



Depósito Legal: PPI201102ME3815

ISSN Electrónico: 3105-403X

Volumen 16, N° 33

Julio-Diciembre 2026

BIOCLÍNICA

DOI: <https://www.doi.org/10.53766/AcBio/>



**“La ciencia se trata de hacer el bien a la humanidad,
en eso basaremos nuestros principios”**

G.Velazco



**Web of
Science
Group**

ADIPOESTRUCTURACIÓN FACIAL COMO ESTRATEGIA REGENERATIVA EN LAS SECUELAS DE PARÁLISIS FACIAL PERIFERICA

FACIAL ADIPOSTRUCTURING AS A REGENERATIVE STRATEGY FOR THE SEQUELAE OF PERIPHERAL FACIAL PARALYSIS

Velazco Viloría, Gladys¹ 

1. Centro latinoamericano de Entrenamiento medico e Investigación CLEMI. Bogotá. Colombia.

EMAIL: gvelazcoula@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La parálisis facial se define como la mononeuropatía del nervio facial, con impacto funcional, estético y psicosocial. Se distingue en grandes grupos: Parálisis facial periférica: lesión del propio nervio facial; afecta todos los músculos del lado comprometido (frente, párpado, mejilla, boca).

Parálisis facial central: lesión supranuclear (corteza, vía corticonuclear); afecta predominantemente la porción inferior de la cara contralateral, respetando en gran medida la movilidad frontal por la innervación bilateral (1). Actualmente se ha se le ha atribuido su etiología a diferentes causas; Parálisis de Bell (idiopática): forma más frecuente de parálisis periférica,

representa alrededor del 50% de las parálisis faciales. Otras causas: infecciones virales (especialmente reactivación de VHS-1), traumatismos, tumores del trayecto del VII, otopatías, enfermedades autoinmunes, ACV, causas congénitas, iatrogénicas y neurológicas centrales (2).

La Incidencia estimada de parálisis de Bell: 15–35 casos por 100.000 habitantes/año, Afecta a adultos entre 15–45 años con una incidencia aproximada de decenas de miles de casos anuales en grandes poblaciones; es la entidad más prevalente entre las parálisis faciales, sin clara predilección por sexo, raza o localización geográfica. Puede aparecer a cualquier edad, con pico entre la tercera y quinta década; se asocia a factores como infecciones virales previas, embarazo, diabetes mellitus, hipertensión y estados

inmunológicos alterados, la mayoría de los casos idiopáticos son benignos y autolimitados, con recuperación espontánea en semanas o pocos meses, sin embargo con algún tipo de secuela (3). Existe reportada una clínica, impacto funcional y estético con manifestaciones típicas que acusan debilidad súbita o progresiva de los músculos de un lado de la cara: dificultad para cerrar el ojo, elevar la ceja, fruncir el ceño o sonreír de manera simétrica, asimetría facial en reposo y dinámica, caída comisural y lagofthalmos, síntomas acompañantes según nivel de lesión: alteración del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua, hiperacusia, hipolacrimación o alteración salivar (4).

Existen consecuencias funcionales y psicosociales entre las que figuran dificultades para hablar, comer y beber, por incompetencia labial y mala coordinación orofacial, riesgo de exposición corneal y queratitis por lagofthalmos, afectación de la calidad de vida por impacto estético, limitaciones funcionales y repercusión psicosocial (ansiedad, depresión, evitación social) (5).

Generalmente los tratamientos transitan entre los corticoides sistémicos en las primeras 72 horas de una parálisis de Bell moderada-grave han mostrado beneficio en la recuperación funcional, el uso de antivirales (p. ej., aciclovir) se considera cuando hay fuerte sospecha de etiología herpética, aunque la evidencia es más

controvertida y la protección ocular: lágrimas artificiales, pomadas y eventualmente oclusión nocturna para prevenir daño corneal por lagofthalmos (6)

La rehabilitación acompaña la fisioterapia, logopedia y biofeedback, la rehabilitación es clave para optimizar la recuperación y disminuir secuelas (sinquinesis, rigidez, contracturas), fisioterapia y ejercicios faciales, ejercicios de mímica dirigida, control motor, estiramiento suave y terapia manual mejoran función muscular y simetría en parálisis facial idiopática, en ocasiones con poco éxito (6)

TRATAMIENTOS COADYUVANTES EN SECUALES DE LARGA DATA

El tejido adiposo blanco dérmico (dWAT), recientemente reconocido como un componente dinámico de la unidad neuromuscular facial, comparte linaje con los fibroblastos dérmicos y puede diferenciarse en miofibroblastos en condiciones patológicas, perpetuando la fibrosis y bloqueando la recuperación funcional (7). Los pacientes con Parálisis Facial Periférica (PFP) de más de seis meses

de duración suelen mostrar una recuperación funcional limitada con terapias estándar disponibles actualmente por lo que se propone el tratamiento de adipoestructuración como una opción en estos pacientes ya que se ha demostrado muy buenos resultados con un costo mínimo y mejoras en cortos periodos de tiempo (8) como observamos en la figura 1 hay una intervención muy importante en el tejido adiposo lo que lo hace neurológicamente activo.



