



**Especialidad de Trastornos
Témporomandibulares y
Dolor Orofacial**

EFFECTIVIDAD DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES EN EL ALIVIO DEL DOLOR OROFACIAL EN PACIENTES CON TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES CRÓNICOS PRIMARIOS. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Trabajo de investigación
Requisito para optar al Título de Especialista en
Trastornos Temporomandibulares y Dolor Orofacial.

Residente: Emilia Aracely Valencia López
Docente guía: Dr. Walther Meeder

Valparaíso - Chile
2022

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ASPECTOS TEÓRICOS:	2
2.1. Conceptos en dolor	2
2.2. Dolor orofacial crónico	4
2.3. Trastornos Temporomandibulares crónicos	6
2.4. Anestésicos Locales	8
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
4. OBJETIVOS	10
5. MATERIALES Y MÉTODOS	11
5.1. Diseño de estudio	11
5.2. Criterios de elegibilidad	11
5.3. Estrategia de búsqueda	12
5.4. Selección de estudios	12
5.5. Extracción de datos	12
5.6. Elementos de análisis	13
5.7. Análisis de datos	13
6. RESULTADOS.....	14
6.1. Uso de anestésicos locales para el alivio del dolor orofacial en pacientes con TTM crónico primario	15
6.2. Concordancia entre revisores	20
6.3. Análisis de riesgo de sesgo de los estudios	21
7. DISCUSIÓN	24
8. CONCLUSIONES	27
9. SUGERENCIAS	28
10. RESUMEN	29
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos temporomandibulares (TTM) se caracterizan por dolor y disfunción en una o ambas articulaciones temporomandibulares (ATM) y/o en sus huesos, cartílagos y tejido muscular asociado (Ananthan y Benoliel, 2020), se describe que pueden afectar al 10% de la población general, aunque no son considerados un problema de salud pública (Nascimento y cols., 2013).

En los nuevos consensos internacionales de dolor, los trastornos temporomandibulares (TTM) se describen dentro del grupo de patologías correspondientes al dolor mixto, por la complejidad de la expresión clínica que presentan (Freyenhagen y cols., 2019; Cohen y cols., 2021). A su vez la clasificación de dolor crónico ICD-11 de la OMS, agrupa a los TTM en dolor tipo cefalea y orofacial primario y secundario (Treede y cols., 2019). Se entiende al dolor crónico como el dolor en una o más regiones anatómicas que persiste o recurre por más de 3 meses, durante 2 horas en el 50% de los días al mes (Treede y cols., 2019).

La dificultad del abordaje de los pacientes con TTM crónicos se debe a que se asocian con angustia o sufrimiento emocional significativa (ansiedad, ira, frustración o estado de ánimo deprimido) y/o discapacidad funcional significativa (interferencia en actividades de la vida diaria y participación en roles sociales) (Nicholas y cols., 2019), por lo que su abordaje multidisciplinario y multimodal es fundamental para el éxito del tratamiento. A través de los años, se han descrito varias modalidades de abordaje de los TTM, la cual se recomienda utilizar en escalada según nivel de intervención y complejidad, partiendo por un abordaje conservador, mínimamente invasivo e intervencionista. Dentro del manejo mínimamente invasivo, el uso de anestésicos locales podría ser una alternativa efectiva para el manejo del dolor orofacial en los pacientes con TTM crónicos, tanto de origen primario como secundario, debido a sus efectos analgésicos, antiinflamatorios y de normalización de la sensibilización periférica (Aksu y cols 2019; Weinschenk y cols 2022; Taskesen y Cezairli, 2020).

Por lo tanto, el presente estudio pretende analizar la literatura sobre la efectividad de los anestésicos locales en el manejo del dolor orofacial en pacientes con TTM crónicos primarios.

2. ASPECTOS TEÓRICOS

2.1 CONCEPTOS EN DOLOR

La Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o no a un daño tisular real o potencial (Trouvin y Perrot, 2019). Esta definición se complementa con seis puntos claves referentes al dolor: El dolor es definido como una experiencia personal y es influenciado en diferentes niveles por factores biológicos, psicológicos y sociales; el dolor y la nocicepción corresponden a fenómenos diferentes y no puede ser inferido sólo por la actividad de las neuronas sensoriales; las personas aprenden el concepto de dolor a través de las experiencias de vida, si una persona manifiesta una experiencia dolorosa, debe ser respetada; el dolor usualmente cumple una función adaptativa, también puede tener efectos adversos sobre la funcionalidad y el bienestar psicológico y social y finalmente una de las formas de expresión del dolor es la descripción verbal y la incapacidad de comunicación no limita la posibilidad de experimentar dolor (IASP pain terms, 2022).

El dolor es clasificado en cuatro tipos: dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor nociplástico y dolor mixto. El dolor nociceptivo corresponde al dolor que surge de un daño real o potencial en un tejido no neural, provocando que el daño tisular se active de manera secundaria a los nociceptores (terminaciones nerviosas que detectan dolor) enviando señales que son interpretadas como dolor (IASP pain terms, 2022; Trouvin y Perrot, 2019). Además, el dolor nociceptivo es la sensación fisiológica de dolor, que resulta de la activación de vías nociceptivas por estímulos periféricos de suficiente intensidad que provocan o amenazan con daño tisular. Así, la nocicepción, que corresponde a la detección de estímulos nocivos, es un proceso protector que promueve la prevención de lesiones al realizar una respuesta refleja del estímulo, como una sensación desagradable, que da a lugar a estrategias complejas para evitar un nuevo contacto con dichos estímulos, generando una sensibilización del sistema nociceptivo posterior a la repetición de los estímulos, mediante la disminución del umbral de estimulación y la amplificación de las respuestas posteriores (Latremoliere y Woolf, 2009).

El dolor neuropático es definido como el dolor que es causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso sensorial (Trouvin y Perrot, 2019), comúnmente es percibido dentro del territorio de inervación que es representado somatotópicamente de una estructura nerviosa lesionada (dolor proyectado). El dolor neuropático puede ser espontáneo o desencadenado por estímulos sensoriales caracterizados por hiperalgesia y alodinia. Así, para identificar un dolor neuropático, éste debe presentar signos sensoriales negativos como la pérdida de la función sensorial o positivos como el dolor y parestesia, compatibles con el territorio de inervación de la estructura nerviosa lesionada, acompañado de una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso mediante imágenes, biopsia o pruebas neurofisiológicas. (Treede y cols., 2019).

Anteriormente, los tipos de dolor nociceptivo y neuropático eran los únicos que caracterizaban por definición al dolor crónico, quedando otras condiciones de dolor, con fenotipos bien específicos pero sin evidencia de daño tisular o nervioso, fuera del concepto convencional del dolor. En el 2016 se propuso un nuevo tipo de dolor, el dolor nociplástico, como un concepto que respondía a estados de dolor crónico que no se caracterizan por una activación evidente de los nociceptores o de una neuropatía (Fitzcharles y cols., 2021; Trouvin y Perrot, 2019). La definición propuesta para el dolor nociplástico corresponde a un dolor que surge de la alteración en la nocicepción a pesar de la ausencia de una evidencia clara de un daño tisular real o potencial que provoque la activación de los nociceptores periféricos, alguna evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause el dolor (IASP pain terms, 2022). El dolor nociplástico representa una interacción dinámica de varios mecanismos que provocan un procesamiento amplificado o una disminución de la inhibición de los estímulos dolorosos en múltiples niveles del sistema nervioso, o la combinación de ambos (Woolf, 2011). Se puede describir que existen diversas rutas de inicio o generadoras de dolor, las cuales podrían ser impulsadas tanto por el sistema nervioso periférico y/o central. Así, estas rutas pueden ser provocadas psicológicamente, pudiendo involucrar a todas las rutas previamente mencionadas (Fitzcharles y cols., 2021). Por lo tanto, lo anteriormente mencionado resume en una amplificación de la percepción, transducción y transmisión nociceptiva del dolor (Woolf, 2011).

Actualmente, la evidencia ha demostrado una superposición en la expresión de los tipos dolor nociceptivo, neuropático y nociplástico, sugiriendo que el dolor nociplástico no es una entidad distinta a las otras, sino es parte de la continuidad de la expresión del dolor crónico (Kosek y cols., 2016). La categorización del dolor y la limitación a un grupo específico corresponde a una simplificación excesiva, ya que muchos de los estados dolorosos corresponden a cuadros de dolor mixto con una superposición de vías y mecanismos que el paciente interpreta como dolor (Fitzcharles y cols., 2021). De esta forma se introduce un nuevo concepto de dolor, denominado dolor mixto. El dolor mixto se define como una superposición sustancial y compleja de los diferentes tipos de dolor conocidos (nociceptivo, neuropático y nociplástico), en cualquier forma de combinación entre ellos, los cuales actúan de forma simultánea y/o concomitante para expresar dolor en la misma área del cuerpo. A nivel clínico, comúnmente es posible observar el predominio de un tipo de dolor (nociceptivo, neuropático o nociplástico) por sobre los otros, pudiendo en cualquier momento existir cambios en la expresión de ese dolor (Freyenhagen y cols., 2019; Cohen y cols., 2021). La complejidad fenotípica del dolor mixto provoca que la evaluación, el diagnóstico y el tratamiento sean desafiantes. Además, en la actualidad no existen pautas claras y específicas disponibles para el diagnóstico de dolor mixto. La Figura 1 muestra una evidente relación entre los distintos diagnósticos con los diferentes tipos de dolor, y como el dolor mixto es la interacción entre ellos. Es importante mencionar que, tanto el dolor orofacial y los TTM crónicos entran en el grupo de dolor mixto por la complejidad de la expresión clínica que presentan (Freyenhagen y cols., 2019; Cohen y cols., 2021).

