

SPAIN ORTHOKINE MEETING - 2017

Working day with Prof. Peter Wheling



TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR MEDIANTE INFILTRACIÓN INTRAARTICULAR CON SUERO AUTÓLOGO CONDICIONADO: Revisión de la literatura y presentación de un caso clínico

Autologous conditioned serum intraarticular injections for temporomandibular joint osteoarthritis
treatment: literature review and case report



Dr. José Manuel Torres Hortelano
(DDS - PhD - Diplomate American Board Orofacial Pain)
jmtorres@clinikakranion.com



1



1.- Motivo de consulta



Varón de 26 años de edad que acude con molestias a nivel preauricular izquierdo y progresiva laterodesviación mandibular hacia la izquierda tras cirugía ortognática bimaxilar realizada 9 meses atrás.

Antecedentes:

- Con 18 años de edad es referido por el cirujano maxilofacial para valorar tratamiento combinado de ortodoncia y cirugía ortognática para corregir maloclusión dento-esquelética de clase III.
- En dicho momento no refería historia de dolor preauricular, chasquido o bloqueo mandibular.
- Refiere traumatismo facial, con 13 años de edad, lanzándose en una tirolina (se fracturó 1.1).

2

Historia previa de tratamientos ocluso-dentales:

- A los 9 años inicia tratamiento de ortodoncia removible (placa superior de expansión removible).
- A los 12 años inicia ortodoncia con aparatología fija. Un año más tarde, durante pleno tratamiento ortodóncico, se observa una laterodesviación progresiva mandibular, decidiéndose que hay que realizar un tratamiento combinado de ortodoncia y cirugía ortognática en la edad adulta.

- Extracción de terceros molares a los 18 años de edad.



- Inicia ortodoncia prequirúrgica con 22 años de edad y es intervenido de cirugía ortognática bimaxilar dos años más tarde.

3



2.- Exploración clínica prequirúrgica



EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ANTES DE INICIAR LA ORTODONCIA PREQUIRÚRGICA (22 años de edad)



Ortodoncia: Dra. M^a Luisa Ramírez y Dra. Teresa Rodríguez
Cirugía Maxilofacial: Dr. Bruno Ardanza - **Dolor orofacial:** Dr. José M. Torres

4

EXPLORACIÓN CLÍNICA ANTES DE INICIAR LA ORTODONCIA PREQUIRÚRGICA

- No refería dolor, chasquidos o historia de bloqueos.
- Exploración funcional de ATMs (joint play) normofuncional.
- Dinámica mandibular normofuncional, sin presencia de desviaciones o deflexiones.
- Musculatura craneo-cervical: Palpación digital dolorosa (leve-moderado) a nivel del pterigoideo externo, sin presencia de puntos gatillo de dolor miofascial.
- Oclusión dental: Clase III esquelética con asimetría facial por desviación mandibular a la izquierda, asociado a mordida abierta anterior, resalte disminuido y compresión maxilar.



5



2.- Exploración clínica prequirúrgica



- Alteración de la vía aérea superior: Roncador, respirador bucal, operado de vegetaciones y presencia de tabique nasal desviado.
- Hábitos y perfil psicológico: Bruxismo del Sueño, masticación unilateral derecha, onicofagia y mordisqueo objetos.



6

Orthokine® **3.- Pruebas complementarias prequirúrgicas** clínica kranion®

CBCT de ATMs prequirúrgico



7

Orthokine® **4.- Exploración clínica postquirúrgica** clínica kranion®

9 meses después de la cirugía ortognática debuta con un TTM:

- Dolor preauricular izquierdo, leve-moderado (EAV de 5/10) que aumenta durante la función masticatoria.
- Dinámica mandibular limitada, con 38 mm de máxima apertura bucal y deflexión izquierda.
- Exploración funcional de ATMs (joint play):
 - ATM-d: Normofuncional.
 - ATM-i: Traslación condilar disminuida, con dolor a la carga articular.
- Musculatura craneo-cervical: Negativa.
- Oclusión dental postquirúrgica: Recidiva de clase III, con latero-desviación mandibular progresiva hacia la izquierda.