Figura 1. Disección superficial de cara donde se observa la presencia del tejido graso y su compartimiento con la innervación respectiva

La adipoestructuración se acompaña siempre de principios activos regenerativos que suponen un muy buen resultado en estos casos tan complicados. Las propiedades de estos compuestos activos son aditivas a la estimulación mecánica de la estructura adiposa facial, en un estudio realizado se demostró con 30 pacientes con

la misma técnica en una cohorte separada y documentaron cambios estructurales e histológicos en el tejido facial, con evidencia directa de reorganización dWAT (9), más detallada en la sección siguiente. Esta evidencia histológica en una población sin patología neuromuscular sugiere, pero no confirma, que un mecanismo similar podría

reorganizar el dWAT fibrótico hemifacial en PFP.

Queda establecido que la adipoestructuración facial podría ser un coadyuvante en el tratamiento de secuelas por PFP proponiéndose como un probable tratamiento en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Terzis JK, Anesti K. Developmental facial paralysis: a review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 Oct;64(10):1318-33. doi: 10.1016/j.bjps.2011.04.015. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21724478.
2. Morales-Puebla JM, Fernández-Fournier M, Plana-Blanco A, Lassaletta L. Variations in the treatment of acute peripheral facial paralysis. A nationwide survey. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2024 Jan-Feb;75(1):31-39. doi: 10.1016/j.otoeng.2023.09.001. Epub 2023 Sep 16. PMID: 37722655.

3. Lassaletta L, Morales-Puebla JM, Altuna X, Arbizu Á, Arístegui M, Batuecas Á, Cenjor C, Espinosa-Sánchez JM, García-Iza L, García-Raya P, González-Otero T, Mañós M, Martín C, Moraleda S, Roda JM, Santiago S, Benítez J, Cavallé L, Correia V, Estévez JM, Gómez J, González R, Jiménez J, Lacosta JL, Lavilla MJ, Peñarrocha J, Polo R, García-Purriños F, Ramos F, Tomás M, Uzcanga M, Vallejo LÁ, Gavilán J. Facial paralysis: Clinical practice guideline of the Spanish Society of Otolaryngology. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2020 Mar-Apr;71(2):99-118. English, Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2018.12.004. Epub 2019 May 13. PMID: 31097197.

4. M. Granero-Pérez, A.B. Martí-Amela, Fisioterapia en parálisis facial idiopática. Revisión sistemática, *Fisioterapia Volume 43, Issue 2, 2021, Pages 85-95, ISSN 0211-5638, https://doi.org/10.1016/j.ft.2020.09.001.*

5. Saeed F, Qureshi N, Maqsood A. Evaluation of Recovery in Bell's Palsy Patients Treated with

Physical Therapy Interventions. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2019; 35(7): 1562-1567.

2026 23 de junio;18(6):e111350. doi: 10.7759/cureus.111350. PMID: 42344748; PMCID: PMC13288580.

6. Khan AJ, Szczepura A, Palmer S, Bark C, Neville C, Thomson D, Martin H, Nduka C. Terapia física para la parálisis del nervio facial (parálisis de Bell): Una revisión sistemática actualizada y ampliada de la evidencia para la terapia de ejercicio facial. Clínica de rehabilitación. 2022 Nov;36(11):1424-1449. doi: 10.1177/02692155221110727. Epub 2022 5 de julio. PMID: 35787015; PMCID: PMC9510940.

9. Velazco GJ, Suárez-Vega DV, Solórzano EA, Mercado V, Amin M. Structural analysis of the tissue subjected to the technique of facial adipostructuring: A histological study. J Cutan Aesthet Surg. 2026;19:179-86. doi: 10.25259/JCAS_201_2025.

7. Los compartimentos de grasa de la cara: anatomía e implicaciones clínicas para la cirugía estética. Rohrich RJ, Pessa JE. Cirugía de Reconstrucción de Plástico. 2007;119:2219–2227. doi: 10.1097/01.prs.0000265403.66886.54. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

8. Calfin H, Riquelme V, Velazco G, Sequera M, Castro C. Adipoestructuración facial con modulación bioquímica en la parálisis facial periférica crónica: un informe de caso. Cureus.

¿QUÉ HACER CUANDO ENVEJECE LA SALA DE ESPERA?

WHAT TO DO WHEN THE WAITING ROOM GETS OLD?