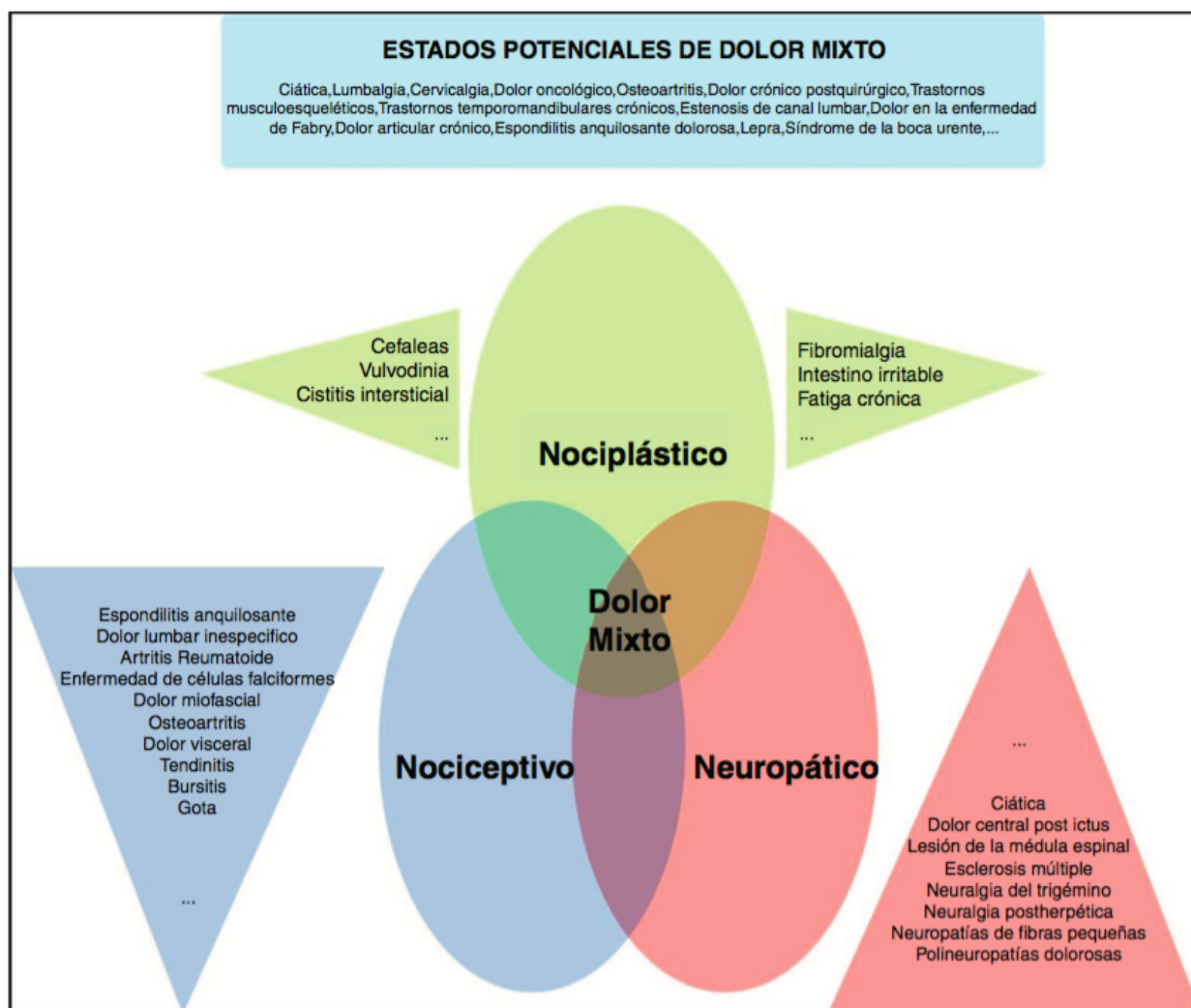


Figura 1. Propuesta de “descriptores” de dolor crónico para la IASP. Dolor nociceptivo, neuropático y nociplástico y como estos dolores se relacionan para formar el dolor mixto, junto a las patologías dolorosas que se asocian a cada tipo. (Freyenhagen y cols., 2019; Adaptado por Alcántara e Ibor, 2019).

2.2 DOLOR CRÓNICO OROFACIAL

El dolor crónico es definido por la IASP como el dolor en una o más regiones anatómicas que persiste o recurre por más de 3 meses, durante 2 horas en el 50% de los días al mes (Treede y cols., 2019). El dolor crónico puede presentar características de dolor nociceptivo, dolor neuropático y nociplástico o la combinación de ellos como un dolor mixto, por lo que es caracterizado por una sensibilización del sistema somatosensorial (Alcántara e Ibor, 2019). La sensibilización del sistema somatosensorial tiene un origen adaptativo, desde la perspectiva en que el sistema se encuentra en hiperalerta cuando existen condiciones de riesgo de daño adicional, por ejemplo, inmediatamente después de la exposición a un estímulo potencial o dañino. Este fenómeno corresponde a la

expresión de la plasticidad sináptica dependiente del sistema nervioso central (Latremoliere y Woolf, 2009).

La sensibilización somatosensorial proporciona una explicación real para muchos de los cambios temporales, espaciales y de umbral en la sensibilidad al dolor, tanto en situaciones de dolor clínico agudo y crónico. Así, se destaca por el fundamento en los cambios en el sistema nervioso a nivel periférico y central, existe la generación de una sensibilidad al dolor anormal. Por ello, se describen dos mecanismos principales en el fenómeno de sensibilización, una sensibilización central y una periférica. A primera instancia, el fenómeno de sensibilización central puede ser similar a la sensibilización periférica, pero estas difieren sustancialmente tanto en términos de su desarrollo a nivel molecular como en su manifestación clínica (Latremoliere y Woolf, 2009). La sensibilización periférica se describe como la reducción en el umbral del dolor y la amplificación en la capacidad de la respuesta de los nociceptores, cuando las neuronas sensoriales primarias se encuentran expuestas a mediadores inflamatorios y tejido dañado, restringiendo solamente al sitio de la lesión tisular (Latremoliere y Woolf, 2009). Por el contrario, la sensibilización central es definida como una amplificación de la señalización neuronal dentro del Sistema Nervioso Central que provoca una hipersensibilidad al dolor, caracterizada por hiperalgesia (respuesta dolorosa anormalmente aumentada ante un estímulo doloroso) y alodinia (respuesta dolorosa ante un estímulo normalmente no doloroso) (Woolf, 2011). Tanto la sensibilización periférica como la sensibilización central, se han descrito como un continuo de mecanismos a nivel nervioso que finalizan en la amplificación del dolor y disminución de la inhibición de los estímulos dolorosos y no dolorosos (Fitzcharles y cols., 2021). Se ha descrito que el dolor procesado por los nociceptores periféricos expuestos a mediadores inflamatorios en un tejido dañado provoca una activación prolongada de estos nociceptores y conduce a una sensibilización periférica, la cual consiste en un aumento de la activación del potencial de acción y la liberación de neurotransmisores en el asta dorsal de la médula espinal. A su vez, la sensibilización periférica provoca una mayor excitabilidad de las neuronas del asta dorsal generando una sensibilización central. La despolarización de estas neuronas provoca una respuesta anormal o una mayor ganancia del sistema nociceptivo, como consecuencia la expresión de cambios funcionales importantes en el SNC que se traducen como hiperalgesia y alodinia (Munzenmaier y cols., 2014; Latremoliere y Woolf, 2009).

Así, desde la complejidad del dolor crónico, el dolor orofacial crónico se ha definido de formas variables para describir un grupo de trastornos regionales que son de naturaleza persistente (Ananthan y Benoliel, 2020). Además, es imposible considerarlo como una entidad separada de las cefaleas, debido a la superposición e íntima relación de las estructuras. Tanto las cefaleas como el dolor orofacial, se han definido como entidades separadas por demarcaciones anatómicas, ya que la cefalea ocurre sólo o principalmente por sobre la línea orbitomeatal y el dolor facial por debajo de esta línea, delante de las orejas y encima del cuello (Benoliel y cols., 2019). Sin embargo, tanto la cabeza como la cara se encuentran invadidas por el nervio trigémino asociándose las cefaleas a la primera rama y el dolor orofacial a la segunda y tercera rama trigeminal, existiendo estructuras adyacentes sensoriales importantes como ojos, oídos nariz, senos

paranasales y cavidad oral que permiten un desarrollo complejo de los patrones de referencia del dolor (Benoliel y cols., 2019). En la práctica clínica, la cefalea y el dolor orofacial suelen estar íntimamente relacionados, presentando patrones de referencia de dolor complejos, debido a que una superposición de los síntomas sea un factor común importante (Ananthan y Benoliel, 2020).

Actualmente, existen distintos sistemas de clasificación internacional para el diagnóstico del dolor crónico: la Clasificación Internacional de Dolor orofacial (ICOP), el Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM) publicado por la asociación Estadounidense de Psiquiatría (APA) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD) publicado en colaboración por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Asociación por el estudio del dolor (IASP) (ICOP, 2020; Messent, 2013; Nicholas y cols., 2019). Las cefaleas y el dolor orofacial según la clasificación ICD-11 de la OMS, se dividen en dolor tipo cefalea y orofacial primario y secundario. (Treede y cols., 2019). Las cefaleas y dolor orofacial crónico primario se definen como aquella cefalea o dolor orofacial que se presenta al menos 15 días al mes durante más de 3 meses. La duración del dolor por día es de al menos 2 horas (sin tratamiento), o pueden ocurrir varios episodios dolorosos breves en el día. Adicionalmente, la cefalea y dolor orofacial crónico primario se asocia con angustia emocional significativa (ansiedad, ira, frustración o estado de ánimo deprimido) y/o discapacidad funcional significativa (interferencia en actividades de la vida diaria y participación en roles sociales) (Nicholas y cols., 2019). Mientras que, la cefalea o dolor orofacial crónico secundaria se define como aquella que ocurre al menos el 50% de los días durante al menos 3 meses, dura al menos 2 horas por día y está asociada con los efectos de una enfermedad regional o sistémica, traumatismo físico, químico o radiación, infección o una gran variedad de otros factores (Benoliel y cols., 2019).

