(2):199-209. doi:10.1016/0304-3959(87)90036-4
294. Mcquay HJ, Carroll D, Glynn CJ. Low dose amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Anaesthesia*. 1992;47:646-652.
295. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11).
296. Brown RS, Bottomley WK. The utilization and mechanism of action of tricyclic antidepressants in the treatment of chronic facial pain: A review of the literature. *Anesthesia Progress*. 1990;37(5):223-229.
297. McQUAY HJ, CARROLL D, GLYNN CJ. Dose-response for analgesic effect of amitriptyline in chronic pain. *Anaesthesia*. 1993;48(4):281-285. doi:10.1111/j.1365-2044.1993.tb06943.x
298. Bendtsen L, Jensen R. Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2000;20(6):603-610.
299. Sharav Y, Singer E, Schmidt E, Dionne RA, Dubner R. The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. *Pain*. 1987;31:199-209. <http://journals.lww.com/pain>
300. Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Clonazepam Open Clinical Treatment Trial for Myofascial Syndrome Associated Chronic Pain. *Pain Med*. 2000;1(4):332-339.
301. Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, et al. Combined occlusal and pharmacological therapy in the treatment of temporo-mandibular disorders. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2011;15(11):1296-1300.
302. Truelove E, Sommers E, LeResche L, Dworkin S, von Korff M. Clinical diagnostic criteria for TMD. New classification permits multiple diagnosis. *J Am Dent Assoc*. 1999;123(4):47-54.
303. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. 2007;30(2):213-218.

304. Singer E, Dds RD, Dionne RA. A Controlled Evaluation of Ibuprofen and Diazepam for Chronic Orofacial Muscle Pain. *J Orofac Pain*. 1997;1:139-146.
305. Harkins S, Linford J, Cohen J, Kramer T, Cueva L. Administration of clonazepam in the treatment of TMD and associated myofascial pain: a double-blind pilot study. *J of Craniomandibular Disorder*. 1991;5(3):179-186.
306. DeNucci DJ, Sobiski C, Dionne RA. Triazolam Improves Sleep but Fails to Alter Pain in TMD Patients. *Journal of Orofacial Pain*. 1998;12(2):116-123.
307. Jagger RG. Diazepam in the treatment of temporomandibular joint dysfunction syndrome— A double blind study. *Journal of Dentistry*. 1973;2(1):37-40. doi:10.1016/S0300-5712(73)80009-0
308. Harkins SJ, Linford J, Cohen J, Kramer T, Cueva L. Administration of clonazepam in the treatment of TMD and associated myofascial pain: a double-blind pilot study. *J Craniomandib Disord*. 1991;5 3:179-186.
309. Carlson CR, Reid KI, Curran SL, et al. Psychological and physiological parameters of masticatory muscle pain. *Pain*. 1998;76(3):297-307. <http://journals.lww.com/pain>
310. Collins SL, Moore RA, Mcquay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain*. 1997;72(1-2):95-97. <http://journals.lww.com/pain>
311. Friction JR, Schiffman EL. Reliability of a craniomandibular index. *J Dent Res*. 1986;65:1359-1364.
312. Friction JR, Schiffman. El. The craniomandibular index: validity. *J Prosthet Dent*. 1987;58(2):222-228.
313. Friction JR, Kroening R, Hathaway K. Physical evaluation: the need for standardized examination. In: Friction JR, Kroening R, Hathaway K, eds. *TMJ and Craniofacial Pain: Diagnosis and Management*. St. Louis, MO: Ishiyaku EuroAmerica Inc; 1988:46-52.
314. Martin WJMM, Forouzanfar T. The efficacy of anticonvulsants on orofacial pain: A systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2011;111(5):627-633.
315. de Vet HCW, de Bie RA, van der Heijden GJMG, Verhagen AP, Sijpkens P, Knipschild PG. Systematic reviews on the basis of methodological criteria. *Physiotherapy*. 1997;83(6):284-289.
316. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2013(11). doi:10.1002/14651858.CD010567.pub2
317. di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Clinica Terapeutica*. 2000;151(3):145-148.

318. Spira PJ, Beran RG. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: A randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003;61(12):1753-1759. doi:10.1212/01.WNL.0000100121.58594.11
319. Smith R v., Havens JR, Walsh SL. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction (Abingdon, England)*. 2016;111(7):1160-1174.

ANEXOS

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda en bases de datos.

BASES DE DATOS	FECHA DE BÚSQUEDA	ESTRATEGIA
<p>MEDLINE COCHRANE EMBASE EBSCO-CINAHL SCOPUS GOOGLE SCHOLAR ICTRP CLINICALTRIALS.GOV</p>	<p>Enero 2000 / 31 de enero de 2021</p>	<p>“temporo mandibular” or “temporo-mandibular” or “temporomandibular” or “cranio mandibular” or “orofacial pain” or “myofascial pain” or “facial pain” or “myofascial syndrome” AND (“drug therapy” or “pharmacological treatment” or “pharmacotherapy” or “pharmacotherapeutic agents” or “pharmacological management” or “drug efficacy”) AND (“analgesics” or “anti-inflammatory” or “anti-inflammatories” or “anti-inflammatory” or “anti-inflammation”) AND (“acetaminophen” or “paracetamol” or “ibuprofen” or “codeine*” or “morphine*” or “NSAID*” or “meloxicam” or “aspirin” or “diclofenac” or “indomethacin” or “ketoprofen” or “mesalamine” or “naproxen” or “piroxicam” or “salicylate” or “sulfasalazine” or “coxib” or “celecoxib” or “tramadol” or “painkiller” or “pain-killer”) AND (“SSRI” or “selective serotonin” or “anti-depress” or “antidepressant” or “anticonvulsant” or “anti-convulsant” or “capsaicin” or “amitriptyline” or “carbachol” or “carbamazepine” or “cimetidine” or “dimethyl sulfoxide” or “interleukin2” “anesthetic” or “baclofen” or “diazepam*” or “sertraline” or “bupropion” or “citalopram” or “fluoxetine” or “fluvoxamine*” or “paroxetine”) AND (“acetazolamide” or “carbamazepine” or “diazepam” or “phenobarbital” or “phenytoin” or “propofol” or “thiopental” or “valproic” or “valproate” or “vigabatrin” or “muscle-relax” or “cyclobenzaprine” or “tizanidine” or “orphenadrine citrate” or “baclofen” or “meprobamate” or “clonazepam*” or “lorazepam” or “paroxetine”)</p>