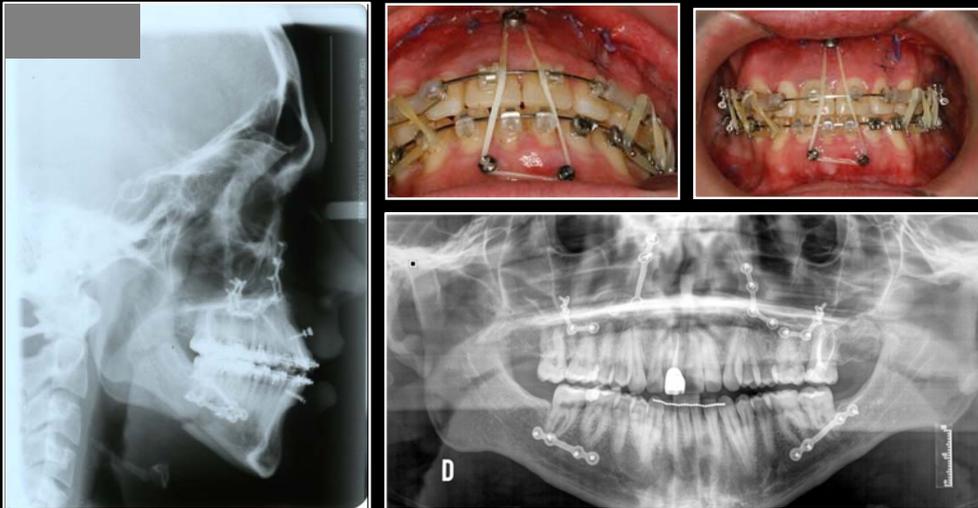
8



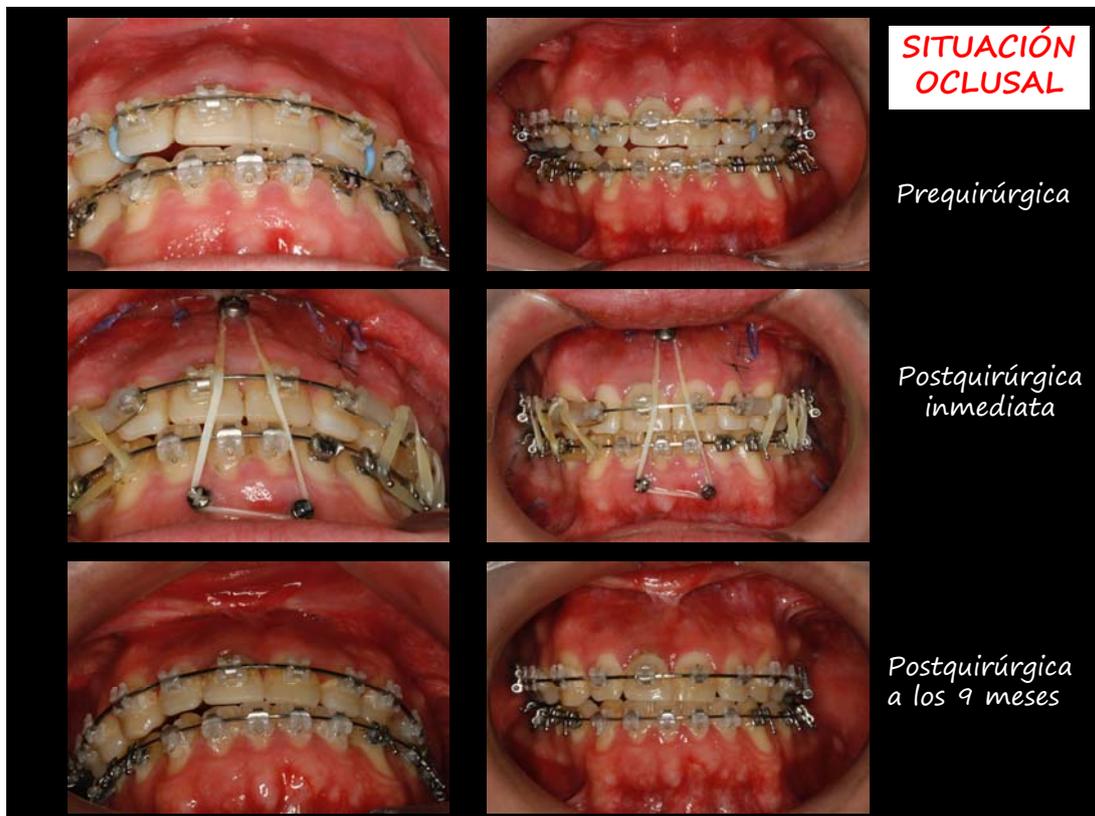
4.- Exploración clínica postquirúrgica



EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS POSTQUIRÚRGICAS



9



10

Orthokine® **4.- Exploración clínica postquirúrgica** clínica kranion®

9 meses después de la cirugía

RM de ATM-d

RM de ATM-i

CBCT - ATMs

11

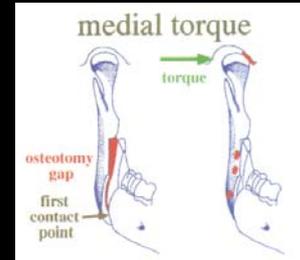
Orthokine® **5.- Diagnóstico postquirúrgico** clínica kranion®

¿Cuál sería tu diagnóstico?

12

Factores que influyen en la Posición Condilar al hacer una Osteotomía Sagital de Rama mandibular.

- ❑ Cantidad de avance o retroceso
- ❑ Simetría o asimetría del movimiento.
- ❑ Posición supina en anestesia general.
- ❑ Presión aplicada sobre la mandíbula al colocar la osteosíntesis.
- ❑ Alteraciones del torque condilar por presencia de interferencias óseas entre fragmentos
- ❑ Tipo de osteosíntesis.