2.3 TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES CRÓNICOS

Los TTM se caracterizan por dolor y disfunción en una o ambas ATM y/o en sus huesos, cartílagos y tejido muscular asociado (Ananthan y Benoliel, 2020). Los TTM crónicos con síntomas dolorosos corresponden a una de las afecciones de dolor orofacial crónica más común. Existen al menos dos fenotipos diferentes de dolor: dolor en los músculos masticatorios (dolor miofascial) y dolor en la ATM o tejidos asociados (artralgia). Sin embargo, existen otros TTM crónicos con síntomas dolorosos secundarios a enfermedades sistémicas (Fitzcharles y cols., 2021). Es común que, los pacientes presenten una combinación de más de un tipo de TTM, sin embargo, tanto el diagnóstico como tratamiento deben abordarse como entidades separadas (Ananthan y Benoliel, 2020).

Los TTM son condiciones de dolor crónico con características de dolor mixto, que se superponen con otros trastornos dolorosos como cefaleas crónicas, endometriosis, fibromialgia, cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, síndrome de intestino irritable, dolor lumbar, encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica y vulvodinia. Estos trastornos afectan principalmente a mujeres en edad fértil, dando dolor y disfunción moderada a intensa a lo largo de la vida (Munzenmaier y cols., 2014).

TTM crónico muscular primario.

El dolor orofacial de origen muscular se ha subclasificado en tres categorías, la primera corresponde a la mialgia local que se presenta como un dolor localizado en un área particular de un músculo, la segunda entidad corresponde al dolor miofascial el cual abarca una zona muscular dolorosa, es decir, el dolor se extiende más allá de un sitio localizado del músculo afectado, pero no se extiende más allá de los límites anatómicos del músculo afectado, la tercera entidad corresponde a un dolor miofascial con referencia, dolor que se expresa más allá de los límites anatómicos del músculo afectado u otra estructura o tejido cercano (Schiffman y cols., 2014).

La presentación clínica del dolor miofascial, incluye dolor en los músculos masticatorios y puede replicarse con la palpación de ellos, que resulta en la disfunción del aparato masticatorio. El dolor suele ser unilateral, pero puede ser bilateral y se localiza en o alrededor de orejas, ángulo o cuerpo mandibular y región temporal. Esta condición presenta puntos de hipersensibilidad (puntos gatillos de dolor) que hacen que el dolor se refiera en sitios distantes, como orejas y dolor a la palpación en dientes posterior, lo que comúnmente conduce a un diagnóstico erróneo y a un tratamiento innecesario (Ananthan y Benoliel, 2020). El dolor miofascial se caracteriza por ser un dolor sordo y persistente, de intensidad moderada que aumenta con la función, clínicamente la apertura bucal puede estar reducida y con desviación mandibular. La duración media del dolor oscila entre 5,5-18 hrs y es de carácter crónico con un inicio informado de meses a varios años antes, que ocurre la mayoría de los días del mes (Ananthan y Benoliel, 2020).

TTM crónico articular primario.

El diagnóstico según el DC/TMD de Artralgia de la ATM se caracteriza por un dolor que se origina en la ATM por un proceso inflamatorios de la cápsula y/o membrana sinovial que recubre la articulación, en donde se ve afectada por el movimiento, función o parafunción de la mandíbula. El dolor puede ser replicado a la palpación, carga y/o movimientos específicos de la mandíbula (Schiffman y cols., 2014). Si el dolor se encuentre acompañado de daño óseo como la erosión de las superficies articulares, formación de osteofitos, quistes subcondrales y esclerosis en el cóndilo mandibular o en la eminencia del temporal se refiere a una enfermedad articular degenerativa conocida como osteoartritis de la ATM (Ananthan y Benoliel, 2020). Otros trastornos intraarticulares pueden ser acompañados de dolor y alteración de la funcionalidad como es el caso de los desplazamientos con y sin reducción o con o sin limitación de la apertura bucal (Schiffman y cols., 2014).

Tanto la artralgia como el dolor miofascial son de carácter crónico con un efecto significativo en la calidad de vida que afectan entre un 4-12% en la población general y el 10% de estos informa síntomas graves. Además, se ha descrito que entre un 3-11% de los pacientes buscan tratamiento y se estima que el 7% de la población general demanda terapias por los TTM (Ananthan y Benoliel 2020).

2.4 ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales corresponden a un grupo de fármacos que bloquean de manera reversible la conducción nerviosa, en cualquier parte del sistema nervioso donde sean aplicados. Su uso principal es el bloqueo o supresión de los impulsos nociceptivos (Flores y cols., 2008).

Mecanismo de acción

Los anestésicos locales disminuyen la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas debido al bloqueo de la entrada de Na^+ en la membrana plasmática como respuesta a la despolarización nerviosa, por lo tanto, los anestésicos locales bloquean los canales de Na^+ que dependen del voltaje. A nivel electrofisiológico, los anestésicos locales no modifican el potencial de acción en reposo, por el contrario, disminuyen la velocidad de despolarización y como consecuencia la velocidad de conducción. Finalmente, el número de potenciales de acción que el nervio puede transmitir va disminuyendo a medida que aumenta la concentración del anestésico hasta bloquear completamente y el nervio es incapaz de despolarizarse. Además, se ha descrito que los anestésicos locales son capaces de bloquear los canales de K^+ y Ca^{++} dependientes del voltaje, por un mecanismo similar al de los canales de Na^+ (Flórez y cols., 2008).

Asimismo, se han descrito otros receptores que están afectados por el efecto de los anestésicos locales que son los receptores ionotrópicos del glutamato como los receptores NMDA, lo que explica el efecto analgésico de los anestésicos locales al ser usados por vía sistémica y en algunos casos de dolor neuropático (Flórez y cols., 2008).

Efectos de los anestésicos locales

Los anestésicos locales presentan efectos anestésicos y analgésicos, debido a los mecanismos de acción que provocan una disminución de la propagación de los potenciales de acción de las fibras nerviosas (Taskesen y Cezairli, 2020). Además, presentan potentes propiedades antiinflamatorias (immunomoduladoras), ya que reducen la producción de $\text{TNF-}\alpha$ y prostaglandinas, aumentan la producción de IL-8 e IL-10, disminuyen poliadherencias, migraciones y acumulaciones de leucocitos y alteran la función de macrófagos y monocitos (Weinschenk y cols., 2022).

Sin embargo, los anestésicos locales presentan efectos tóxicos como cualquier otro fármaco. Se describen dos tipos de toxicidad: toxicidad sistémica y toxicidad local. La primera se relaciona con la diferencia relativamente estrecha entre los niveles plasmáticos terapéuticos y tóxicos, es dependiente de la liposolubilidad del anestésico local, definiendo la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica generando neurotoxicidad a nivel central. Por otro lado, la toxicidad local es dependiente del tiempo de acción y la concentración y el tipo de fármaco aplicado, generando toxicidad local en los nervios y otros tejidos asociados (Taylor y McLeod, 2020).

Uso de anestésicos locales en dolor orofacial

Se ha descrito que las inyecciones de anestésicos locales en los puntos de gatillo del dolor miofascial proporcionan un alivio inmediato del dolor (Taskesen y Cezairli, 2020). Esto se produce debido a que las inyecciones producen un aumento en la circulación sanguínea local a causa de la vasodilatación que este genera, eliminando el dolor y la hiperalgesia y su vez, se neutraliza la sensibilización de nervios periféricos (Aksu y cols., 2019). Las características del dolor que presentan los TTM como dolor de tipo mixto con un carácter crónico tiene la presencia de componentes inflamatorios, mecanismos de sensibilización periférica y central y una fuerte asociación al sufrimiento emocional de los pacientes que los padecen. En los últimos años, ha existido un aumento del interés de los métodos mínimamente invasivos para el manejo de los TTM debido a su simplicidad y eficacia, tanto en el alivio del dolor como en la funcionalidad mandibular (Nowak y cols., 2021).

Por lo tanto, los anestésicos locales parecen ser una alternativa efectiva para el manejo del dolor orofacial en los pacientes con TTM crónicos de origen primario y/o secundario, debido a sus efectos analgésicos, antiinflamatorios y de normalización de la sensibilización periférica. Así, esta revisión sistemática pretender analizar la literatura existente sobre la efectividad de los anestésicos locales en el manejo del dolor orofacial en pacientes con TTM crónicos primarios.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Son los anestésicos locales efectivos en el manejo del dolor orofacial en pacientes con TTM crónicos primarios?

4. OBJETIVO GENERAL

Determinar la efectividad de los anestésicos locales en la disminución del dolor orofacial en pacientes con TTM crónicos primarios.

5. MATERIALES Y MÉTODO

5.1 Diseño de estudio

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática de acuerdo con la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page y cols., 2021). El estudio se basó en la pregunta de investigación PICO:

- Población: Pacientes con TTM crónicos primarios.
- Intervención o exposición: Aplicación de anestésicos locales.
- Comparación: Intensidad de dolor previo y posterior a la aplicación de anestésico local.
- Outcome measures o Resultado: Cambios en el dolor orofacial.

5.2 Criterios de elegibilidad

Se eligieron aquellos artículos publicados los últimos 20 años en idioma inglés o español.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Estudios con diseño de ensayos clínicos controlados aleatorizados, ensayos clínicos controlados no aleatorizados, ensayos clínicos cross-over y estudios observacionales retrospectivos.
2. Pacientes a partir de 16 años de edad que presenten dolor orofacial y diagnóstico con TTM crónico primario.
3. Evaluación de efectividad, intensidad del dolor en escala EVA o similar.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Estudios experimentales in vitro, in vivo y en humanos.
2. Reportes de casos.
3. Pacientes neonatos, niños y adolescentes hasta los 15 años.
4. Paciente diagnosticado con otros tipos de dolor orofacial.
5. Pacientes con dolor orofacial y diagnóstico con TTM secundario.