ANEXO 2. FORMULARIO DIGITAL DE ESTUDIOS ANALIZADOS A TEXTO COMPLETO

ID	Autor Año	Cita	Tipo	Objetivo
161	PLESH 2000	Plesh O, Curtis D, Levine J, McCall WD Jr. Amitriptyline treatment of chronic pain in patients with temporomandibular disorders. J Oral Rehabil. 2000 oct;27(10):834-41.	ECA	Evaluar la efectividad a largo plazo de la amitriptilina en dosis bajas en dos grupos de pacientes con TMD crónico.
199	FISHBAIN 2000	Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Clonazepam open clinical treatment trial for myofascial syndrome associated chronic pain. Pain Med. 2000;1(4):332-9.	ECA	Investigar si el efecto analgésico es causado por una reducción del dolor muscular o por una reducción general de la sensibilidad al dolor.
201	BENDTSEN 2000	Bendtsen L, Jensen R. Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. Cephalalgia. 2000;20(6):603-10.	ECA	Evaluar la eficacia y seguridad de dosis bajas de gabapentina en casos de cefalea crónica diaria.
202	FRAGOSO 2000	Fragoso YD, Carrazana EJ. Low doses of gabapentin may be helpful in the management of chronic daily headache. MedGenMed. 2000;2(3): E52.	ECA	Evaluar la eficacia y seguridad de dosis bajas de gabapentina en casos de cefalea crónica diaria.
203	MURROS 2000	Murros K, Kataja M, Hedman C, Havanka H, Säkö E, Färkkilä M, Peltola J, Keränen T. Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache. Headache. 2000;40(8):633-7.	ECA	Evaluar la eficacia y seguridad del tramadol en el tratamiento del dolor lumbar crónico.
210	SCHNITZER 2000	Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. J Rheumatol. 2000;27(3):772-8.	ECA	Evaluar la eficacia y tolerabilidad de la nimesulida, un antiinflamatorio selectivo de la ciclooxigenasa (COX) - 2 frente al ibuprofeno en pacientes con dolor lumbar lumbosacro agudo.
211	POHJOLAINEN 2000	Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. Spine (Phila Pa 1976). 2000 ;25(12):1579-85.	ECA	Evaluar la eficacia relativa de una nueva formulación solubilizada de ibuprofeno en comparación con las cápsulas de acetaminofeno.
204	PACKMAN 2000	Packman B, Packman E, Doyle G, Cooper S, Ashraf E, Koronkiewicz K, Jayawardena S. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset,	ECA	Evaluar la eficacia relativa de una nueva formulación solubilizada de ibuprofeno en comparación con las cápsulas de acetaminofeno.

		relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. <i>Headache</i> . 2000;40(7):561-7		
197	THIE	Thie N., Prasad N., Major P. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized double blind controlled 3-month clinical trial. <i>The Journal of Rheumatology</i> . 2001; 28 (6) 1347-1355.	ECA	Comparar el potencial de tratamiento del sulfato de glucosamina (GS) y el ibuprofeno en pacientes diagnosticados con osteoartritis (OA) de la articulación temporomandibular (ATM).
205	MARTÍNEZ-MARTIN 2001	Martínez-Martín P, Raffaelli E Jr, Titus F, Despuig J, Fragoso YD, Díez-Tejedor E, Liaño H, Leira R, Cornet ME, van Toor BS, Cámara J, Peil H, Vix JM, Ortiz P; Co-operative Study Group. Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. <i>Cephalalgia</i> . 2001;21(5):604-10.	ECA	Evaluar la eficacia y seguridad de dosis únicas orales de 0,5 y 1 g de metamizol frente a 1 g de ácido acetilsalicílico
216	YUASA 2001	Yuasa H, Kurita K; Treatment Group on Temporomandibular Disorders. Randomized clinical trial of primary treatment for temporomandibular joint disk displacement without reduction and without osseous changes: a combination of NSAIDs and mouth-opening exercise versus no treatment. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod</i> . 2001; 91(6):671-5.	ECA	Se desconoce la efectividad de los AINE y la fisioterapia para el desplazamiento del disco sin reducción. Este estudio comparó este método de tratamiento con controles sin tratamiento.
148	DIONNE 2001	Dionne RA, Berthold CW. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. <i>Crit Rev Oral Biol Med</i> . 2001;12(4):315-30.	RS	Recomendaciones sobre uso de TMD.
35	HERMAN 2002	Herman CR, Schiffman EL, Look JO, Rindal DB. The effectiveness of adding pharmacologic treatment with clonazepam or cyclobenzaprine to patient education and self-care for the treatment of jaw pain upon awakening: a randomized clinical	ECA	Comparar la efectividad relativa de clonazepam, ciclobenzaprina y un placebo para el tratamiento del dolor de mandíbula al despertar cuando se agrega al cuidado personal y la educación del paciente.

		trial. J Orofac Pain. 2002;16(1):64–70.		
139	FURTADO 2002	Furtado RNV, Carazzato S, Farias CA, Chamlian TR, Masiero D. Myofascial syndrome: comparison between infiltration of trigger points treatment and oral medication (cyclobenzaprine). Acta Fisiátrica 2002;9(3):117–26.	ECA	Comparar los efectos de la infiltración de puntos gatillo con xilocaína al 1% con el uso de ciclobenzaprina en el tratamiento a corto plazo del síndrome miofascial.
198	MALANGA	Malanga GA, Gwynn MW, Smith R, Miller D. Tizanidine is effective in the treatment of myofascial pain syndrome. Pain Physician. 2002;5(4):422-32.	ECA	Evaluar la eficacia y seguridad de la tizanidina, un agente adrenérgico alfa2 con efectos sobre la espasticidad y el dolor, en el tratamiento de MPS.
206	SINGH	Singh NN, Misra S. Sertraline in chronic tension-type headache. J Assoc Physicians India. 2002; 50:873-8.	ECA	Estudiar el efecto de la sertralina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina en la cefalea tensional crónica (CTTH) en un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo.
207	PRIOR 2002	Prior MJ, Cooper KM, May LG, Bowen DL. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cephalalgia. 2002;22(9):740-8.	ECA	Evaluar y comparar la eficacia y seguridad de dosis únicas de paracetamol 1000 mg y naproxeno 375 mg frente a placebo durante un período de seis horas en el tratamiento de la cefalea tensional.
138	SOMMER 2002	Sommer, C. Pharmakologische Behandlung orofazialer Schmerzen. Schmerz 2002; 16: 381–388.	RS	La farmacoterapia del dolor orofacial crónico no es satisfactoria. Aquí nos propusimos preparar una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorios (ECA) sobre farmacoterapia del dolor facial.
98	BORENSTEIN 2003	Borenstein DG, Korn S: Efficacy of a low-dose regimen of cyclobenzaprine hydrochloride in acute skeletal muscle spasm: Results of two placebocontrolled trials. Clin Ther 2003; 25:1056–73	ECA	Estos estudios fueron diseñados para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de la ciclobenzaprina 2.5, 5 y 10 mg TID en comparación con placebo en pacientes con espasmo musculoesquelético agudo.
127	TURTURRO 2003	Turturro MA, Frater CR, D'Amico FJ. Cyclobenzaprine with ibuprofen versus ibuprofen alone in acute myofascial strain: a randomized, double-blind clinical trial. Ann Emerg Med. 2003 Jun;41(6):818-26	ECA	Evaluación de los efectos analgésicos y secundarios de la adición de ciclobenzaprina al ibuprofeno en pacientes del servicio de urgencias con tensión miofascial aguda.
147	RIZZATTI-BARBOSA 2003	Rizzatti-Barbosa CM, Martinelli DA, Ambrosano GM, de Albergaria-Barbosa JR. Therapeutic response of benzodiazepine, orphenadrine	ECA	Compara el efecto de una asociación ordenada al azar de la terapia de férula oclusal (S), antiinflamatorios no esteroides con un fármaco relajante muscular (citrato de orfenadrina) (O)