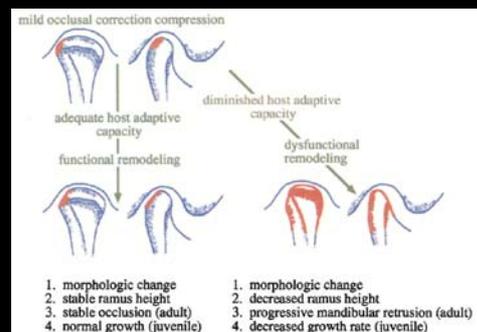
13

Remodelación disfuncional

- Reabsorción/lisis condilar idiopática
- Reabsorción condilar progresiva
- Remodelación regresiva
- Enfermedad degenerativa articular
- Necrosis avascular
- Condilisis
- Atrofia condilar
- Osteoartrosis
- Osteonecrosis

Recidiva posquirúrgica asociada a lisis condilar

Reabsorción condilar poscirugía ortognática (RCPO)



14

Orthokine®
5.- Diagnóstico postquirúrgico
clínica kranion®

Ortod Esp. 2012;52(1):10-21

ORTODONCIA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/ortodoncia

REVISIÓN

Reabsorción condilar poscirugía ortognática.
Revisión de la literatura

Teresa Rodríguez Ramírez de Arellano^{a,*}, José Manuel Torres Hortelano^b
y Alberto Cacho Casado^c

Recidiva posquirúrgica
asociada a lisis condilar

Reabsorción condilar
poscirugía ortognática
(RCPO)

15

Evolución radiológica RCPO según Dr. Hatcher

16

Orthokine®

5.- Diagnóstico postquirúrgico

clínica kranion®

¿Cuál sería tu tratamiento?

17

Orthokine®

6.- Tratamiento

clínica kranion®

```

graph TD
    A[Estabilización del proceso] --> B[Cirugía de ATM]
    B --> C[Cirugía Ortognática]
  
```

Estabilización del proceso

- Disminuir la carga condilar mediante el uso de férulas oclusales.
- Farmacoterapia.

Cirugía de ATM

- Artroscopia.
- Revascularización condilar.
- Reposición discal.
- Condiectomía y reconstrucción

Cirugía Ortognática

- Segunda cirugía ortognática a los 6-12 meses tras la remisión

18

Orthokine®

6.- Tratamiento

clínica kranion®

1. Disminución de la carga articular mediante el uso de férulas oclusales de estabilización.



2. Farmacoterapia.

| FARMACOTERAPIA | |
|---|--|
| Inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz cartilaginosa | Doxiciclina, piroxicam, simvastatin |
| Inhibidores de la producción de citoquinas proinflamatorias | Doxiciclina, piroxicam, simvastatin, infiltración de factores de crecimiento |
| Control del estrés oxidativo | Vitamina C, vitamina E, Omega 3, infiltración de ozono |
| Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa | Etanercept, methotrexate, adalimumad, simvastatin |
| Control de la tensión muscular y del bruxismo | Amitriptilina, tiagabine, clonazepam, botox |
| Reguladores de la mineralización ósea | Vitamina D, Calcio, 17β estradiol |

19

Orthokine®

6.- Tratamiento

clínica kranion®

3. Infiltraciones intraarticulares de la ATM con fracción plasmática autóloga rica en factores de crecimiento (PRGF)



SEDCYDO

Utilización de factores de crecimiento obtenidos a partir de plasma rico en plaquetas en la estabilización de procesos degenerativos de la ATM:
Estudio preliminar de 8 casos

J.M. Torres Hernández - F. Magdalena Quimánal - A. Romero García
XXI Reunión Anual de la SEDCYDO - Sevilla 14 y 15 de mayo de 2010

INTRODUCCIÓN

- La infiltración de una fracción plasmática enriquecida en factores de crecimiento (PRGF) para activar la regeneración de tejido óseo y de los tejidos blandos adyacentes a la lesión ha proporcionado resultados clínicos satisfactorios en cirugía oral y maxilofacial.
- Los factores de crecimiento (FC) son proteínas con un efecto reconocido en la formación de tejido nuevo. En este sentido es evidente que los FC liberados tras la desgranulación de las plaquetas en el lugar de la lesión proporcionan las señales iniciales para la activación de las células locales y las infiltradas, tubulando cambios en la proliferación, diferenciación y síntesis de proteínas con distintas funciones biológicas.
- Los factores de crecimiento con un carácter más específico se han utilizado en la reparación y remodelación osseointegrante con: bFGF (factor de crecimiento fibroblástico tipo 2), TGF-β1 y bFGF (factor de crecimiento transformante tipo 1 beta-2), VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial A), y PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y bFGF (factor de crecimiento fibroblástico básico o bFGF-2).
- La eficacia clínica del PRGF en la artroscopia se puede atribuir al efecto analéptico en el metabolismo del cartilago, al bloqueo de la degradación de dicho cartilago y a la creación de un ambiente fisiológico en la articulación reduciendo la inflamación y disminuyendo el dolor.