6. Vía de administración intravenosa de los anestésicos locales.

5.3 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos Medline vía PubMed, Scopus y Scielo con una antigüedad de 20 años. La estrategia de búsqueda fue realizada utilizando los términos Medical Subject Headings (MeSH) de la base de datos Medline y para las demás bases de datos se adaptó dicha estrategia de búsqueda. La estrategia de búsqueda utilizando términos MeSH fue la siguiente:

```
((temporomandibular disorder[MeSH Terms]) OR (temporomandibular disorders[MeSH Terms]) OR (disease, tmj[MeSH Terms]) OR (diseases, tmj[MeSH Terms]) OR (disorder, tmj[MeSH Terms]) OR (disorders, tmj[MeSH Terms]) OR (syndrome, tmj[MeSH Terms]) OR (craniomandibular diseases[MeSH Terms]) OR (craniomandibular disorders[MeSH Terms]) OR (craniomandibular disease[MeSH Terms]) OR (craniomandibular disorder[MeSH Terms])) AND ((pain[MeSH Terms]) OR (orofacial pain[MeSH Terms])) AND ((local anesthetics[MeSH Terms]) OR (local anesthesia[MeSH Terms]) OR (lidocaine[MeSH Terms]) OR (procaine[MeSH Terms]) OR (bupivacaine[MeSH Terms]) OR (mepivacaine[MeSH Terms]) OR (articaine[MeSH Terms]) OR (ultracaine[MeSH Terms]))
```

5.4 Selección de estudios

Los estudios fueron examinados por dos revisores independientes y en duplicado. Cuando hubo dudas para la inclusión de algún estudio por parte de los revisores, un tercer revisor se encargó de decidir su inclusión o exclusión. Los diversos artículos obtenidos de cada base de datos fueron agrupados y se eliminaron aquellos que se encontraban duplicados. Luego, se evaluaron los títulos y resúmenes, eliminando los registros no relacionados con los objetivos de la revisión. Finalmente, se descargaron los artículos seleccionados para su análisis a texto completo. Se usó el coeficiente de Kappa de Cohen para calcular la concordancia entre los dos revisores, basándose en la fórmula del manual de Cochrane para revisiones sistemáticas (Higgins y Green, 2011).

5.5 Extracción de datos

La extracción de datos fue realizada por dos revisores de manera independiente y en duplicado, y un tercer revisor verificó y confirmó la precisión de la información. Cuando hubo desacuerdo entre los revisores, se discutió para llegar a un acuerdo y el tercer revisor tomó la decisión final.

5.6 Elementos de análisis

La lista de los elementos de análisis que se incluyeron fueron:

1. Primer autor y año de publicación.
2. Diseño de estudio.
3. Población.
4. Intervención o exposición.
5. Comparación.
6. Resultados.

5.7 Análisis de datos

Los artículos seleccionados fueron evaluados cualitativamente para investigar la efectividad de los anestésicos locales en el manejo del dolor orofacial en pacientes con TTM crónicos primarios.

Para calificar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos controlados aleatorizados y no aleatorizados y ensayos clínicos cross-over se utilizó la herramienta RoB 2.0 de Cochrane (Sterne y cols., 2019). La herramienta resultante consta de siete dominios principales relacionados con el sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de detección, sesgo de deserción, sesgo de notificación y otros sesgos. Las respuestas a los dominios de la herramienta se respondieron como: (+) Bajo riesgo de sesgo, (-) Alto riesgo de sesgo, (?) Riesgo de sesgo no claro.

Para calificar el riesgo de sesgo de los estudios observacionales retrospectivos se utilizó la herramienta Newcastle-Ottawa (Wells y cols., 2014). Con esta herramienta, cada estudio se evaluó en base a nueve ítems, categorizados en tres grupos: La selección de grupos de estudios, la comparabilidad de los grupos y la determinación de la exposición o el resultado de interés. Las estrellas otorgadas por cada artículo de calidad sirven como una evaluación visual rápida y están catalogadas como: “alta” que corresponde a una puntuación superior a siete estrellas, “moderada” que corresponde a una puntuación de cinco a siete estrellas y “baja” que corresponde a una puntuación inferior a cinco estrellas.

6. RESULTADOS

Inicialmente se identificaron un total de 680 registros en las bases de datos Medline vía Pubmed, SciELO y SCOPUS. Tras la eliminación de duplicados y la lectura de los resúmenes se seleccionaron un total de 23 resúmenes potencialmente elegibles. Al aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 12 artículos y se excluyeron 11 artículos. Después del análisis del texto completo de los artículos, todos fueron seleccionados, quedando finalmente 12 artículos para el análisis cuantitativo.

Los procedimientos de selección de los estudios se describen en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 2).

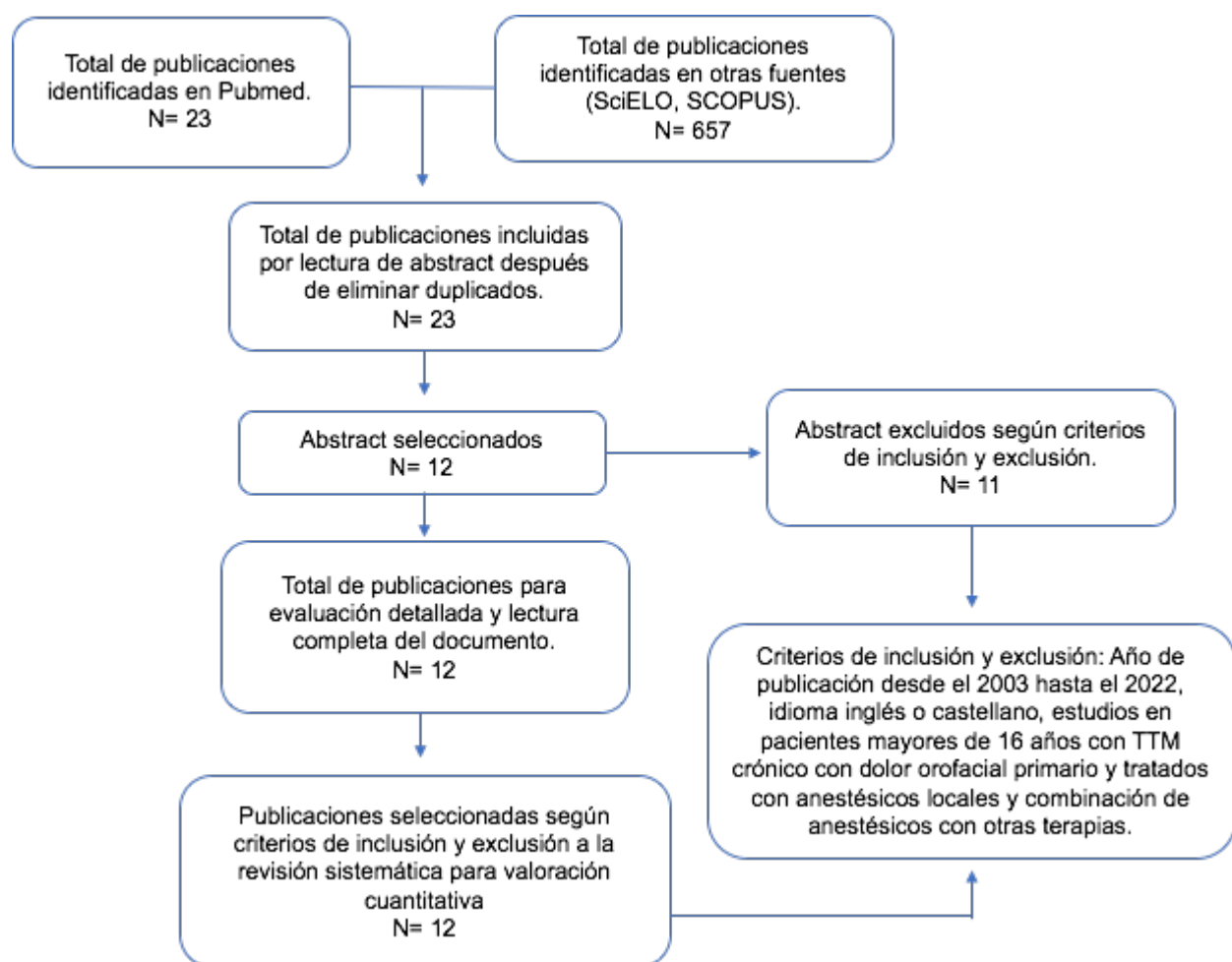


Figura 2: Diagrama de flujo PRISMA. *Proceso de selección de estudios para su análisis cualitativo.*

6.1 Uso de anestésicos locales para el alivio del dolor orofacial en pacientes con TTM crónico primario.

Los doce estudios seleccionados corresponden a seis ensayos clínicos controlados aleatorizados (Zárate y cols., 2020; Aksu y cols., 2019; Okada-Ogawa y cols., 2019; Nitecka-Buchta y cols., 2018; Gupta y cols., 2016; Nascimento y cols., 2013), un ensayo clínico controlado no aleatorizado (Da Silva y cols., 2012), un ensayo clínico cross-over aleatorizado (Tjakkes y cols., 2007) y cuatro estudios observacionales retrospectivos (Yilmaz y cols., 2021; Taskesen y Cezairli 2020; Bilici y cols., 2018; Quek y cols., 2015).

Los datos de los estudios incluidos en la tabla de extracción P.I.C.O corresponden al nombre del primer autor y el año de publicación, el diseño de estudio, población estudiada, intervención o exposición, comparación y resultados sobre la efectividad de los anestésicos locales en el dolor orofacial en pacientes TTM crónico primario (Tabla I).

Referencia	Diseño de estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados
Aksu y cols., 2019	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	Pacientes diagnosticados con dolor miofascial temporomandibular.	1. Punción seca, entrenamiento protector y ejercicios. 2. Inyección de prilocaína en puntos gatillos, entrenamiento protector y ejercicios.	Entrenamiento protector y ejercicios.	Todos los grupos mostraron una disminución similar en el dolor y estado de limitación funcional.
Gupta y cols., 2016	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	Pacientes diagnosticados con dolor miofascial orofacial.	Levosulpirida en conjunto a inyección de bupivacaína al 0,5% en puntos gatillos.	Inyección con bupivacaína al 0,5% en puntos gatillos.	Ambos grupos muestran una disminución significativa en el dolor en todos los intervalos de tiempo.
Nascimento y cols., 2013	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	Pacientes diagnosticados con TTM de origen articular y dolor (Desplazamiento o discal y artralgia).	Terapia física y bloqueo anestésico con bupivacaína 0,5% en nervio auriculotemporal.	Bloqueo anestésico con bupivacaína 0,5% en nervio auriculotemporal.	Ambos grupos muestran una disminución significativa del dolor. A los 2 meses grupo experimental presenta una mayor disminución del dolor que grupo control.