		citrate and occlusal splint association in TMD pain. <i>Cranio</i> . 2003 Apr;21(2):116-20.		y un fármaco para aliviar la ansiedad (benzodiazepina) (B), con aliviar los síntomas musculares dolorosos de TMD.
162	RIZZATTI-BARBOSA 2003	Rizzatti-Barbosa CM, Nogueira MT, de Andrade ED, Ambrosano GM, de Barbosa JR. Clinical evaluation of amitriptyline for the control of chronic pain caused by temporomandibular joint disorders. <i>Cranio</i> . 2003 Jul;21(3):221-5.	ECA	Verificar la eficacia de los antidepresivos (amitriptilina) como soporte en el tratamiento del dolor crónico por TMD.
208	KUBITZEK 2003	Kubitzek F, Ziegler G, Gold MS, Liu JM, Ionescu E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. <i>Eur J Pain</i> . 2003;7(2):155-62.	ECA	Determinar si dosis únicas de diclofenaco-k 12,5 y 25 mg alivian eficazmente la ETH en adultos y compararla con ibuprofeno 400 mg.
209	STEINER 2003	Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. <i>Cephalalgia</i> . 2003;23(1):59-66.	ECA	Comparar para el alivio del dolor 2 h después de la ingestión, 1000 mg de aspirina con placebo y comparaciones de eficacia entre cada dosis de aspirina y paracetamol y placebo
25	VELASCO 2003	Velasco, Cleotilde, & Salazar de Plaza, Esmeralda. (2003). Tratamiento Farmacológico de los desórdenes Temporomandibulares. <i>Acta Odontológica Venezolana</i> , 41(2), 172-181	RS	Revisar la forma cómo se ha venido trabajando farmacológicamente al paciente con diferentes desórdenes temporomandibulares.
140	LIST T 2003	List T, Axelsson S, Leijon G. Pharmacologic interventions in the treatment of temporomandibular disorders, atypical facial pain, and burning mouth syndrome. A qualitative systematic review. <i>J Orofac Pain</i> . 2003 Fall;17(4):301-10.	RS	Evaluar el efecto analgésico y la seguridad de las intervenciones farmacológicas en el tratamiento de los TTM, incluida la artritis reumatoide, dolor facial atípico y síndrome de boca ardiente.
150	TA LE 2004	Ta LE, Dionne RA. Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen. <i>Pain</i> . 2004 Sep;111(1-2):13-21.	ECA	Comparar la eficacia y los efectos adversos de celecoxib, un inhibidor de la COX-2, con naproxeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, y placebo en el tratamiento de las ATM.
171	MANFREDINI 2004	Manfredini D, Romagnoli M, Cantini E, Bosco M. Efficacy of tizanidine hydrochloride in the treatment of myofascial face pain. <i>Minerva Med</i> . 2004 Apr;95(2):165-71.	ECA	Evaluar la utilidad del clorhidrato de tizanidina en el tratamiento del dolor miofascial de los músculos masticatorios.

173	DI RIENZO 2004	Di Rienzo Businco L, Di Rienzo Businco A, D'Emilia M, Lauriello M, Coen Tirelli G. Topical versus systemic diclofenac in the treatment of temporomandibular joint dysfunction symptoms. <i>Acta Otorhinolaryngol Ital.</i> 2004 Oct;24(5):279-83.	ECA	Comparar la eficacia de un AINE de aplicación tópica que favorece la absorción transcutánea, versus diclofenaco oral, en el tratamiento de los síntomas de la disfunción de la ATM.
82	FORSSELL 2004	Forssell H, Kalso E. Application of principles of evidence-based medicine to occlusal treatment for temporomandibular disorders: are there lessons to be learned? <i>J Orofac Pain</i> 2004;18(1): 9–22.	RS	Este artículo tiene como objetivo dilucidar y analizar la aplicación de EBM al tratamiento de TMD, utilizando los tratamientos más controvertidos (es decir, tratamientos oclusales) como ejemplo.
97	COHEN 2004	Cohen SP., Mullings R, Abdi S. The pharmacologic treatment of muscle pain. <i>Anesthesiology.</i> 2004; 101(2), 495-526	RS	Revisar las opciones de tratamiento farmacológico del dolor muscular miofascial
99	CHOU R 2004	Chou R, Kim P, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: A systematic review. <i>J Pain Symptom Manage</i> 2004;28:140–175.	RS	Esta revisión sistemática resume y evalúa la evidencia de la eficacia y seguridad comparativas de los relajantes del músculo esquelético para la espasticidad y las afecciones musculoesqueléticas.
176	KIMOS 2007	Kimos P, Biggs C, Mah J, Heo G, Rashid S, Thie NM, Major PW. Analgesic action of gabapentin on chronic pain in the masticatory muscles: a randomized controlled trial. <i>Pain.</i> 2007 ;127(1-2):151-60.	ECA	Evaluar la acción analgésica de la gabapentina sobre el dolor crónico en los músculos masticatorios.
152	MEJERSJÖ 2008	Mejersjö C, Wenneberg B. Diclofenac sodium and occlusal splint therapy in TMJ osteoarthritis: a randomized controlled trial. <i>J Oral Rehabil.</i> 2008 Oct;35(10):729-38.	ECA	Comparar el tratamiento con diclofenaco sódico (Voltaren 3 x 50 mg) con el tratamiento con férula oclusal en pacientes con un diagnóstico de osteoartritis (OA) de la ATM.
56	DE BOEVER JA 2008	De Boever JA, Nilner M, Orthlieb JD, Steenks MH. Recommendations by the EACD for examination, diagnosis, and management of patients with temporomandibular disorders and orofacial pain by the general dental practitioner. <i>J Orofac Pain.</i> 2008;22:268–278.	RS	El propósito no era presentar una revisión exhaustiva y crítica de la gran cantidad de literatura disponible, sino resumir el enfoque clínico generalmente aceptado en la actualidad.
88	HERSH 2008	Hersh Elliot V, Balasubramaniam, Pinto Andres. Pharmacologic Management of Temporomandibular Disorders.	RS	Este artículo está dedicado a los agentes farmacológicos que se han utilizado en el tratamiento de TMD con un énfasis especial en ensayos

		Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. 2008 Jun; 20(2):197-210		clínicos que respaldan o refutan su eficacia.
91	MALANGA 2009	Malanga GA, Ruoff GE, Weil AJ, Altman CA, Xie F, Borenstein DG. Cyclobenzaprine ER for muscle spasm associated with low back and neck pain: Two randomized, doubleblind, placebocontrolled studies of identical design. <i>Curr Med Res Opin</i> 2009;25:1179–1196.	ECA	Evaluar la eficacia y la tolerabilidad de las cápsulas de 15 y 30 mg de liberación prolongada de ciclobenzaprina (CER) una vez al día en pacientes con espasmo muscular asociado con afecciones musculoesqueléticas agudas y dolorosas.
32	LEITE FM 2009	Leite FMG, Atallah ÁN, El Dib R, Grossmann E, Januzzi E, Andriolo RB, da Silva EMK. Cyclobenzaprine for the treatment of myofascial pain in adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2009, Issue 3. Art. No.: CD006830.	RS	Evaluar la eficacia y seguridad de la ciclobenzaprina en el tratamiento de MP.
96	CIMOLAI N 2009	Cimolai N. Cyclobenzaprine: A new look at an old pharmacological agent. <i>Expert Review of Clinical Pharmacology</i> . 2009; 2(3): 255-263	RS	Actualizar el uso , la eficacia y seguridad de la ciclobenzaprina en el tratamiento de espasmos musculares
107	WEIL 2009	Weil AJ. Cyclobenzaprine extended release for acute low back and neck pain. <i>Therapy</i> . 2009;6(6):871-881.	RS	Estudio de ciclobenzaprina para dolor de espalda y cuello.
160	CASCOS-ROMERO 2009	Cascos-Romero J, Vázquez-Delgado E, Vázquez-Rodríguez E, Gay-Escoda C. The use of tricyclic antidepressants in the treatment of temporomandibular joint disorders: systematic review of the literature of the last 20 years. <i>Med Oral Patol Oral Cir Bucal</i> . 2009 Jan 1;14(1):E3-7.	RS	Uso de ATC para el tratamiento de los TTM en los últimos 20 años, considerando su nivel de evidencia científica según los principios de la odontología basada en la evidencia.
95	CAIRNS 2010	Cairns B.E. Pathophysiology of TMD pain - basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. <i>Journal of Oral Rehabilitation</i> , June 2010; 37(6): 391-410	RS	Fisiopatología del dolor relacionado con los trastornos temporomandibulares (TMD) y su tratamiento con analgésicos.
100	MUJAKPERUO 2010	Mujakperuo HR, Watson M, Morrison R, Macfarlane TV. Pharmacological interventions for pain in patients with temporomandibular disorders. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2010 Oct 6;(10):CD004715.	RS	Evaluar la efectividad de las intervenciones farmacológicas tanto solas como en combinación con la terapia no farmacológica para aliviar el dolor en pacientes con TMD crónica.