OBJETIVOS

- Realizar en el hecho de que los FC son responsables de la activación celular en cualquier sistema a través, el presente estudio se pretende evaluar la eficacia clínica de la infiltración intraarticular de FC sobre la función mandibular y el dolor articular de un grupo de pacientes que presentan signos degenerativos en la ATM.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio:

- Estudio longitudinal prospectivo abierto, en el que cada paciente actúa como control de sí mismo.
- La población del estudio estaba formada por 8 pacientes de mujeres y 2 hombres, con una edad media de 57,3 años que presentaban clínica de dolor articular y disfunción de la articulación mandibular, asociado a la presencia de signos radiológicos de degeneración articular observados mediante RMN.

Preparación del PRGF:

- Se obtuvo un total de 20 ml. de sangre mediante punción venosa unos minutos antes de hacer la infiltración, para posteriormente distribuirse en 4 tubos eutiles que contenían citrato de calcio y EDTA como anticoagulantes. Posteriormente se procedió a centrifugar los tubos a 1500 rpm (RT) PRGF System 21 - Biotechnology Institute S.L. (Barcelona) durante 8 minutos y así separar las distintas fases de la sangre. La fracción plasmática más superficial (Plasma Pobre en FC) y los siguientes 0,5 ml. Plasma con Plaquetas fueron eliminados, dejando así solo la fracción plasmática de 0,5 ml. centrada inmediatamente por encima de la zona roja y la zona blanca, obteniendo así 2 ml. de PRGF. Para activar las plaquetas y coagular el fibrinógeno se añadieron 20 ml. de citrato cálcico por cada ml. de plasma, iniciándose un proceso fibrinolítico de coagulación, que finalizó con la extracción del coágulo a nivel ortocentrífugo, obteniendo así 1 ml. por cada ATM afectada.

Mediación:

- Los pacientes fueron valorados antes de iniciar el tratamiento (T1), al mes (T2) y a los seis meses (T3) de haber realizado una infiltración de PRGF, con intervenciones sucesivas, en cada una de las ATM afectadas.
- Se registró el nivel subjetivo del dolor articular una escala analógica visual (EAV) y se registró la función mandibular mediante el Índice de Doloración BI, subíndice del Índice Cráneocondilomandibular-NCM de Fricas y Schiffman, que viene representado por un valor numérico entre 0-1 y que se obtiene de la suma de las respuestas positivas relacionadas con la función mandibular (NM), los ruidos articulares (TA) y la carga articular (CP), dividido por 26 (máximo total de respuestas positivas que puede haber).

Mediación estadística:

- El test estadístico utilizado para el hacer el análisis inferencial ha sido la t-estadística para muestras apareadas (con prueba de Kolmogorov-Smirnov para que sea normal).

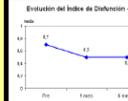
RESULTADOS Y CONCLUSIONES

- Tras observar el histograma de la calidad de medida del índice de doloración BI tras una sesión de infiltración (BI), los resultados concluyen que el procedimiento es un indicador subjetivo de dolor.
- De forma equivalente, tras haber observado la igualdad de medidas para la distribución del índice de doloración BI, los resultados concluyen que el procedimiento EAV es significativamente inferior que BI (p < 0,05).
- Se concluye que la técnica infiltrativa de PRGF en los procesos degenerativos de la ATM consigue resultados positivos en cuanto a la mejora de los niveles de dolor articular tras la administración de 3 infiltraciones a lo largo de 1 mes, y tras la evaluación a lo largo de 6 meses, siempre en respuesta similar con menores medidas para cualquier otro resultado.
- La administración intraarticular de factores de crecimiento puede considerarse una técnica efectiva en el tratamiento de pacientes con procesos de dolor degenerativo a nivel de la ATM.
- Por último, en un análisis retrospectivo, el estudio debería incluir un grupo control en un mismo tipo de tratamiento, lo que la literatura científica ha puesto de manifiesto el carácter autolimitado de este tipo de tratamiento.

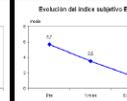
| GRUPO | D-1 | D-2 | D-3 | EAV1 | EAV2 | EAV3 |
|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| (n=8) | 0,7 (SD=0,1) | 0,5 (SD=0,1) | 0,5 (SD=0,1) | 8,8 (SD=1,8) | 3,1 (SD=2,2) | 1,5 (SD=0,7) |

DE: Valor medio del Índice de Doloración antes de iniciar el estudio (T1), después de un mes de haber realizado las infiltraciones (T2) y a los seis meses de haber finalizado el tratamiento (T3). Se utilizó el mismo criterio para el EAV.

Evolution del índice de Doloración - DI



Evolution del índice subjetivo EAV



20

OSTEOARTRITIS DE ATM Y FACTORES DE CRECIMIENTO (J.M.Torres - Clínica Kranion)

10



6.- Tratamiento



Utilización de factores de crecimiento obtenidos a partir de plasma rico en plaquetas en la estabilización de procesos degenerativos de la ATM.
Estudio preliminar de 8 casos