Nitecka-Buchta y cols., 2018	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	Pacientes diagnosticados con dolor miofascial en músculo masetero.	1. Inyección de colágeno en puntos gatillos. 2. Inyección de lidocaína al 2% en puntos gatillos.	Inyección con solución salina en puntos gatillos.	Las inyecciones intramusculares de colágeno tuvieron una mayor disminución del dolor en comparación a la lidocaína y a su vez, la lidocaína tuvo mejores resultados en comparación al grupo control.
Okada-Ogawa y cols., 2019	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	Pacientes diagnosticados con dolor miofascial.	1. Inyección de lidocaína en puntos gatillos. 2. Elongaciones y masajes.	Pacientes sanos.	Ambos grupos de estudio mostraron disminución significativa del dolor.
Zárate y cols., 2020	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	Pacientes con dolor y disfunción de ATM.	Inyección intraarticular de dextrosa, proloterapia con lidocaína.	Inyección intraarticular de lidocaína.	A los 3 meses ambos grupos presentan disminución del dolor y disfunción, a los 12 meses el grupo de estudio presenta mayor disminución del dolor y disfunción en comparación con el grupo control.
Da Silva y cols., 2012	Ensayo clínico controlado no aleatorizado.	Pacientes diagnosticados con dolor miofascial en músculos masticatorios.	Inyección de anestesia con lidocaína al 0,5% en puntos gatillos.	Punción seca en puntos gatillos.	El grupo de estudio mostró una mayor disminución del dolor inmediato en comparación al grupo control. A los 30 días no hubo diferencia entre los grupos.
Tjakkes y cols., 2007	Ensayo Clínico Cross-over aleatorizado.	Pacientes diagnosticados con artralgia, osteoartritis y osteoartrosis.	Inyección de articaína con epinefrina en ATM.	Inyección de solución salina en ATM.	El grupo de estudio mostró una disminución significativa del dolor en comparación al grupo control.

Quek y cols., 2015	Estudio observacional retrospectivo.	Pacientes diagnosticados con dolor miofascial en músculo masetero.	1. Inyección con anestésicos locales en puntos gatillos. 2. Bloqueo del nervio maseterino con anestésico local. 3. Dispositivo Intraoral, fisioterapia y relajantes musculares.	No relata.	El grupo de bloqueos del nervio maseterino mostró una disminución significativa del dolor a los 30 min y a las 2 semanas posterior a la aplicación del anestésico en comparación a los otros grupos.
Taskesen y Cezairli, 2020	Estudio observacional retrospectivo.	Pacientes diagnosticados con dolor miofascial en músculo masetero.	1. Punción Seca. 2. Inyección de anestésico local en puntos gatillos. 3. Bloqueo del nervio maseterino con anestésicos locales.	No relata.	Todos los grupos mostraron ser efectivos en el manejo del dolor miofascial. A su vez la punción seca y las inyecciones de puntos gatillos, mostraron una mayor efectividad en el alivio del dolor.
Yilmaz y cols., 2021	Estudio observacional retrospectivo.	Paciente diagnosticados con dolor miofascial en músculo masetero.	1. Inyección de anestésico local en puntos gatillos. 2. Inyección de toxina botulínica en puntos gatillos. 3. Inyección de PRP en puntos gatillos.	No relata.	Los grupos de inyecciones con anestésico local y toxina botulínica mostraron una mayor disminución del dolor en comparación al grupo con PRP al 1º mes. Además, la inyección con toxina botulínica mostró una disminución significativa en el dolor a los 3 y 6 meses en comparación a los otros grupos.

Bilici y cols., 2018	Estudio observacional retrospectivo.	Pacientes diagnosticados con TTM (dolor miofascial y trastornos intraarticulares)	1. Inyección de anestésico local y dispositivo intraoral. 2. Artrocentesis y dispositivo intraoral. 3. Artrocentesis, inyección de anestésico local y dispositivo intraoral.	Dispositivo Intraoral.	Todos los grupos mostraron una disminución significativa en el dolor. Se describieron casos de limitación de la apertura bucal en algunos grupos de inyecciones.
----------------------	--------------------------------------	---	--	------------------------	--

Tabla I. Tabla de extracción P.I.C.O de los ensayos clínicos controlados aleatorizados, ensayos clínicos controlados no aleatorizados, ensayos clínicos cross-over aleatorizados y estudios observacionales retrospectivos. *A partir del análisis de la literatura seleccionada en esta sección se resumen los principales resultados que se relacionan con la pregunta de investigación. (TTM: trastorno temporomandibular, ATM: Articulación Temporomandibular; PRP: Plasma Rico en Plaquetas).*

Se ha descrito en la literatura una gran variedad de metodologías de tratamiento para el dolor orofacial en los pacientes de TTM crónico primario, el uso de anestésicos locales tanto como bloqueos nerviosos o inyecciones en puntos gatillos ha sido una vía de manejo del dolor en estos pacientes. De igual forma, se han descrito distintos métodos para evaluar el dolor en los pacientes. La escala análoga visual (EVA) es comúnmente utilizada para determinar la intensidad del dolor (Aksu y cols., 2019; Bilici y cols., 2018; Gupta y cols., 2016; Nascimento y cols., 2013; Nitecka-Buchta y cols., 2018; Okada-Ogawa y cols., 2019; Da Silva y cols., 2012; Taskesen y Cezairli, 2020; Tjakkes y cols., 2007; Yilmaz y cols., 202). Sin embargo, existen otros métodos como la escala de dolor de Gracely (Quek y cols., 2015) y escalas numéricas para el dolor y disfunción (Zárate y cols., 2020) que también son utilizadas para evaluar intensidad de dolor.

Los resultados de los estudios analizados fueron comparados según la descripción de los grupos de estudios y controles, comparando los anestésicos locales con controles de solución salina, con otras terapias (terapia física, punción seca, dispositivos intraorales, toxina botulínica y PRP) y la combinaciones de anestésicos locales con otras terapias (antidepresivos, dispositivos intraorales, terapia física, dextrosa proloterapia y artrocentesis), tanto en pacientes con dolor miofascial como en dolor y disfunción por un trastorno intraarticular de la ATM. Adicionalmente se compararon técnicas distintas de aplicación de los anestésicos locales.

Al comparar el uso de anestésicos locales en inyecciones de puntos gatillos en el dolor miofascial se mostraron resultados de mayor disminución del dolor orofacial en comparación a controles de inyecciones de solución salina (Nitecka-Buchta y cols., 2018) y de igual forma en pacientes con patologías intraarticulares de la ATM (artralgia, osteoartritis, osteoartrosis). El uso de anestésicos locales mostró resultados significativos en la disminución del dolor orofacial en comparación a los controles con inyecciones de

solución salina (Tjakkes y cols., 2007). Al comparar los resultados en el dolor orofacial en pacientes con diagnóstico de dolor miofascial, entre grupos de inyecciones de anestésicos locales en puntos gatillos musculares con otras terapias como: terapia física (ejercicios, elongaciones y automasaje), punción seca, dispositivos intraorales, aplicación de toxina botulínica en puntos gatillos e inyección de PRP (plasma rico en plaqueta). Los resultados muestran que los anestésicos locales presentan una disminución significativa en el dolor, efecto similar de terapia física y punción seca (Taskesen y Cezairli, 2020, Okada-Ogawa y cols., 2019). Sin embargo, en la medición inmediata del alivio del dolor, los anestésicos locales muestran una significativa disminución del dolor comparación a la punción seca, aunque a los 30 días no hubo diferencias significativas (Da Silva y cols., 2012). Quek y cols. comparan los anestésicos locales con los dispositivos intraorales. En el grupo de inyección de anestésico local con bloqueo del nervio maseterino se muestra una disminución significativa del dolor a los 30 minutos y a las 2 semanas y además, una disminución del dolor en las inyecciones de puntos gatillos musculares en comparación con el grupo de dispositivos intraorales (Quek y cols., 2015). Yilmaz y cols. comparan la inyección de anestésicos locales en puntos gatillos musculares, con inyecciones de toxina botulínica en puntos gatillos musculares y con inyecciones de PRP en puntos gatillos musculares. Se demostró que después del primer mes de la aplicación de anestésicos locales y de inyecciones con toxina botulínica se presentó una disminución significativa en el alivio del dolor, en las mediciones con respecto al dolor a los 6 y 12 meses el grupo de toxina botulínica mantuvo una disminución significativa en comparación a grupos con inyecciones con anestésicos locales y PRP (Yilmaz y cols., 2021).

En terapias combinadas entre anestésicos locales y terapia física, antipsicóticos (Levosulpirida) y dispositivos intraorales en pacientes con diagnóstico de dolor miofascial. Los resultados muestran que la combinación de anestésicos locales con terapia física presenta una disminución significativa en el alivio del dolor similar a la terapia física sin la inyección de anestésicos locales (Aksu y cols., 2019; Nascimento y cols., 2013). Además, se realizó una medición del dolor a los 2 meses después de la aplicación de las terapias, y se observó una mantención en la disminución del dolor en la combinación de los anestésicos locales con la terapia física, mayor que la terapia física sin la inyección de anestésicos locales (Nascimento y cols., 2013). Al observar la combinación de los anestésicos locales con Levosulpirida se mostró una disminución significativa del dolor, similar al grupo de anestésico local solo (Gupta y cols., 2016), y la combinación de los anestésicos locales con dispositivos intraorales demostró una disminución significativa del dolor en comparación al grupo de dispositivos intraorales solos (Bilici y cols., 2018).