157	LIST T 2010	List T, Axelsson S. Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses. J Oral Rehabil. 2010 May;37(6):430-51.	RS	Sintetiza la evidencia reciente y evalúa la calidad metodológica de las RS publicadas en el manejo de los trastornos temporomandibulares (TTM).
118	INCHINGOLO 2011	Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo AM, Tarullo A, Inchingolo AD, Dipalma G, Podo Brunetti S, Tarullo A, Cagiano R. Combined occlusal and pharmacological therapy in the treatment of temporomandibular disorders. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Nov;15(11):1296-300.	ECA	Evaluar la efectividad de un protocolo científico elaborado para aliviar el dolor en los TMD utilizando una férula Michigan junto con una terapia farmacológica en comparación con la terapia oclusal tradicional con férula Michigan sola
163	CALDERON 2011	Calderon Pdos S, Tabaquim Mde L, Oliveira LC, Camargo AP, Ramos Netto T, Conti PC. Effectiveness of cognitive-behavioral therapy and amitriptyline in patients with chronic temporomandibular disorders: a pilot study. Braz Dent J. 2011;22(5):415-21.	ECA	Evaluar la efectividad de la terapia cognitivo-conductual (TCC) y el uso de amitriptilina, un antidepresivo tricíclico, en pacientes con trastornos temporomandibulares crónicos
165	PRAMOD 2011	Pramod GV, Shambulingappa P, Shashikanth MC, Lele S. Analgesic efficacy of diazepam and placebo in patients with temporomandibular disorders: a double blind randomized clinical trial. Indian J Dent Res. 2011; 22(3):404-9.	ECA	Evaluar y comparar la eficacia analgésica del placebo y el diazepam en pacientes con trastorno temporomandibular.
47	MANFREDINI 2011	Manfredini, Daniele, Marco Brady Bucci, Francesca Montagna and Luca Guarda-Nardini. "Temporomandibular disorders assessment: medicolegal considerations in the evidence-based era." Journal of oral Rehabilitation 38 2 (2011): 101-19 .	RS	El conocimiento basado en la evidencia en el campo del diagnóstico y tratamiento de TMD se resumió en este artículo con el objetivo de proporcionar sugerencias útiles para un enfoque legal médico para TMD.
190	GORDON 2011	https://www.researchgate.net/publication/266013563_Evidence_for_Drug_Treatments_for_Pain_Related_to_Temporomandibular_Joint_Disorders .	RS	Este artículo proporciona una síntesis de la evidencia clínica para el manejo farmacológico no invasivo de TMD desde el momento de esa conferencia de los NIH.
215	MARTIN 2011	Martin WJ, Forouzanfar T. The efficacy of anticonvulsants on orofacial pain: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011 May;111(5):627-33.	RS	Determinar las terapias apropiadas, se realizó una revisión sistemática de los ensayos controlados aleatorios existentes.

132	ALPASLAN 2012	Alpaslan C, Kahraman SA, Durmuslar C, Cula S. Comparative efficacy of four muscle relaxants on signs and symptoms of the myofascial pain syndrome associated with temporomandibular disorders: a randomized clinical trial. Journal of musculoskeletal pain, 2012, 20(4), 310-316	ECA	Comparar la eficacia de cuatro tipos diferentes de relajantes musculares sobre los síntomas del dolor miofascial y para evaluar si los agentes con acción ansiolítica proporcionan un mejor alivio de los síntomas.
217	MARINI 2012	Marini I, Bartolucci ML, Bortolotti F, Gatto MR, Bonetti GA. Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. J Orofac Pain. 2012 Spring;26(2):99-104	ECA	Comparar el efecto de la palmitoiletanolamida (PEA) frente al ibuprofeno para el alivio del dolor en la artrosis o artralgia de la articulación temporomandibular (ATM)
187	BRANDAO 2012	Brandão Filho, Rivail & Ramacciotti, Tiago & Fregni, Felipe & De Sena, Eduardo. Tratamento farmacológico da desordem temporomandibular muscular: uma revisão sistemática. Revista de Ciências Médicas e Biológicas. 2012 ,11. 249-254.	RS	Esta revisión sistemática evaluó la eficacia de los tratamientos farmacológicos en pacientes con trastorno temporomandibular de tipo muscular (TTM).
182	HAGHIGHAT 2013	Haghighat A, Behnia A, Kaviani N, Khorami B. Evaluation of Glucosamine sulfate and Ibuprofen effects in patients with temporomandibular joint osteoarthritis symptom. J Res Pharm Pract. 2013 Jan;2(1):34-9.	ECA	Comparar la eficacia y seguridad de AINE (Ibuprofeno) y sulfato de glucosamina en el tratamiento de pacientes que padecen trastornos de la ATM.
218	DE CARLI 2013	de Carli ML, Guerra MB, Nunes TB, di Matteo RC, de Luca CE, Aranha AC, Bolzan MC, Witzel AL. Piroxicam and laser phototherapy in the treatment of TMJ arthralgia: a double-blind randomised controlled trial. J Oral Rehabil. 2013 Mar;40(3):171-8.	ECA	Evaluar la eficacia del piroxicam asociado con la terapia con láser de bajo nivel en comparación con terapias únicas en 32 pacientes que presentaban artralgia de la articulación temporomandibular en un diseño de investigación aleatorio y doble ciego.
137	DESAI MJ 2013	Desai MJ, Saini V, Saini S. Síndrome de dolor miofascial: una revisión del tratamiento. Pain Ther. 2013; 2 (1): 21-36	RS	Examinar la variedad de tratamientos para MPS. Específicamente, se revisan las bases de la evidencia del tratamiento farmacológico y la terapia no invasiva.
151	HUGGER 2013	Hugger A, Schindler HJ, Türp JC, Hugger S. Medikamentöse Therapie bei Kiefergelenkschmerzen	RS	El objetivo de esta revisión sistemática fue presentar y evaluar la evidencia científica actual de las