SEDCYO
XXI Reunión Anual de la SEDCYO - Sevilla 14 y 15 de mayo de 2010

INTRODUCCIÓN

- La utilización de la función plaquetaria autóloga en los factores de crecimiento (PRGF) para acelerar la regeneración de tejidos y de los tejidos blandos adyacentes a la lesión ha proporcionado resultados clínicos controvertidos en cirugía oral y maxilofacial.
- Los factores de crecimiento (FC) son proteínas con un efecto estimulante en la formación de tejido nuevo. En este sentido es evidente que los FC liberados tras la degradación de las plaquetas en el lugar de la lesión proporcionan los señales locales para la activación de las células locales y las infiltradas, habiendo cambios en la proliferación, diferenciación y síntesis de diversas funciones biológicas.
- Los factores de crecimiento como actividades han sido mejor caracterizados en la regeneración y remodelado osteocondral en los XCP-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1), TGF- α y TGF- β (factor de crecimiento transformante tipo 1 y beta-2), VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) y el FC PRGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y PRFP (factor de crecimiento fibroblástico básico) (FGF-2).
- La eficacia clínica del PRGF en la artroscopia se puede atribuir al efecto analgésico en el metabolismo del cartilago, al bloqueo de la degradación de dicho cartilago y a la restauración de un ambiente fisiológico en la articulación reduciendo la inflamación y disminuyendo el dolor.

OBJETIVOS

- Realizar un estudio de caso de que los FC son responsables de la activación celular en cualquier sistema o órgano, el presente estudio intenta evaluar la eficacia clínica de la infiltración autóloga de FC sobre la función mandibular y el dolor articular de un grupo de pacientes que presentan signos degenerativos en la ATM.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio:

- Estudio prospectivo abierto, en el que cada paciente actúa como control de sí mismo.
- La población del estudio estaba formada por 8 pacientes (5 mujeres y 3 hombres, con una edad media de 37,3 años) que presentaban clínica de dolor articular y disfunción de la función mandibular, asociada a la presencia de signos radiológicos de degeneración articular objetivada mediante RMN.

Preparación del PRGF:

- Se obtiene un total de 30 ml de suero mediante pasaje tres veces sucesivos antes de hacer la infiltración, para asegurarnos de que el suero contiene células viables al 3-8% como mínimo. Posteriormente se procedió a centrifugar los tubos a 1.800 rpm (BT PRGF System II - Biotecbion, Instituto S.I. Alava, España) durante 8 minutos y así obtener los distintos frascos de suero. La función plaquetaria más superficial (Plasma Pobre en FC) y los siguientes (5 ml. Plasma con Plaquetas) fueron eliminados, separando así sobre la función plaquetaria de 0,2 ml, situada inmediatamente por encima de la serie roja y la serie blanca, obteniendo así 7 ml de PRGF. Para activar las plaquetas y conseguir el fibrinogeno se añaden 70 μ l. de cloruro cálcico por cada ml. de plasma, iniciándose un proceso dinámico de coagulación, que finaliza con la retracción del coágulo a nivel intratubular, infiltrándose un total de 1 ml. por cada ATM afectada.

Medicamentos:

- Los pacientes fueron valorados antes de iniciar el tratamiento (T1), al mes (T2) y a los seis meses (T3) de haber realizado tres infiltraciones de PRGF, con intervalos semanales, en cada uno de los ATM afectados.
- Se registró el nivel subjetivo de dolor mediante una escala analógica visual (EAV) y se exploró la función mandibular mediante el Índice de Diferenciación BI, subseguido del Índice de Responsabilidad FOM de Pines y Schiffman, que viene representado por un valor numérico entre 0 y 1 y que es el índice de la suma de las respuestas positivas relacionadas con la función mandibular (MM), los ruidos articulares (TN) y la capacidad articular (TP), dividiendo por 26 (máximo total de respuestas positivas que puede haber).

Medida estadística:

- El test estadístico utilizado para el hacer el análisis inferencial ha sido la t-student para muestras apareadas (para pruebas de Kolmogorov-Smirnov para ajuste a normal).

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

- Tras contrastar la hipótesis de igualdad de medias del índice de diferenciación BI tras una serie menor de infiltraciones (DI), los resultados concluyen que el procedimiento es un significativamente inferior que DI.
- De forma que, tras haber realizado la igualdad de medias para la valoración subjetiva de la intensidad de dolor EAV, los resultados concluyen que el procedimiento EAV es significativamente inferior que EAV1 (p=0,05).
- Se concluye que la terapia infiltrativa de PRGF en los procesos degenerativos de la ATM aporta resultados positivos en cuanto a la mejora de los niveles de dolor articular tras la administración de 3 infiltraciones a lo largo de 1 mes, y con la evaluación a lo largo de 6 meses, siempre se registran clínica con mejores medidas para confirmar estos resultados.
- La infiltración intrarticular de factores de crecimiento puede constituir una línea de actuación eficaz en el tratamiento de pacientes con procesos de dolor degenerativo a nivel de la ATM.
- Por último, en un análisis retrospectivo, el estudio de estos casos es un grupo control de suero tipo de tratamiento, ya que la literatura científica ha puesto de manifiesto el carácter autolítico de este tipo de tratamiento.