Al comparar terapias combinadas entre anestésicos locales y terapia física, dextrosa proloterapia, dispositivos intraorales y artrocentesis en pacientes con diagnóstico de artralgia y trastornos intraarticulares de la ATM, los resultados demuestran que la combinación de anestésicos locales con la terapia física presenta una disminución significativa en el dolor orofacial, similar al grupo de anestésico local solo, a los 2 meses de la aplicación de las terapias, la combinación de anestésicos locales con terapia física muestra una mayor disminución del dolor orofacial en comparación al grupo de anestésico local solo (Nascimento y cols., 2013). A los 3 y 12 meses, la combinación de

los anestésicos locales con dextrosa proloterapia demostró una mayor disminución del dolor orofacial y disfunción en comparación al grupo de anestésico local solo (Zárate y cols., 2020). La combinación de los anestésicos locales con dispositivos intraorales y anestésicos locales con dispositivos intraorales y artrocentesis demostró una disminución significativa del dolor en comparación al grupo de dispositivos intraorales solos (Bilici y cols., 2018).

Finalmente, los resultados del uso de los anestésicos locales en distintas técnicas de aplicación, bloqueo nervioso e inyecciones en puntos gatillos musculares, o la combinación con otras terapias, Quek y cols. demostró que el bloqueo del nervio maseterino presentó una disminución significativa del dolor a los 30 minutos y 2 semanas de la aplicación en comparación a las inyecciones de puntos gatillos musculares (Quek y cols., 2015). Además, Taskesen y cols. demostró que el bloqueo del nervio maseterino y las inyecciones de puntos gatillos presentaron una disminución del dolor, sin embargo, la mayor efectividad se observó en el grupo con inyecciones de puntos gatillos (Taskesen y Cezairli, 2020).

6.2 Concordancia entre revisores

Para definir si existió concordancia en el proceso de selección de los artículos, se calculó el coeficiente de Kappa de Cohen, el cual fue de $k= 0,92$ (Tabla II). Un tercer revisor incluyó uno de los artículos de los dos artículos donde no hubo concordancia entre los examinadores. El acuerdo K se calculó a partir de los 680 artículos de la búsqueda, para incluir 12 artículos con la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.

		Revisor 2	
		SI	NO
Revisor 1	SI	11	1
	NO	1	667
Total		12	668

Tabla II. Cálculo del coeficiente de Kappa de Cohen. Acuerdo K = 0,92.

Proporción de acuerdo: (Pra)=0,99, acuerdo esperado (Pe)=0,89. Sin acuerdo: 0,0-0,20; leve acuerdo: 0,21-0,40; acuerdo equitativo: 0,41-0,60; acuerdo moderado: 0,61-0,80; acuerdo sustancial: 0,81-1,00.

6.3 Análisis de riesgo de sesgo de los estudios

En la evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, mediante la herramienta RoB 2.0 de Cochrane (Tabla III). La mayoría de los estudios en el dominio 1 se clasificaron como bajo riesgo de sesgo (Gupta y cols., 2016; Nitecka-Buchta y cols., 2018; Zárate y cols., 2020; Tjakkes y cols., 2007), dos estudios se clasificaron como no claro al no especificar el método de la generación de la secuencia aleatoria (Nascimento y cols., 2013; Okada-Ogawa y cols., 2019) y dos estudios clasificados como alto riesgo por no presentar una asignación aleatoria (Aksu y cols., 2019; Da Silva y cols., 2012). En el dominio 2, tres estudios fueron clasificados como bajo riesgo (Nitecka-Buchta y cols., 2018; Zárate y cols., 2020; Tjakkes y cols., 2007), dos estudios como no claro al no mencionar si se realizó el ocultamiento de las asignaciones (Nascimento y cols., 2013; Okada-Ogawa y cols., 2019) y tres estudios fueron clasificados como alto riesgo por no realizar el ocultamiento de la asignación de los grupos (Aksu y cols., 2019; Gupta y cols., 2016; Da Silva y cols., 2012). En el dominio 3, tres estudios fueron clasificados como bajo riesgo (Nitecka-Buchta y cols., 2018; Zárate y cols., 2020; Tjakkes y cols., 2007), dos estudios como no claro por no mencionar si existió cegamiento de pacientes y examinadores (Nascimento y cols., 2013; Okada-Ogawa y cols., 2019) y tres estudios fueron clasificados como alto riesgo por cegamiento incompleto o no presentar ciego (Nascimento y cols., 2013; Okada-Ogawa y cols., 2019; Da Silva y cols., 2012). En el dominio 4, la mayoría de los estudios fueron clasificados como no claro al no describir la existencia de cegamiento al momento de evaluar los resultados y un estudio fue clasificado como alto riesgo al mencionar que el ciego se eliminó después de reclutar todos los pacientes (Tjakkes y cols., 2007). En los dominios 5 y 6, la mayoría de los estudios fueron clasificados como bajo riesgo, de igual modo 2 estudios fueron clasificados como alto riesgo en ambos dominios por no presentar todas las variables estudiadas descritas en los resultados o describir de forma selectiva los resultados sin tener coincidencia con el método descrito previamente (Okada-Ogawa y cols., 2019; Tjakkes y cols., 2007). De forma individual en el dominio 5, dos estudios fueron clasificados como no claros (Aksu y cols., 2019; Gupta y cols., 2016) y en el dominio 6, cuatro estudios fueron clasificados como alto riesgo por no describir todos los resultados mencionados en la metodología (Nascimento y cols., 2013; Okada-Ogawa y cols., 2019; Da Silva y cols., 2012; Tjakkes y cols., 2007). En el dominio 7 no se observó otro tipo de sesgo. En términos generales dos estudios se consideraron de bajo riesgo de sesgo (Nitecka-Buchta y cols., 2018; Zárate y cols., 2020), tres estudios se consideraron no claros al evaluar el riesgo de sesgo (Aksu y cols., 2019; Gupta y cols., 2016; Nascimento y cols., 2013) y tres estudios se consideraron de alto riesgo de sesgo (Okada-Ogawa y cols., 2019; Da Silva y cols., 2012; Tjakkes y cols., 2007).

	Aksu y cols., 2019	Gupta y cols., 2016	Nascimento y cols., 2013	Nitecka-Buchta y cols., 2018	Okada-Ogawa y cols., 2019	Zárate y cols., 2020	Da Silva y cols., 2012	Tjakkes y cols., 2007
Dominio 1: Generación de secuencias aleatorias	-	+	?	+	?	+	-	+
Dominio 2: Ocultamiento de la asignación.	-	-	?	+	?	+	-	+
Dominio 3: Cegamiento de participantes y personal investigador.	?	?	-	+	-	+	-	+
Dominio 4: Cegamiento de la evaluación de resultados.	?	?	?	?	?	?	?	-
Dominio 5: Datos de resultado incompletos.	?	?	+	+	-	+	+	-
Dominio 6: Informe selectivo.	+	+	-	+	-	+	-	-
Dominio 7: Otro sesgo.	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabla III. Herramienta Rob 2.0 de Cochrane para evaluación de riesgo de sesgo en ensayos clínicos. Categorías: (+) bajo riesgo de sesgo; (-) alto riesgo de sesgo; (?) riesgo de sesgo no claro.

Para los estudios observacionales retrospectivos se utilizó la herramienta Newcastle-Ottawa que evalúa 9 ítems agrupados en tres categorías. Cada estudio fue definido con una alta, moderada o baja calidad en relación al cumplimiento de cada ítem (Tabla IV). En la categoría de selección, un solo estudio obtuvo 3 de 4 estrellas, debido a la ausencia de la definición los controles (Bilici y cols., 2018), dos estudios obtuvieron 1 estrella por no describir la representatividad de los grupos de estudio ni tener grupos de control (Quek y cols., 2015; Yilmaz y cols., 2021), un estudio no obtuvo estrellas al no describir una completa definición de casos ni de controles (Taskesen y Cezairli, 2020). En la categoría de comparabilidad, ningún estudio obtuvo estrellas debido a que no describen la variabilidad entre los grupos de exposición y controles ni tampoco posibles ajustes en los grupos por la aparición de variables confundentes, tanto para variable principal como las variables de interés adicionales. En la categoría de exposición, dos estudios obtuvieron 1 estrella al describir la evaluación de la exposición (Bilici y cols., 2018; Yilmaz y cols., 2021), pero ningún estudio describe el método de asignación a uno u otro grupo de tratamiento ni la tasa de respuesta de cada grupo, en dos estudios no se asignaron

estrellas en esta categoría debido a que tampoco especifican cómo se evaluó la exposición de los grupos de estudios (Quek y cols., 2015; Taskesen y Cezairli, 2020). En términos generales todos los estudios observacionales retrospectivos fueron de baja calidad al ser evaluados con la herramienta Newcastle-Ottawa.

Criterio de evaluación de la calidad de los estudios.	Bilici y cols., 2018	Quek y cols., 2015	Taskesen y Cezairli, 2020	Yilmaz y cols., 2021
Selección:				
¿Es adecuada la definición de caso o exposición?	★	★	-	★
¿Representatividad de los casos?	★	-	-	-
¿Selección de controles?	★	-	-	-
¿Definición de controles?	-	-	-	-
Comparabilidad:				
Controles del estudio para el manejo del dolor	-	-	-	-
¿Se estudian controles para al menos 3 variables de interés adicionales?	-	-	-	-
Exposición:				
¿Evaluación de la exposición?	★	-	-	★
Mismo método de verificación para casos y controles	-	-	-	-
Tasa de no respuesta	-	-	-	-
Nivel de calidad general (Máximo = 9)	4	1	0	2
Categoría de calidad	Baja	Baja	Baja	Baja

Tabla IV. Herramienta Newcastle-Ottawa para evaluación de riesgo de sesgo de estudios observacionales. Clasificación de calidad de los estudios: >7 estrellas=Alta; 5-7 estrellas=Moderada; <5 estrellas=Baja.