		[Pharmacological therapy of temporomandibular joint pain]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2013;107(4-5):302-8.		medidas medicinales para el tratamiento de la artralgia de la ATM.
90	ALENCAR 2014	Alencar FG Jr, Viana PG, Zamperini C, Becker A. Patient education and self-care for the management of jaw pain upon awakening: a randomized controlled clinical trial comparing the effectiveness of adding pharmacologic treatment with cyclobenzaprine or tizanidine. J Oral Facial Pain Headache 2014; 28 (2): 119-27.	ECA	Comparar la efectividad de agregar ciclobenzaprina, tizanidina o placebo a la educación del paciente y un programa de manejo de autocuidado para pacientes con dolor miofascial, específicamente con dolor en la mandíbula al despertar.
93	BAL KUCUK B 2014	Bal Kucuk B, Tolunay Kaya S, Karagoz Motro P, Oral K. Pharmacotherapeutic agents used in temporomandibular disorders. Oral Dis. 2014 Nov;20(8):740-3.	RS	El objetivo de la presente revisión es presentar una visión general de los analgésicos primarios y miorrelajantes utilizados en los trastornos temporomandibulares.
94	BORG-STEIN J 2014	Borg-Stein J., Iaccarino M.A. Myofascial pain syndrome treatments. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America Volume.2014; 25(2): 357-374	RS	Esta revisión explora las diversas opciones de tratamiento para MPS, incluidas las terapias que se dirigen a puntos gatillo miofasciales y síntomas secundarios comunes.
120	ROMERO-REYES M 2014	Romero-Reyes M, Uyanik JM. Orofacial pain management: current perspectives. J Pain Res. 2014 Feb 21;7:99-115.	RS	Revisar las perspectivas actuales del tratamiento del dolor orofacial.
131	KURITA 2015	Kurita Varoli F, Sucena Pita M, Sato S, Issa JP, do Nascimento C, Pedrazzi V. Analgesia evaluation of 2 nsaid drugs as adjuvant in management of chronic temporomandibular disorders. Scientific World Journal. 2015: 359152.	ECA	Cuantificar la analgesia en músculos masticatorios y ATM después de la terapia con férula oclusal asociada a la administración adyuvante de fármacos AINE aislados o asociados con otros agentes terapéuticos
177	HAVIV 2015	Haviv Y, Rettman A, Aframian D, Sharav Y, Benoliel R. Myofascial pain: an open study on the pharmacotherapeutic response to stepped treatment with tricyclic antidepressants and gabapentin. J Oral Facial Pain Headache. 2015 29(2):144-51	ECA	Evaluar, en un ensayo abierto, la eficacia farmacoterapéutica de los antidepresivos tricíclicos (ATC) y la gabapentina en pacientes con dolor miofascial persistente e identificar las características del paciente y del dolor que pueden predecir el resultado del tratamiento.
111	GAUER 2015	Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. Am Fam Physician. 2015 Mar 15;91(6):378-86.	RS	Revisar las perspectivas actuales del diagnóstico y tratamiento de TTM.

112	WIECKIEWICZ 2015	Wieckiewicz M, Boening K, Wiland P, Shiau YY, Paradowska-Stolarz A. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. J Headache Pain. 2015; 16:106.	RS	El objetivo del artículo es presentar los conceptos del manejo clínico del dolor de los TTM.
114	GHURYE S 2015	Ghurye S, McMillan R. Pain-Related Temporomandibular Disorder - Current Perspectives and Evidence-Based Management. Dent Update. 2015 Jul-Aug;42(6):533-6.	RS	Los odontólogos deben mantenerse al día con la evidencia científica reciente y las recomendaciones relacionadas con el diagnóstico y el manejo de TMD.
188	WÄNMAN 2015	Anders Wänman, Malin Ernberg and Thomas List. Guidelines in the management of orofacial pain/TMD. Nor Tannlegefören Tid. 2015; 125: 104–12	RS	El objetivo fue establecer pautas en el tratamiento del dolor orofacial y TMD para médicos generales y especialistas
189	ADIBI 2015	Adibi, Ogbureke, Servos, De Rossi. Non-Surgical Treatment Modalities for Temporomandibular Disorders. Texas Dental Journal. 2015; 134 (8): 476-486	RS	Publicaciones basadas en la evidencia relacionadas con las modalidades de tratamiento no quirúrgico para los pacientes que sufren de TMD.
103	DYM H 2016	Dym H., Bowler D., Zeidan J. Pharmacologic Treatment for Temporomandibular Disorders (Review). Dental Clinics of North America. 2016; 60(2): 367-379	RS	Medicamentos de uso común y también analiza las técnicas y los medicamentos utilizados para realizar inyecciones intramusculares e intraarticulares para tratar los TTM.
106	NIDAL G 2016	Nidal G. Concepts of TMD Etiology : Effects on Diagnosis and Treatment. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS). 2016; 15(6): 25-42	RS	Revisar la anatomía básica, función y alteraciones de la articulación temporomandibular, su diagnóstico, diagnóstico diferencial y manejo clínico.
142	FRICTON J. 2016	Fricton J. Myofascial Pain Mechanisms to Management. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2016; 28 (3): 289-311.	RS	Comprender la causa, el diagnóstico y el manejo de las condiciones de mialgia ayudará a prevenir el impacto del dolor crónico
34	HÄGGMAN-HENRIKSON 2017	Häggman-Henrikson B, Alstergren P, Davidson T, et al. Pharmacological treatment of orofacial pain: health technology assessment including a systematic review with network meta-analysis. J Oral Rehabil.2017;44(10):800–826.	RS	Esta evaluación de tecnología de la salud evaluó la eficacia del tratamiento farmacológico en pacientes con dolor orofacial.
102	OUANOUNOU 2017	Ouanounou A., Goldberg M., Haas D.A. Pharmacotherapy in Temporomandibular Disorders: A Review. J Can Dent Assoc. 2017; 83:h7.	RS	En este documento, discutimos estos agentes y las posibles reacciones adversas a medicamentos e interacciones asociadas con su uso.

113	LIST T 2017	List T, Jensen RH. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. Cephalalgia. 2017 Jun;37(7):692-704.	RS	Revisión de conceptos sobre diagnóstico y tratamiento en TTM.
126	ALAJBEG 2018	Alajbeg IZ, Boric Brakus R, Brakus I. Comparison of amitriptyline with stabilization splint and placebo in chronic TMD patients: a pilot study. Acta Stomatol Croat. 2018 Jun;52(2):114-122.	ECA	Evaluar la eficacia de la amitriptilina en el tratamiento de pacientes con TMD crónico y comparar los resultados del tratamiento con una férula de estabilización.
33	GIL-MARTÍNEZ 2018	Gil-Martínez A, Paris-Alemany A, López-de-Uralde-Villanueva I, LA Touche R. Management of pain in patients with temporomandibular disorder (TMD): challenges and solutions. J Pain Res. 2018; 11 :571-587.	RS	Evaluar la evidencia reciente, identificar desafíos y proponer soluciones desde un punto de vista clínico para pacientes con dolor craneofacial y TMD.
101	HEIR G. M. 2018	Heir G.M. The Efficacy of Pharmacologic Treatment of Temporomandibular Disorder. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. 2018; 30(3): 279-285	RS	Revisión de los mecanismos del dolor, identifica objetivos farmacológicos y discute la eficacia de la farmacoterapia utilizada para el dolor asociado con TMD y trastornos del dolor orofacial.
108	FISCHOFF D 2018	Fischhoff D, Spivakovsky S. Are pharmacological treatments for oro-facial pain effective? Evid Based Dent. 2018 Mar 23;19(1):28-29.	RS	Respuesta crítica a RS de Häggman-Henrikson
119	BRETT K 2018	Brett K, Wells C, Sinclair A, Tenenbaum H, Freeman B, Spry C. Interventions for Temporomandibular Joint Disorder: An Overview of Systematic Reviews [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Sep 28.	RS	Se realizó una descripción general y una evaluación crítica de las revisiones sistemáticas (RS) relevantes para la efectividad clínica de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para el TTM.
144	FERNANDES G 2018	Fernandes G, Gonçalves DAG, Conti P. Musculoskeletal Disorders. Dent Clin North Am. 2018 Oct;62(4):553-564.	RS	Revisión sobre diagnóstico y múltiples tratamientos en TTM:
130	DALEWSKI 2019	Dalewski B, Kamińska A, Szydłowski M, Kozak M, Sobolewska E. Comparison of Early Effectiveness of Three Different Intervention Methods in Patients with Chronic Orofacial Pain: A Randomized, Controlled Clinical Trial. Pain Res Manag. 2019 Mar 11;2019:7954291.	ECA	Comparar la efectividad temprana de los métodos de intervención de rutina en pacientes con dolor miofascial (MP) después de 3 semanas de aviso. Tratamiento con fármacos AINE, aparato oclusal con punción seca) y tratamiento con aparato oclusal.