CAMPANA DE FLUJO LAMINAR

GARANTÍAS MÍNIMAS DE CALIDAD Y SEGURIDAD EXIGIBLES PARA LA UTILIZACIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP) EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE LA REGIÓN DE MURCIA

ARE SUCCO

ARE LIMPIO



21

4. Infiltración intraarticular de la ATM con Suero Autólogo Condicionado (SAC) rico en factores de crecimiento y citoquinas antiinflamatorias (Orthokine®).

| Study | Type of study | Aspects related to PRP | | | Grade/Diagnosis of OA | Study design | | Assessments | Results |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------|---|--------------------|---------------------|--------------------------------------|--|
| | | Centrifugation | Injections Interval | Volume (ml) | | Treated (N) | Controls (N) | | |
| Machon 2013 ¹ | Prospective Pilot study | Single 1500 rpm (6 min) | 2 Injections biweekly | 1 | Wilkes stage IV | 10 PRP | 10 HA (10 controls) | 3 months | PRP superior to HA |
| Cömert 2015 ² | Prospective Controlled Randomized | Single 1000 rpm (10 min) | 5 Injections monthly | 1 | Clinical and CBCT evaluation (DC/TMD; axis I group IIb) | 18 PRP (32 joints) | 18 PRP (15 joints) | 12 months | PRP showed benefit |
| Giacomello 2015 ³ | Prospective | Single 590g (8 min) | 2 Injections monthly | 1.5-2 | Imaging findings (orthopantomography and MRI) | 13 PRGF-Endoret | None | 1 (after 2nd injection) and 6 months | PRP showed benefit |
| Hegab 2015 ⁴ | Prospective Controlled Randomized | Single 3200 rpm (12 min) | 3 Injections weekly | 1 | Imaging findings (radiography or MRI) | 25 PRP | 25 HA | 1, 3, 6 and 12 months | PRP superior to HA |
| Cömert 2016 ⁵ | Prospective Controlled Randomized | Single 1000 rpm (10 min) | 5 Injections monthly | 1 | Clinical and CBCT evaluation (DC/TMD; axis I group IIb) | 18 PRP (32 joints) | 13 HA (17 joints) | 12 months | No difference between PRP and HA |
| Fernández-Samroán 2016 ⁶ | Prospective Controlled Randomized | Single 590g (8 min) | Single Injection | 8 | Wilkes stage IV | 42 PRGF-Endoret | 50 controls | 3, 6, 12, 18 and 24 months | PRP showed benefit at 6 and 12 months. No difference at 18 and 24 months |

2014

2014

Research Article

Evaluation of Pain Regression in Patients with Temporomandibular Dysfunction Treated by Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Injections: A Preliminary Report

M. Pihat, M. Sainz, E. Fernández, and D. Zebiak-Wieczelka

2015

2015

Platelet-Rich Plasma Injection as an Effective Treatment for Temporomandibular Joint Osteoarthritis

Ayman F. Hegab, PhD, Hosam Eldin Ali, PhD, Mohamed Elmagary, PhD, and Mustafa G. Al-Nahig, MD

© 2015 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
J Oral Maxillofac Surg 73:1706-1713, 2015

2016

2016

EDITORIAL

Necessity of standardized protocol for platelet-rich plasma therapy in temporomandibular joint osteoarthritis

Soo-Geun Kim, D.D.S., Ph.D. Section Editor of JAOOMS
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Chonnam University, Gwangju, Korea

2016

The European Research Journal Original Article

http://www.erj.org.uk

Bilateral platelet rich plasma injections with assisted techniques for temporomandibular joint disorders

Muhammad Eren Sirok
Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, College State Hospital, Bursa, Turkey

22

OSTEOARTRITIS DE ATM Y FACTORES DE CRECIMIENTO (J.M.Torres - Clinica Kranion)

11



6.- Tratamiento



AUTOLOGOUS CONDITIONED SERUM INTRAARTICULAR INJECTIONS FOR TEMPOROMANDIBULAR JOINT OSTEOARTHRITIS TREATMENT: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT
Torres-Hortelano JM, Romero-García A, Rodríguez-Ramírez de Ardeleano T, Torres-Rabio A.
Annual Meeting of EACD, Barcelona, 28-30 September 2017

ABSTRACT
 Arthritis of the temporomandibular joint (TMJ-OA) is a degenerative disorder involving the joint and is the most common non-inflammatory disease of the TMJ, characterized by degeneration of articular cartilage of the TMJ and/or articular eminence. The biological factors between the progressive degeneration of the articular cartilage of the TMJ and the occurrence of articular pain is still largely unknown. For this reason, clinical treatment of TMJ-OA are focused, in a first stage, on the relief of articular pain with Symptomatic Modifying Osteoarthritis Drugs (SMOADs) (e.g. analgesic medication, NSAIDs, steroid injections or Symptomatic Slow Acting Drugs like Chondroitins) and finally of the pain continues, as a surgical intervention.

Which the aim to optimize conservative management and avoid or delay surgical intervention, recent studies suggest to use Disease Modifying Osteoarthritis Drugs - DMARDs in order to maintain the cartilage homeostasis of the articular joints and shift the metabolic status from catabolic to anabolic using intra-articular injections with, for example, Dexamethasone Acetate (DAA), Platelet Rich Plasma (PRP) or Plasma Rich in Growth Factors (PRGF), Autologous Conditioned Serum (ACS) or stem cells.