7. DISCUSIÓN

Los anestésicos locales han mostrado características beneficiosas para el manejo del dolor orofacial en pacientes con TTM crónicos. Debido a sus mecanismos de acción, los anestésicos locales bloquean la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas, bloqueando los canales de Na⁺, K⁺ y Ca⁺⁺, además, de presentar efecto sobre los receptores ionotrópicos del glutamato como los NMDA (Flórez y cols 2008), reducen la producción de TNF- α y prostaglandinas, aumentan la producción de IL-8 e IL-10, disminuyen poliadherencias, migraciones y acumulaciones de leucocitos y alteran la función de macrófagos y monocitos (Weinschenk y cols., 2022), resultando en un eficiente efecto anestésico, analgésico, de neutralización de la sensibilización periférica y central (Aksu y cols., 2019) y de efectos antiinflamatorios (Weinschenk y cols., 2022). Los TTM crónicos son complejos en su desarrollo con características variables del dolor, por ello distintas terapias se han utilizado para su manejo. Así, el objetivo de este estudio fue determinar la efectividad de los anestésicos locales como terapia para el dolor orofacial en pacientes con TTM crónico primario.

En primer lugar, se analizaron dos artículos que estudiaron los resultados obtenidos al comparar inyecciones de anestésicos locales con inyecciones de solución salina, mostrando, en ambos estudios, una diferencia significativa en la disminución del dolor orofacial de los pacientes, tanto en dolor miofascial como dolor en la ATM (Nitecka-Buchta y cols., 2018; Tjakkes y cols., 2007). En los estudios que comparaban los anestésicos locales con otros tratamientos en pacientes con dolor miofascial. Los resultados demostraron que los anestésicos locales presentaban una mejora significativa en el dolor de los pacientes, similar a otras terapias, como terapia física, punción seca y dispositivos intraorales (Taskesen y Cezairli, 2020, Okada-Ogawa y cols., 2019). Se encontró un hallazgo importante en el que los anestésicos locales evidenciaron una ventaja en comparación a las otras terapias, debido a que presentan un alivio del dolor inmediato, el cual se mantuvo a los 30 días (Da Silva y cols., 2012; Quek y cols., 2015). Asimismo, al comparar los anestésicos locales con toxina botulínica describen una mejora significativa en el dolor a los 30 días, mientras que el alivio del dolor a los 6 y 12 meses tuvo una disminución significativa sólo para el grupo de toxina botulínica. Los anestésicos locales al ser comparados con el PRP demostraron una mayor disminución del dolor de manera inmediata y en comparación a los 6 y 12 meses (Yilmaz y cols., 2021).

Otros grupos de estudios compararon la combinación de anestésicos locales con otros tratamientos, como antidepresivos, terapia física, dispositivos intraorales, Dextrosa proloterapia y artrocentesis. Los resultados evidenciaron que en pacientes con dolor miofascial presentaron una disminución significativa del dolor orofacial al inyectar anestésicos locales, similar a los resultados evidenciados en los estudios anteriores. A los 2 meses de la aplicación, la combinación de anestésicos locales con la terapia física, presentó una mayor disminución del dolor en comparación con la terapia física sola (Nascimento y cols., 2013). Resultados similares se observaron en los pacientes con dolor de origen en la ATM. La aplicación de anestésicos locales fue efectiva en el alivio

del dolor. Además, la combinación entre anestésicos locales y otras terapias comprobó una disminución significativa del dolor en comparación a los anestésicos locales por sí solos. (Nascimento y cols., 2013; Zárate y cols., 2020).

Solo dos estudios compararon distintas técnicas de aplicación de los anestésicos locales, las inyecciones en puntos gatillos y el bloqueo del nervio maseterino. Ambos resultados son contradictorios entre sí, debido a que ambas técnicas muestran una mejora significativa en el nivel del dolor de los pacientes estudiados. Sin embargo, un estudio evidencia que las inyecciones de puntos gatillos son mejores que el bloqueo nervioso (Taskesen y Cezairli, 2020), mientras que el otro estudio demuestra que el bloqueo nervioso es superior a las inyecciones de puntos gatillos (Quek y cols., 2015), siendo difícil constatar que técnica promueve una mejoría considerable del dolor. En efecto, no se encontraron estudios que comparen distintos tipos de anestésicos locales o diferentes concentraciones del mismo anestésico, por ello no podemos determinar si algún anestésico en específico tiene mayor efectividad en el alivio del dolor orofacial. Además, los estudios son heterogéneos en su metodología, por lo tanto, no se pudo comparar los resultados obtenidos de distintos anestésicos locales y/o concentraciones.

En los estudios seleccionados se evaluaron de forma heterogénea otros parámetros distintos al dolor orofacial, entre ellos, el umbral del dolor o la limitación de la apertura bucal. Los estudios evidenciaron que las inyecciones de anestésicos locales presentaron un incremento de la apertura bucal similar al uso de dispositivos intraorales (Bilici y cols., 2018), terapia física (Nascimento y cols., 2013), punción seca (Da Silva y cols., 2012) y toxina botulínica (Yilmaz y cols., 2021). Además, los anestésicos locales demostraron mayores aumentos en los umbrales de dolor mayor en comparación con toxina botulínica (Yilmaz y cols., 2021), pero similar a la punción seca (Da Silva y cols., 2012).

Al realizar un análisis general de los estudios encontrados, los anestésicos locales presentaron una buena efectividad en el alivio del dolor en los pacientes con TTM crónico primario. Estos resultados evidenciaron similitudes con otras terapias convencionales como la fisioterapia y el uso de dispositivos (Quek y cols., 2015) analizados en el alivio del dolor orofacial de origen muscular y articular, incluso si los tratamientos fueron aplicados como inyecciones de puntos gatillos o bloqueos nerviosos. Además, Machado y cols. al comparar la efectividad de diferentes terapias (punción seca e inyecciones de sustancias), los anestésicos locales presentaron resultados significativos en el alivio del dolor orofacial, similar a otras terapias, por lo tanto, este estudio concluyó que el uso de anestésicos locales es conveniente debido a su efectividad, menor costo y alivio inmediato del dolor en comparación a otras técnicas utilizadas (Machado y cols., 2018).

El análisis crítico de la literatura evidenció que los estudios seleccionados mostraron distintos criterios para el diagnóstico de los pacientes, siendo la clasificación RDC/TMD o su versión actualizada DC/TMD la más utilizada (Schiffman y cols., 2014). Además, se observaron distintas escalas para la medición del dolor, sin embargo la escala EVA fue la utilizada por la mayoría de los estudios. También se observó diferentes tipos de anestésicos utilizados, como la lidocaína, bupivacaína, entre otros con distintas técnicas de administración, también se observaron diferentes métodos comparativos entre los

controles y los tratamientos o incluso en la combinación de ellos, por lo que generó una gran dificultad al momento de comparar los estudios encontrados.

Finalmente, la literatura evidencia que los hallazgos fueron limitados por la escasa disponibilidad de estudios realizados para el manejo del dolor utilizando anestésicos locales y la baja calidad de los estudios existentes. Los estudios analizados en este trabajo de investigación se encontró una gran variabilidad y poca rigurosidad en el diseño de la metodología, tanto en los ensayos clínicos como en los estudios observacionales. En los ensayos clínicos, la mayoría de los estudios incluidos fueron clasificados como de alto riesgo de sesgo o riesgo de sesgo poco claro, solo dos de ellos presentaron metodologías claras con bajo riesgo de sesgo (Nitecka-Buchta y cols., 2018; Zárate y cols., 2020). Además, los estudios observacionales fueron clasificados como de baja calidad debido a que presentaban evidentes fallas en su metodología. La calidad de los estudios encontrados comprometen un dificultad en la calidad de la evidencia generada.

8. CONCLUSIONES

1. De acuerdo con los estudios analizados, los anestésicos locales aplicados mediante inyecciones tienen una buena efectividad en el alivio del dolor orofacial de los pacientes con TTM crónicos primarios.
2. Los anestésicos locales resultaron tener una efectividad similar a los otros tratamientos aplicados como punción seca, terapia física, dispositivos intraorales y toxina botulínica en pacientes con TTM crónicos de origen muscular.
3. La combinación de los anestésicos locales con otras terapias resultó más efectiva en comparación a la monoterapia en pacientes con TTM crónicos tanto de origen en la musculatura o en ATM.
4. La evidencia científica existente es insuficiente y de baja calidad para determinar una absoluta efectividad de los anestésicos locales.
5. Se requieren más estudios con mejores diseños metodológicos, que midan la efectividad de los anestésicos locales en pacientes con TTM.

9. SUGERENCIAS

Se sugiere generar nueva evidencia, mediante ensayos clínicos controlados aleatorizados, y de buena calidad metodológica para el uso de los anestésicos locales en el manejo del dolor orofacial en pacientes con TTM crónicos primarios. Además, se sugiere generar evidencia que compare distintas técnicas de aplicación, concentraciones y tipos anestésicos locales para que sean empleados de forma segura y se obtenga su mayor nivel de efectividad para que aborden el dolor orofacial de origen neuromuscular y articular en los pacientes para entregarles una mejor calidad de vida.

10. RESUMEN

Antecedentes: Los anestésicos locales presentan cualidades beneficiosas para el alivio del dolor orofacial en pacientes con TTM crónicos primarios caracterizados por una diversidad en su expresión. Múltiples terapias, incluyendo los anestésicos locales, se utilizan para el manejo del dolor de estos pacientes permitiendo una mejora en la calidad de vida. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es determinar la efectividad de los anestésicos locales en la disminución del dolor orofacial en pacientes con TTM crónicos primarios.

Metodología: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases Medline vía PubMed, Scopus y Scielo entre los años 2003 y 2022. La selección fue realizada por dos revisores independientes según los criterios de elegibilidad analizando el riesgo de sesgo mediante las herramientas Rob2 y New-Castle Ottawa.

Resultados: De un total de 680 registros obtenidos de las bases de datos, 12 artículos fueron seleccionados que cumplieron los criterios de elegibilidad. Todos los estudios muestran una efectividad significativa de los anestésicos locales en el alivio del dolor y una mayor efectividad en combinación con otras terapias. La calidad de los estudios fue baja debido a un alto riesgo de sesgo en sus diseños.