Bustillos R., Lorena¹



1. Universidad de Los Andes (ULA).

EMAIL: loritabustillos@gmail.com

Estimado Editor: La odontología contemporánea enfrenta un desafío creciente: atender una población que envejece rápidamente y que cada vez es más frecuente en las salas de espera. El crecimiento demográfico del adulto mayor es uno de los fenómenos más acelerados y trascendentes de nuestro tiempo: la población mundial de 60 años y más pasará

de 1.100 millones en el 2023 a 1400 millones en el 2030, para el 2050 las cifras indican que 1 de cada 6 personas tendrá más de 60 años.

El envejecimiento no solo transforma la cavidad oral, sino también la manera en que los pacientes viven la experiencia de la atención odontológica. La sala de espera se

convierte en un espacio simbólico donde se reflejan las necesidades, expectativas y vulnerabilidades del adulto mayor. El paciente geriátrico nos recuerda que la odontología debe trascender y abrirse a la comprensión integral del paciente. La espera puede ser un momento de ansiedad, de cansancio físico o de reflexión sobre la propia fragilidad.

Es así, que el funcionalismo oral adquiere un papel central. El envejecimiento conlleva cambios en la masticación, la fonación, la deglución y la coordinación neuromuscular, que impactan directamente en la calidad de vida. La rehabilitación de un adulto mayor no puede limitarse, debe orientarse a preservar y optimizar las funciones orales esenciales. Restituir la capacidad de

alimentarse adecuadamente, comunicarse con claridad y mantener la tonicidad muscular y así devolver la salud integral de nuestros pacientes adultos mayores.

Uno de los problemas más prevalentes en el adulto mayor es el edentulismo, esta pérdida dentaria no solo compromete la función masticatoria y la nutrición sino también la autoestima, la interacción social y la percepción de bienestar, es por ello la necesidad de realizar protocolos restauradores bien diseñados que devuelvan al paciente independencia, seguridad y participación activa en su entorno.

La formación académica debe asumir este reto, preparar clínicos capaces de

comprender la dimensión funcional, emocional y social del edentulismo es un compromiso ineludible. La odontogeriatría exige protocolos que integren rehabilitación estética y funcional, acompañados de sensibilidad hacia la experiencia del paciente adulto mayor. La sala de espera envejecida nos recuerda que la odontología no se ejerce solamente en el sillón dental, sino también en los ambientes y en las diversas funciones que sostienen la vida cotidiana.

Cuando envejece la sala de espera, la odontología se transforma en un acto de cuidado integral. Reconocerlo es avanzar hacia una disciplina que combina ciencia y humanidad, técnica y empatía, rehabilitación y acompañamiento. Porque

cada paciente adulto mayor que espera es también un testimonio vivo de que nuestra labor consiste en rehabilitar sonrisas, preservar funciones y devolver calidad de vida.

EFFECTO DE HyperEM PARA MODELADO CORPORAL EN PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS, CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS ASOCIADOS AL ESTADO NUTRICIONAL Y METABOLISMO EN UN GRUPO DE MUJERES VENEZOLANAS

Víctor Ollarves¹ , Zulay Rivera^{1,2} , Ingrid Rivera^{1,3} , Dennis Lugo⁴ ,

Norma Pedreañez¹, Ariana Araujo⁵, Juan Vasquez⁵, Orquídea Rodríguez⁴ ,

Martín Sánchez⁴ , Isabel Hagel⁴ 

1. Unidad Medico Estética Láser (UNIMEL), Caracas Venezuela.
2. Cátedra de Bioquímica, Escuela JM Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
3. Cátedra de Farmacología, Escuela JM Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
4. Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
5. Metodocoma, Caracas, Venezuela/ Escuela de Nutrición UCV, Caracas, Venezuela.

EMAIL: drazulayderma@gmail.com / unimelpublicaciones@gmail.com

CORRESPONDENCIA: Zulay Rivera: Cátedra de Bioquímica, Escuela J.M. Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela/ Unidad Medico Estética Láser (UNIMEL) Caracas, Venezuela.

RESUMEN

El sobrepeso y la acumulación de grasa abdominal constituyen un problema de salud pública. El objetivo de este trabajo fue evaluar la viabilidad y seguridad de la aplicación de tecnología de campos electromagnéticos focalizados de alta intensidad (hyperEM) para reducir la grasa abdominal. Se realizó un estudio piloto observacional, con consentimiento informado, en 32 mujeres ($37,3 \pm 9,4$ años). Las pacientes recibieron tratamiento con HyperEM (6 sesiones 3 veces por semana). Antes y después del tratamiento, se midieron la actividad cardiovascular y respiratoria, parámetros antropométricos (peso, talla, IMC, pliegues cutáneos), bioquímicos (concentraciones séricas de colesterol total y fraccionado): HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, enzimas lactato deshidrogenasa, creatinina quinasa. total (CK), alanina aminotransferasa, transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) y potasio) y el espesor de la grasa abdominal por ecosonograma. Después del tratamiento se observó una disminución significativa ($p < 0,0001$) en los valores de los pliegues cutáneos suprailíaco y abdominal y en el grosor de la grasa abdominal (supraumbilical, infraumbilical o lateral). Los valores de colesterol y HDL / Col disminuyeron apreciablemente. Los valores de las enzimas TGO y CK aumentaron, siendo significativa la variación de la CK ($p < 0,0001$) en los pacientes que no realizan ejercicio físico con frecuencia. Sin embargo, la variación en el CK promedio estuvo dentro de lo esperado (menos de 5 veces el valor de referencia inicial). No hubo síntomas clínicos relacionados con