MATERIAL AND METHODS
 A systematic review of the relevant literature performed by us seems to confirm that autologous intra-articular therapies with ACS, such as growth factors (e.g. TGF- β , IGF-1, etc) and anti-inflammatory cytokines (e.g. Interleukin-1 Receptor Antagonist - IL-1Ra), or PRGF, mainly work only in growth factors, since clinical improvement in TMJ-OA patients. Therefore, strong evidence-based data are needed to identify the best ACS/PRGF preparation protocol (e.g. platelet concentration, timing and volume for injection, combination with anti-inflammatories, etc) according to the physiological conditions and clinical disease of the patient (e.g. inflammatory degenerative disorder, arthritis, closed lock, other osseous degeneration, etc).

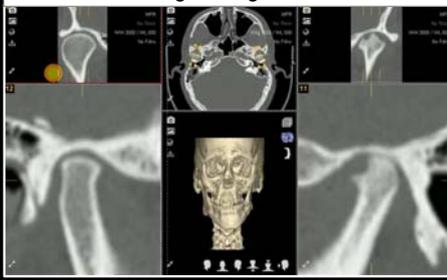
| | PRP | ACS (Orthokine®) |
|--------------------------------------|--|--|
| Autologous serum preparation | Autologous serum preparation, platelet rich plasma | Autologous serum preparation, platelet rich plasma |
| Platelet concentration | 2-4 times normal platelet count | 2-4 times normal platelet count |
| Volume | 1-2 ml | 1-2 ml |
| Frequency | 1-2 times | 1-2 times |
| Combination with anti-inflammatories | Yes | Yes |
| Combination with growth factors | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | Yes |
| Combination with PRP | Yes | Yes |
| Combination with PRGF | Yes | Yes |
| Combination with stem cells | Yes | Yes |
| Combination with hyaluronic acid | Yes | |



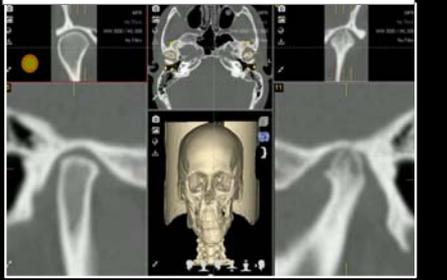
7.- Evolución (a los 12 meses)



Situación a los 9 meses después de la cirugía ortognática

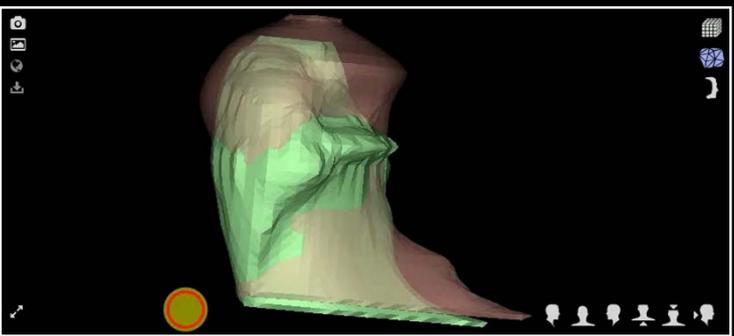


Un año después de las infiltraciones con Suero Autólogo Condicionado



Simulación 3D de superposición de cortes tomográficos condilares antes (verde) y después (rojo) de las infiltraciones con SAC.

Software superimposed CBCT scans ramu images pre (green) and post-ACS injections (red), shown bone growth in the upper condylar heat.



25

..... ahora

INTRAARTICULAR TMJ INJECTIONS OF AUTOLOGOUS CONDITIONED SERUM IN THE TREATMENT OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT OSTEOARTHRITIS: DESCRIPTION OF THE PROCEDURE AND DEVELOPMENT OF A PILOT STUDY

Romero-García A, Torres-Hortelano JM, Rodríguez-Ramírez de Arellano T, Wehling P

1. Private practice of ODF - Valencia, Valencia, Spain (EAC) 
 2. Private practice of ODF - Castellón, Castellón, Spain (EAC) 
 3. Private practice of ODF - Madrid 
 4. Faculty of Dentistry, Universidad Carlos III de Madrid, Madrid, Spain (EAC) 

Annual Meeting of EACD, Barcelona 28-30 September 2017

Background

- Arthritis or osteoarthritis of the temporomandibular joint (TMJ-OA) is a degenerative disorder involving the joint characterized by deterioration of articular tissue with consequent osseous changes in the condyle and/or articular eminence and the presence of pain.
- Clinical treatments of TMJ-OA are focused on the relief of TMJ pain and to improve function. Recent studies attempted to shift the metabolic status of the joints from the catabolic to the anabolic state using autologous intra-articular injections of growth factors¹ or stem cells².
- Autologous conditioned serum (ACS) was developed in the mid 90's and the therapeutic safety and efficacy of ACS has been shown in controlled clinical trials for knee osteoarthritis and lumbar radiculopathy³. ACS's efficacy has been ascribed to increased levels of anti-inflammatory cytokines and growth factors (e.g. TGF- β , IGF-1, IL-1Ra) achieved through incubation - which distinguishes ACS from PRP⁴ in a literature review the ACS therapy has been described as a therapeutic option in TMJ-OA with a level evidence⁵.