121	FENG J 2019	Feng J, Luo M, Ma J, Tian Y, Han X, Bai D. The treatment modalities of masticatory muscle pain a network meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2019 Nov;98(46):e17934	RS	RS con metaanálisis sobre diferentes tipos de tratamiento para TTM.
128	RALDI 2019	Raldi FV, Nascimento RD, Sato FRL, Santos LM, Amorim JBO, de Moraes MB. Evaluation of the impact of preoperative use of dexamethasone and cyclobenzaprine in surgical extraction of lower third molars on trismus by electromyographic analysis. <i>Oral Maxillofac Surg</i> . 2019 Dec;23(4):395-405.	ECA	Evaluar la influencia de la ciclobenzaprina y la dexametasona en la actividad eléctrica de los músculos masticatorios en pacientes sometidos a cirugía del tercer molar inferior.
89	DEAN 2020	David Dean. The first medications in my TMD toolbox. <i>CRANIO®</i> 2020; 38:1, 1-4.	RS	Medicamentos útiles y selección óptima de medicamentos en TMD.
181	KULKARNI 2020	Kulkarni S, Thambar S, Arora H. Evaluating the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drug(s) for relief of pain associated with temporomandibular joint disorders: A systematic review. <i>Clin Exp Dent Res</i> . 2020 Feb;6(1):134-146.	RS	El objetivo de esta revisión sistemática fue recopilar las pruebas más recientes para evaluar la efectividad de los AINE en pacientes con TM para aliviar el dolor.
184	KAPOS 2020	Kapos, F.P., Exposto, F.G., Oyarzo, J.F., Durham, J. Temporomandibular disorders: a review of current concepts in an etiology, diagnosis, and management. <i>Oral Surgery</i> , 2020. 13 (4), pp. 321-334.	RS	El objetivo es presentar una descripción general de los desarrollos más recientes en etiología, fisiopatología, diagnóstico y administración de TMD.
183	WU M 2021	Wu M, Cai J, Yu Y, Hu S, Wang Y, Wu M. Therapeutic Agents for the Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: Progress and Perspective <i>Front Pharmacol</i> . 29 de enero de 2021; 11: 596099.	RS	Agentes terapéuticos de uso común en el manejo de TMD, así como nuevas moléculas bioactivas en etapa preclínica y ensayos clínicos. Análisis de terapia emergentes.

ANEXO 3. ECAS EXCLUIDOS

Nº	CITA	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
1	Plesh O, Curtis D, Levine J, McCall WD Jr. Amitriptyline treatment of chronic pain in patients with temporomandibular disorders. J Oral Rehabil. 2000 oct;27(10):834-41.	Estudio piloto ATC sin grupo control TTM
2	Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Clonazepam open clinical treatment trial for myofascial syndrome associated chronic pain. Pain Med. 2000;1(4):332-9.	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico
3	Bendtsen L, Jensen R. Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. Cephalalgia. 2000;20(6):603-10.	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico
4	Fragoso YD, Carrazana EJ. Low doses of gabapentin may be helpful in the management of chronic daily headache. MedGenMed. 2000;2(3): E52.	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico
5	Murros K, Kataja M, Hedman C, Havanka H, Säkö E, Färkkilä M, Peltola J, Keränen T. Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache. Headache. 2000;40(8):633-7.	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico
6	Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. J Rheumatol. 2000;27(3):772-8.	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico
7	Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. Spine (Phila Pa 1976). 2000 ;25(12):1579-85.	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico
8	Packman B, Packman E, Doyle G, Cooper S, Ashraf E, Koronkiewicz K, Jayawardena S. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. Headache. 2000;40(7):561-7.	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico
9	Martínez-Martín P, Raffaelli E Jr., Titus F, Despuig J, Fragoso YD, Díez-Tejedor E, Liaño H, Leira R, Cornet ME, van Toor BS, Cámara J, Peil H, Vix JM, Ortiz P; Co-operative Study Group. Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico

	tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. Cephalalgia. 2001;21(5):604-10.	
10	Malanga GA, Gwynn MW, Smith R, Miller D. Tizanidine is effective in the treatment of myofascial pain syndrome. Pain Physician. 2002;5(4):422-32.	Estudio piloto R. MUSC sin grupo control TTM
11	Singh NN, Misra S. Sertraline in chronic tension-type headache. J Assoc Physicians India. 2002; 50:873-8.	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico
12	Prior MJ, Cooper KM, May LG, Bowen DL. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cephalalgia. 2002;22(9):740-8.	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico
13	Borenstein DG, Korn S: Efficacy of a low-dose regimen of cyclobenzaprine hydrochloride in acute skeletal muscle spasm: Results of two placebocontrolled trials. Clin Ther 2003; 25:1056–73	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico
14	Turturro MA, Frater CR, D'Amico FJ. Cyclobenzaprine with ibuprofen versus ibuprofen alone in acute myofascial strain: a randomized, double-blind clinical trial. Ann Emerg Med. 2003 jun;41(6):818-26.	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico
15	Rizzatti-Barbosa CM, Martinelli DA, Ambrosano GM, de Albergaria-Barbosa JR. Therapeutic response of benzodiazepine, orphenadrine citrate and occlusal splint association in TMD pain. Cranio. 2003 Apr;21(2):116-20.	Estudio piloto BZD/R.MUSC sin grupo control TTM
16	Kubitzeck F, Ziegler G, Gold MS, Liu JM, Ionescu E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. Eur J Pain. 2003;7(2):155-62.	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico
17	Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. Cephalalgia. 2003;23(1):59-66.	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico
18	Manfredini D, Romagnoli M, Cantini E, Bosco M. Efficacy of tizanidine hydrochloride in the treatment of myofascial face pain. Minerva Med. 2004 Apr;95(2):165-71.	Estudio piloto R. MUSC sin grupo control TTM
19	Malanga GA, Ruoff GE, Weil AJ, Altman CA, Xie F, Borenstein DG. Cyclobenzaprine ER for muscle spasm associated with low back and neck pain: Two randomized, doubleblind, placebocontrolled studies of identical design. Curr Med Res Opin 2009; 25:1179–1196.	ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico

- | | | |
|-----------|---|---|
| 20 | <p>Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo AM, Tarullo A, Inchingolo AD, Dipalma G, Podo Brunetti S, Tarullo A, Cagiano R. Combined occlusal and pharmacological therapy in the treatment of temporo-mandibular disorders. Eur Rev. Med Pharmacol Sci. 2011 Nov;15(11):1296-300.</p> | <p>Estudio piloto R. MUSC/BZD sin grupo control TMD</p> |
| 21 | <p>Haviv Y, Rettman A, Aframian D, Sharav Y, Benoliel R. Myofascial pain: an open study on the pharmacotherapeutic response to stepped treatment with tricyclic antidepressants and gabapentin. J Oral Facial Pain Headache. 2015 Spring;29(2):144-51.</p> | <p>Ensayo clínico abierto GABAPETINA TTM</p> |
| 22 | <p>Raldi FV, Nascimento RD, Sato FRL, Santos LM, Amorim JBO, de Moraes MB. Evaluation of the impact of preoperative use of dexamethasone and cyclobenzaprine in surgical extraction of lower third molars on trismus by electromyographic analysis. Oral Maxillofac Surg. 2019 Dec;23(4):395-405.</p> | <p>ECA tratamiento farmacológico otro diagnóstico</p> |