Conclusiones: Los anestésicos son efectivos en el alivio del dolor orofacial en pacientes con TTM crónicos primarios, efecto similar al ser comparado con otras terapias. La combinación de los anestésicos locales con otras terapias sugiere resultados superiores. La evidencia científica es insuficiente y de baja calidad lo que sugiere el diseño de nuevos estudios para evaluar su efectividad.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aksu, Ö.; Pekin Doğan, Y.; Sayiner Çağlar, N.; Şener, B. M. (2019): Comparison of the efficacy of dry needling and trigger point injections with exercise in temporomandibular myofascial pain treatment. *Turkish journal of physical medicine and rehabilitation*, 65(3): 228–235.

Alcántara Montero, A.; Ibor Vidal, P. J. (2019): Current understanding of the concept of «nociceptive pain». *Semergen*, 45(6): 361–363.

Ananthan, S.; Benoliel, R. (2020): Chronic orofacial pain. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996), 127(4): 575–588.

Benoliel, R.; Svensson, P.; Evers, S.; Wang, S. J.; Barke, A.; Korwisi, B.; Rief, W.; Treede, R. D.; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain (2019): The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic secondary headache or orofacial pain. *Pain*, 160(1): 60–68.

Bilici, I. Ş.; Emes, Y.; Aybar, B.; Yalçın, S. (2018): Evaluation of the effects of occlusal splint, trigger point injection and arthrocentesis in the treatment of internal derangement patients with myofascial pain disorders. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: Official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 46(6): 916–922.

Cohen, S. P.; Vase, L.; Hooten, W. M. (2021): Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* (London, England), 397(10289): 2082–2097.

Da Silva, R. O. F.; Conti, P. C. R.; Araújo, C. dos R. P.; Silva, R. dos S. (2012): Evaluation of dry needling and 0.5% lidocaine injection therapies in myofascial pain trigger points in masticatory muscles. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 17(2): 113–118.

Fitzcharles, M. A.; Cohen, S. P., Clauw, D. J.; Littlejohn, G., Usui, C.; Häuser, W. (2021): Nociceptive pain: Towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet* (London, England), 397(10289): 2098–2110.

Flórez, J.; Armijo, J. A.; Mediavilla, Á. (2008): *Farmacología Humana 5ta Edición*. Elsevier Masson. (19): 355-363.

Freyenhagen, R.; Parada, H. A.; Calderon-Ospina, C. A.; Chen, J.; Rakhmawati Emril, D.; Fernández-Villacorta, F. J.; Franco, H.; Ho, K. Y.; Lara-Solares, A.; Li, C. C.; Mimenza Alvarado, A.; Nimmaanrat, S.; Dolma Santos, M.; Ciampi de Andrade, D. (2019): Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Current medical research and opinion*, 35(6): 1011–1018.

Gupta, P.; Singh, V.; Sethi, S.; Kumar, A. (2016): A comparative study of trigger point therapy with local anaesthetic (0.5% Bupivacaine) versus combined trigger point injection therapy and levosulpiride in the management of myofascial pain syndrome in the orofacial region. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 15(3): 376–383.

Higgins JPT.; Green S. (2011): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration.

IASP (2022): Pain terms: A list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology>

International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). (2020): Cephalgia: An international journal of headache, 40(2): 129–221.

Kosek, E.; Cohen, M.; Baron, R.; Gebhart, G. F.; Mico, J. A.; Rice, A.; Rief, W.; & Sluka, A. K. (2016): Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states?. *Pain*, 157(7): 1382–1386.

Latremoliere, A.; Woolf, C. J. (2009): Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The journal of pain*, 10(9): 895–926.

Machado, E.; Machado, P.; Wandscher, V. F.; Marchionatti, A. M. E.; Zanatta, F. B.; Kaizer, O. B. (2018): A systematic review of different substance injection and dry needling for treatment of temporomandibular myofascial pain. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 47(11): 1420–1432.

Messent P. (2013): DSM-5. *Clinical child psychology and psychiatry*, 18(4): 479–482.

Munzenmaier, D. H.; Wilentz, J.; Cowley, A. W., Jr (2014): Genetic, epigenetic, and mechanistic studies of temporomandibular disorders and overlapping pain conditions. *Molecular pain*, 10: 72.

Nascimento, M. M.; Vasconcelos, B. C.; Porto, G. G.; Ferdinanda, G.; Nogueira, C. M.; Raimundo, R. D. (2013): Physical therapy and anesthetic blockage for treating temporomandibular disorders: A clinical trial. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 18(1): e81–e85.

Nicholas, M.; Vlaeyen, J.; Rief, W., Barke, A.; Aziz, Q.; Benoliel, R.; Cohen, M.; Evers, S.; Giamberardino, M. A.; Goebel, A.; Korwisi, B., Perrot, S.; Svensson, P.; Wang, S. J.; Treede, R. D.; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain (2019): The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic primary pain. *Pain*, 160(1); 28–37.

Nitecka-Buchta, A.; Walczynska-Dragon, K.; Batko-Kapustecka, J.; Wieckiewicz, M. (2018): Comparison between collagen and lidocaine intramuscular injections in terms of their efficiency in decreasing myofascial pain within masseter muscles: A randomized, single-blind controlled trial. *Pain research & management*, 2018, 8261090.

Nowak, Z.; Chęciński, M.; Nitecka-Buchta, A.; Bulanda, S.; Ilczuk-Rypuła, D.; Postek-Stefańska, L.; Baron, S. (2021): Intramuscular injections and dry needling within masticatory muscles in management of myofascial pain. *Systematic Review of Clinical Trials. International journal of environmental research and public health*, 18(18): 9552.

Okada-Ogawa, A.; Sekine, N.; Watanabe, K.; Kohashi, R.; Asano, S.; Iwata, K.; Imamura, Y. (2019): Change in muscle hardness after trigger point injection and physiotherapy for myofascial pain syndrome. *Journal of oral science*, 61(1): 36–44.

Page, M. J.; McKenzie, J. E.; Bossuyt, P. M.; Boutron, I.; Hoffmann, T. C.; Mulrow, C. D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J. M.; Akl, E. A.; Brennan, S. E.; Chou, R.; Glanville, J.; Grimshaw, J. M.; Hróbjartsson, A.; Lalu, M. M.; Li, T.; Loder, E. W.; Mayo-Wilson, E.; McDonald, S.; McGuinness, L. A.; Moher, D. (2021): The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*: 372, n71.

Quek, S. Y.; Subramanian, G.; Patel, J., Ananthan, S.; Zagury, J. G.; Khan, J. (2015): Efficacy of regional nerve block in management of myofascial pain of masseteric origin. *Cranio: The journal of craniomandibular practice*, 33(4): 285–290.

Schiffman, E.; Ohrbach, R.; Truelove, E.; Look, J.; Anderson, G.; Goulet, J. P.; List, T.; Svensson, P.; Gonzalez, Y.; Lobbezoo, F.; Michelotti, A.; Brooks, S. L.; Ceusters, W.; Drangsholt, M.; Ettlin, D.; Gaul, C.; Goldberg, L. J.; Haythornthwaite, J. A.; Hollender, L.; Jensen, R.; Orofacial Pain Special Interest Group, International Association for the Study of Pain (2014): Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group. *Journal of oral & facial pain and headache*, 28(1): 6–27.

Sterne, J. A. C.; Savović, J.; Page, M. J.; Elbers, R. G.; Blencowe, N. S.; Boutron, I.; Higgins, J. P. T. (2019): RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, l4898.

Taşkesen, F.; & Cezairli, B. (2020): The effectiveness of the masseteric nerve block compared with trigger point injections and dry needling in myofascial pain. *Cranio: The journal of craniomandibular practice*, 1–6. Advance online publication.

Taylor, A.; McLeod, G. (2020): Basic pharmacology of local anaesthetics. *BJA education*, 20(2): 34–41.

Tjakkes, G. H.; Tenvergert, E. M.; de Bont, L. G.; Stegenga, B. (2007): The effect of intra-articular injection of ultracain in the temporomandibular joint in patients with preauricular pain: A randomized prospective double-blind placebo-controlled crossover study. *The Clinical journal of pain*, 23(3): 233–236.

Treede, R. D.; Rief, W.; Barke, A.; Aziz, Q.; Bennett, M. I.; Benoliel, R.; Cohen, M.; Evers, S.; Finnerup, N. B.; First, M. B.; Giamberardino, M. A.; Kaasa, S.; Korwisi, B.; Kosek, E.;

Lavand'homme, P.; Nicholas, M.; Perrot, S.; Scholz, J.; Schug, S.; Smith, B. H.; Wang, S. J. (2019): Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1):19–27.

Trouvin, A. P.; Perrot, S. (2019): New concepts of pain. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 33(3): 101415.

Weinschenk, S.; Weiss, C.; Benrath, J.; von Baehr, V.; Strowitzki, T.; Feißt, M. (2022): Anti-Inflammatory characteristics of local anesthetics: Inhibition of TNF- α secretion of lipopolysaccharide-stimulated leucocytes in human blood samples. *International journal of molecular sciences*, 23(6): 3283.

Wells, G.A.; Wells, G.; Shea, B.; Shea, B.; O'Connell, D.; Peterson, J.; Welch, Losos, M.; Tugwell, P.; Ga, S.W.; Zello, G.A.; Petersen, J.A. (2014): The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.

Woolf C. J. (2011): Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3 Suppl): S2–S15.

Yilmaz, O.; Sivrikaya, E. C.; Taskesen, F.; Pirpir, C.; Ciftci, S. (2021): Comparison of the efficacy of botulinum toxin, local anesthesia, and platelet-rich plasma injections in patients with myofascial trigger points in the masseter muscle. *Journal of oral and maxillofacial surgery: Official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 79(1): 88.e1–88.e9.

Zárate, M. A.; Frusso, R. D.; Reeves, K. D.; Cheng, A. L.; Rabago, D. (2020): Dextrose prolotherapy versus lidocaine injection for temporomandibular dysfunction: A pragmatic randomized controlled trial. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 26(11): 1064–1073.