Methods

10 patients with TMJ-OA were treated with one-shot cell-free ACS alone (2.25 ml) or with ACS in combination with tramadolone (ACS 2.25 ml + tramadolone 0.25 ml). Before TMJ was infiltrated with ACS, TMJ was anesthetized with an infiltration of the auriculotemporal nerve with lidocaine without vasoconstrictor in all patients.

The outcomes were studied in 5 different study times and were obtained by direct measures and from validated questionnaires⁶:

- Visual Analog Scale (VAS).
- Maximal Voluntary (non assisted) Mouth Opening (MVMO).
- The Jaw Functional Limitation Scale (JFLS-20)
- Graded Chronic Pain Scale (GCPS-30 day version).
- Radiographic study using software superimposed TMJ - Cone Beam Computed Tomography scans (CBCT).

Safety has been evaluated at each visit.

Study Design

Prospective, double-blind, randomized clinical study

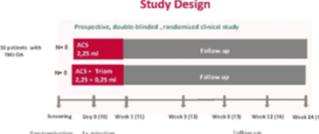


Table 1. Study Design

Results

Visual Analog Scale (VAS) was completed from all patients at baseline to week 24 at all visits. The VAS value was reduced from 7.1 to 1.5 in average in patients treated with ACS + tram and from 7.5 to 2 in patients treated with ACS alone.

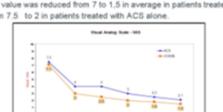


Table 2. VAS change in both groups over time

Maximal Voluntary (non assisted) Mouth Opening (MVMO) was measured from physician at baseline to week 24 at all visits. The MVMO value increased 38 to 44 mm in average in patients treated with ACS + tram and from 38 to 40 mm in patients treated with ACS alone.

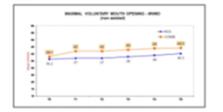


Table 3. MVMO change in both groups over time

Graded Chronic Pain Scale (GCPS-30) was completed from all patients at baseline to week 24 at all visits. We considered only Characteristic Pain Intensity. The GCPS-CPI value was reduced from 85 to 15 in average in patients treated with ACS + tram and from 70 to 20 in patients treated with ACS alone.

Jaw functional Limitation Scale (JFLS-20) was completed from all patients at baseline to week 24 at all visits, considering the Global Score. The JFLS value was reduced from 2.1 to 0.19 in average in patients treated with ACS + tram and from 2.1 to 0.3 in patients treated with ACS alone.

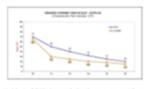


Table 4. GCPS change in both groups over time



Table 5. JFLS change in both groups over time

Conclusions

- Cell-free ACS therapy appears to be an option in the treatment of non-restrictive OA.
- The combination of cell-free ACS with tramadolone treatment leads to higher pain reduction as with ACS treatment alone. Also the measured mouth opening was higher under the combination treatment.
- No safety issues were observed during the study.
- Further clinical studies are needed to verify the results of this pilot study.

References

- Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten, interventionellen, prospektiven Studie zur Behandlung von Kniegelenksarthrose mit autologem konditioniertem Serum (ACS) im Vergleich mit Placebo. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 2004; 138: 100-106.
- Long-term efficacy of autologous conditioned serum (ACS) in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Orthopaedic Research* 2008; 26: 100-106.
- Long-term efficacy of autologous conditioned serum (ACS) in the treatment of lumbar radiculopathy: a randomized, controlled, double-blind, placebo-controlled study. *Spine* 2008; 33: 100-106.
- Autologous conditioned serum (ACS) in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a pilot study. *Journal of Oral Rehabilitation* 2017; 44: 100-106.
- Autologous conditioned serum (ACS) in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a pilot study. *Journal of Oral Rehabilitation* 2017; 44: 100-106.

Disclosures

- Wehling P: CEO of ORTHODEN AG. ORTHODEN AG holds patents on ACS Technology.
- The authors disclosed no conflict of interest during the preparation or publication of this study.

26

..... el futuro



Regeneración del cartilago con células madre mesenquimales pluripotenciales de tejido adiposo autólogo

ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/273298282>

Stem Cells for Temporomandibular Joint Repair and Regeneration

Article in Stem Cell Reviews and Reports - June 2015
DOI: 10.1007/s12015-015-9484-x

Shipin Zhang
National University of Singapore
7 PUBLICATIONS 9 CITATIONS

Wei Seong Toh
National University of Singapore
59 PUBLICATIONS 1,093 CITATIONS



CLÍNICA DKF - Dra. Karin Freitag y Dr. Haris Pipis

27

SPAIN ORTHOKINE MEETING - 2017
Working day with Prof. Peter Wheling



Thaaaaanks for your attention !!!!!



Orthokine®

Dr. José Manuel Torres Hortelano
(DDS - PhD - Diplomate American Board Orofacial Pain)
jmtorres@clinicakranion.com

clínica kranion®

28