ANEXO 4. RS EXCLUIDOS

Nº	CITA	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
1	Dionne RA, Berthold CW. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. Crit Rev Oral Biol Med. 2001;12(4):315-30.	Opinión experto. Investigación teórica
2	Velasco, Cleotilde, & Salazar de Plaza ² , Esmeralda. (2003). Tratamiento Farmacológico de los desórdenes Temporomandibulares. Acta Odontológica Venezolana, 41(2), 172-181	Opinión experto. Investigación teórica. Síntesis narrativa apoyada con búsqueda bibliográfica no sistemática.
3	Forssell H, Kalso E. Application of principles of evidence-based medicine to occlusal treatment for temporomandibular disorders: are there lessons to be learned? J Orofac Pain 2004;18(1): 9–22.	Opinión experto. Investigación teórica. Otro tratamiento.
4	Cohen SP., Mullings R, Abdi S. The pharmacologic treatment of muscle pain. Anesthesiology. 2004; 101(2), 495-526	Opinión experto. Investigación teórica. Autor señala: Esta revisión no es cuantitativa (combinación estadística) ni cualitativa (síntesis de la mejor evidencia).
5	Chou R, Kim P, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: A systematic review. J Pain Symptom Manage 2004;28:140–175.	RS otro diagnóstico.
6	De Boever JA, Nilner M, Orthlieb JD, Steenks MH. Recommendations by the EACD for examination, diagnosis, and management of patients with temporomandibular disorders and orofacial pain by the general dental practitioner. J Orofac Pain. 2008;22:268–278.	Opinión experto. Investigación teórica
7	Hersh Elliot V, Balasubramaniam, Pinto Andres. Pharmacologic Management of Temporomandibular Disorders. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. 2008 Jun; 20(2):197-210	Opinión experto. Investigación teórica.
8	Cimolai N. Cyclobenzaprine: A new look at an old pharmacological agent. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2009; 2(3): 255-263	Opinión experto. Investigación teórica.
9	Weil AJ. Cyclobenzaprine extended release for acute low back and neck pain. Therapy. 2009;6(6):871-881.	Opinión experto. Investigación teórica. Otro diagnóstico.

10	Cairns B.E. Pathophysiology of TMD pain - basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. Journal of Oral Rehabilitation, June 2010; 37(6): 391-410	Opinión experto. Investigación teórica.
11	Manfredini, Daniele, Marco Brady Bucci, Francesca Montagna and Luca Guarda-Nardini. "Temporomandibular disorders assessment: medicolegal considerations in the evidence-based era." Journal of oral Rehabilitation 38 2 (2011): 101-19 .	Opinión experto. Investigación teórica.
12	https://www.researchgate.net/publication/266013563 Evidence for Drug Treatments for Pain Related to Temporomandibular Joint Disorders.	Opinión experto. Investigación teórica.
13	Bal Kucuk B, Tolunay Kaya S, Karagoz Motro P, Oral K. Pharmacotherapeutic agents used in temporomandibular disorders. Oral Dis. 2014 Nov;20(8):740-3.	Opinión experto. Investigación teórica. Síntesis narrativa apoyada con búsqueda bibliográfica no sistemática.
14	Borg-Stein J., Iaccarino M.A. Myofascial pain syndrome treatments. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America Volume.2014; 25(2): 357-374	Opinión experto. Investigación teórica.
15	Romero-Reyes M, Uyanik JM. Orofacial pain management: current perspectives. J Pain Res. 2014 Feb 21;7:99-115.	Opinión experto. Investigación teórica.
16	Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. Am Fam Physician. 2015 Mar 15;91(6):378-86. PMID: 25822556.	Opinión experto. Investigación teórica.
17	Wieckiewicz M, Boening K, Wiland P, Shiao YY, Paradowska-Stolarz A. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. J Headache Pain. 2015;16:106	Opinión experto. Investigación teórica. Otros tratamientos.
18	Ghurye S, McMillan R. Pain-Related Temporomandibular Disorder - Current Perspectives and Evidence-Based Management. Dent Update. 2015 Jul-Aug;42(6):533-6, 539-42, 545-6.	Opinión experto. Investigación teórica.
19	Anders Wänman, Malin Ernberg and Thomas List. Guidelines in the management of orofacial pain/TMD. Nor Tannlegeforen Tid. 2015; 125: 104–12	Opinión experto. Investigación teórica.
20	Dym H., Bowler D., Zeidan J. Pharmacologic Treatment for Temporomandibular Disorders (Review). Dental Clinics of North America. 2016; 60(2): 367-379	Opinión experto. Investigación teórica.

21	Nidal G. Concepts of TMD Etiology : Effects on Diagnosis and Treatment. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS). 2016; 15(6): 25-42	Opinión experto. Investigación teórica.
22	Fricton J. Myofascial Pain Mechanisms to Management. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2016; 28 (3): 289-311.	Opinión experto. Investigación teórica.
23	Ouanounou A., Goldberg M., Haas D.A. Pharmacotherapy in Temporomandibular Disorders: A Review. J Can Dent Assoc. 2017; 83:h7.	Opinión experto. Investigación teórica.
24	List T, Jensen RH. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. Cephalalgia. 2017 Jun;37(7):692-704.	Opinión experto. Investigación teórica.
25	Gil-Martínez A, Paris-Aleman A, López-de-Uralde-Villanueva I, LA Touche R. Management of pain in patients with temporomandibular disorder (TMD): challenges and solutions. J Pain Res. 2018; 11 :571-587.	Opinión experto. Investigación teórica. Síntesis narrativa apoyada con búsqueda bibliográfica no sistemática.
26	Heir G.M. The Efficacy of Pharmacologic Treatment of Temporomandibular Disorder. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. 2018; 30(3): 279-285	Opinión experto. Investigación teórica.
27	Fischhoff D, Spivakovsky S. Are pharmacological treatments for oro-facial pain effective? Evid Based Dent. 2018 Mar 23;19(1):28-29.	Opinión experto. Investigación teórica.
28	Fernandes G, Gonçalves DAG, Conti P. Musculoskeletal Disorders. Dent Clin North Am. 2018 Oct;62(4):553-564.	Opinión experto. Investigación teórica. Síntesis narrativa apoyada con búsqueda bibliográfica no sistemática.
29	Feng J, Luo M, Ma J, Tian Y, Han X, Bai D. The treatment modalities of masticatory muscle pain a network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 Nov;98(46):e17934	RS otros tipos de tratamientos.
30	David Dean. The first medications in my TMD toolbox. CRANIO® 2020; 38:1, 1-4.	Opinión experto. Investigación teórica.
31	Kapos, F.P., Exposto, F.G., Oyarzo, J.F., Durham, J. Temporomandibular disorders: a review of current concepts in etiology, diagnosis, and management. Oral Surgery, 2020. 13 (4), pp. 321-334.	Opinión experto. Investigación teórica.
32	Wu M, Cai J, Yu Y, Hu S, Wang Y, Wu M. Therapeutic Agents for the Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: Progress and Perspective Front Pharmacol. 29 de enero de 2021; 11: 596099.	Opinión experto. Investigación teórica.

ANEXO 5. COMPARACIÓN RS CON Y SIN METAANÁLISIS EN PRISMA 2020 Y PRISMA 2009

<i>Revisiones sistemáticas PRISMA 2020</i>		RS sin metaanálisis	RS con metaanálisis
1	Título: Identificar como RS.	0	1
2	Resumen: Resumen estructurado.	1	1
Introducción			
3	Justificación: conocimiento existente.	1	1
4	Objetivos y/o preguntas: Explícitos.	1	1
Metodología			
5	Criterios de elegibilidad: inclusión y exclusión.	1	1
6	Fuentes de información: bases y fecha.	1	1
7	Estrategia de Búsqueda.	0	1
8	Proceso de Selección de los estudios.	0	1
9	Proceso de extracción de datos.	0	1
10a	Lista de datos: Enumere y defina los desenlaces	0	1
10b	Lista de datos: Defina todas las demás variables.	0	1
11	Riesgo de sesgo en los estudios individuales	1	1
12	Medidas de efecto: para cada desenlace.	1	1
13a	Métodos de síntesis: proceso utilizado para decidir estudios para cada síntesis.	NC	1
13b	Métodos de síntesis: método requerido para preparar los datos para cada síntesis.	NC	0
13c	Métodos de síntesis: métodos elegidos para presentar visualmente resultados.	NC	1
13d	Métodos de síntesis: métodos para sintetizar los resultados y justifique.	NC	0
13e	Métodos de síntesis: métodos para explorar posibles causas de heterogeneidad.	NC	1
13f	Métodos de síntesis: Describa análisis de sensibilidad para evaluar la robustez resultados.	NC	1
14	Evaluación del sesgo en la publicación: métodos riesgo de sesgo debido a resultados faltantes.	NC	0
15	Evaluación de la certeza de la evidencia: métodos para cada desenlace.	NC	0
Resultados			
16a	Selección de los estudios.	1	1
16b	Cite los estudios excluidos con razones	0	1
17	Características de los estudios.	1	1
18	Riesgo de sesgo de los estudios individuales	1	1
19	Resultados de los estudios individuales	1	1
20a	Resultados de la síntesis: resuma características y riesgo de sesgo entre los estudios.	NC	0
20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas.	NC	1
20c	Presente los resultados sobre heterogeneidad	NC	1
20d	Presente resultados de análisis de sensibilidad para medir robustez de resultados sintetizados.	NC	0
21	Sesgos en la publicación	NC	0
22	Certeza de la evidencia	NC	0
Discusión			
23a	Interpretación general de resultados en el contexto de otras evidencias.	1	1
23b	Argumente limitaciones de la evidencia incluida.	1	1
23c	Argumente limitaciones de procesos de revisión.	0	1
23d	Argumente las implicaciones de resultados para la práctica, políticas y futuras investigaciones.	1	1
Otras Informaciones			
24a	Señale el registro de RS o declare que no hay.	0	1
24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo o declare que no se ha redactado.	0	1
24c	Describa y explique cualquier enmienda en el registro o en el protocolo.	0	1
25	Financiación	0	1
26	Conflicto de intereses	0	1
27	Disponibilidad de datos, códigos y materiales.	0	1
Puntaje Total		17	22

Revisiones sistemáticas PRISMA 2009

		RS sin metaanálisis	RS con metaanálisis
1	Título: Identificar como RS.	0	1
2	Resumen: Resumen estructurado.	1	1
		Introducción	
3	Justificación: conocimiento existente.	1	1
4	Objetivos y/o preguntas: Explícitos.	1	1
		Métodos	
5	Protocolo y registro	0	1
6	Criterios de elegibilidad	1	1
7	Fuentes de información	0	1
8	Búsqueda	0	1
9	Selección de los estudios	0	1
10	Proceso de extracción de datos	0	1
11	Lista de datos	0	1
12	Riesgo de sesgo en los estudios individuales	1	1
13	Medidas de resumen	1	1
14	Síntesis de resultados	NC	0
15	Riesgo de sesgo entre los estudios	NC	1
16	Análisis adicionales	NC	0
	Resultados		
17	Selección de estudios	0	1
18	Características de los estudios	1	1
19	Riesgo de sesgo en los estudios	1	1
20	Resultados de los estudios individuales	1	1
21	Síntesis de los resultados	NC	0
22	Riesgo de sesgo entre los estudios	NC	0
23	Análisis adicionales	NC	0
	Discusión		
24	Resumen de la evidencia	1	1
25	Limitaciones	0	1
26	Conclusiones	1	1
	Financiación		
27	Financiación	0	1
	Puntaje Total	17	22

ANEXO 6. CALIFICACIÓN DE LOS ECAS EN LOS DOMINOS COCHRANE

<i>ECAS</i>	<i>Generación de la secuencia</i>	<i>Ocultamiento de la asignación</i>	<i>Cegamiento de los participantes y del personal</i>	<i>Cegamiento de los evaluadores del resultado</i>	<i>Datos de resultado Incompletos</i>	<i>Notificación selectiva de los resultados</i>	<i>Otros sesgos</i>
<i>Thie</i>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<i>Yuasa</i>	Bajo	Incierto	Alto	Alto	Bajo	Incierto	Incierto
<i>Ta & Dionne</i>	Bajo	Bajo	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto
<i>Di Rienzo</i>	Bajo	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Incierto
<i>Mejersjö</i>	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto
<i>Marini</i>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Incierto
<i>Haghighat</i>	Bajo	Alto	Alto	Alto	Bajo	Incierto	Incierto
<i>De Carli</i>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<i>Kurita</i>	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo
<i>Dalewski</i>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo
<i>Herman</i>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto
<i>Furtado</i>	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto
<i>Alpaslan</i>	Bajo	Incierto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
<i>Alencar</i>	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
<i>Rizzatti-Barbosa</i>	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Incierto	Incierto
<i>Calderon</i>	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
<i>Alajbeg</i>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<i>Pramod</i>	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto
<i>Kimos</i>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

ANEXO 7: CARACTERÍSTICAS GENERALES RS ANALIZADAS.

Autor	Año	Diagnósticos	Tipo Estudios	Nº Estudios	Nº Pacientes	CALIFICACIÓN	
						PRISMA	AMSTAR2
Sommer	2002	Fármacos en general en TTM y otros diagnósticos.	ECAS	27	931	17	1
List	2003	Fármacos en general en TTM y otros diagnósticos.	ECAS	11	368	21	0
Leite	2009	Ciclobenzaprina en TTM.	ECAS	2	79	27	0
Cascos-Romero	2009	ATC en TTM.	ECAS/RS	11	368	19	1
Mujakperuo	2010	Fármacos en general en TTM y otros diagnósticos.	ECAS	11	496	27	0
List	2010	Tratamiento farmacológico y no farmacológico en TTM.	RS	30	1299	24	0
Martin	2011	AC en TTM.	ECAS	8	335	21	1
Brandao	2012	Fármacos en general en TTM de origen muscular.	ECAS	11	62	18	1
Hugger	2013	Fármacos en general en TTM de origen articular.	ECAS	14	481	17	1
Häggman	2017	Fármacos en general en TTM.	ECAS	41	2033	22	1
Brett	2018	Tratamiento farmacológico y no farmacológico en TTM	RS	22	2528	27	0
Kulkarni	2020	AINE en TTM	ECAS	11	424	27	0
TOTAL ESTUDIOS Y PACIENTES INCLUIDOS				199	9404		