rabdomiólisis o daño muscular hasta dos meses después del tratamiento. Así, la tecnología HyperEM es segura y eficaz para aumentar el tono muscular, fortalecer los músculos abdominales y reducir la grasa abdominal.

PALABRAS CLAVE: grasa abdominal; pliegues cutáneos; ecografía; HDL/COL; CK; TGO; HyperEM.

**EFFECT OF HyperEM FOR BODY MODELING ON ANTHROPOMETRIC, CLINICAL AND
BIOCHEMICAL PARAMETERS ASSOCIATED WITH NUTRITIONAL STATUS AND
METABOLISM IN A GROUP OF VENEZUELAN WOMEN**

ABSTRACT

Overweight and abdominal fat accumulation constitutes a public health problem. The objective of this work was to evaluate the feasibility and safety of the application of high intensity focused electromagnetic fields technology (hyperEM) to reduce abdominal fat. An observational pilot study was carried out, with informed consent, in 32 women (37.3 ± 9.4 years). The patients underwent treatment with HyperEM (6 sessions 3 times a week). Before and after treatment, cardiovascular and respiratory activity, anthropometric parameters (weight, height, BMI, skin folds), biochemical parameters (serum concentrations of total and fractionated cholesterol) were measured: HDL, LDL, VLDL, metabolic enzymes: lactate

dehydrogenase (LDH), total creatinine kinase. (CKT), alanine aminotransferase, glutamic-oxaloacetic transaminase (TGO) and Potassium and Potassium. Also, the thickness of the abdominal fat by ecosonogram was determined. After treatment, a significant decrease ($p < 0.0001$) was observed in the values of the supra-iliac and abdominal skin folds and in the thickness of the abdominal fat (supraumbilical, infraumbilical or lateral). Cholesterol and HDL / Chol values decreased appreciably. The values of the TGO and CKT enzymes increased, with a significant variation on CKT values ($p < 0.0005$) in patients who do not frequently perform physical exercise. However, the variation in the average CKT was within the expected (less than 5 times the baseline reference value). There were no clinical symptoms related to rhabdomyolysis or muscle damage up to two months after treatment. Thus, HyperEM technology is safe and effective to increase muscle tone, strengthen abdominal muscles, reducing abdominal fat.

KEYWORDS: learning abdominal fat; skinfolds; ecosonogram; HDL/COL; CK; TGO; HyperEM.

INTRODUCCIÓN

Introducción

Diversos estudios han mostrado un aumento progresivo y acelerado de la obesidad tanto en países desarrollados

como en vías de desarrollo, en ambos sexos y en todos los grupos de edad. Las tasas de obesidad, como mínimo, se han triplicado desde 1980 en algunas partes de América del Norte, Europa del Este, Oriente Medio,

las Islas del Pacífico, Australia y China. La región latino-americana no está ajena a esta tendencia y el aumento en las cifras de obesidad se ha hecho más evidente a medida que los países mejoran su ingreso económico (1,2).

El sobrepeso como trastorno de la nutrición ha sido asociado a un aumento de morbilidad y mortalidad, siendo un factor de riesgo de varias enfermedades crónicas no transmisibles algunas de las cuales son causa importante de muerte en adultos. Un fitness físico deficitario se asocia al desarrollo de patologías metabólicas como la hipertensión arterial, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hígado graso no alcohólico, cáncer, entre otros (3). También, la falta de fuerza muscular se ha asociado a un aumento en la probabilidad

de desarrollo de enfermedades lumbopélvicas. Adicionalmente las imágenes de los cuerpos delgados y musculares fomentados y publicitados ampliamente por los medios de comunicación conducen a una alta tasa de insatisfacción en los pacientes cuya apariencia física no corresponde a la del “cuerpo ideal”. Esta situación se ha asociado a la depresión crónica. Estudios realizados en la población norteamericana indican que hasta el 60.7% de los hombres y el 71.6% de las mujeres de la población no están satisfechos con su cuerpo (4). La acumulación de grasa abdominal es uno de los trastornos más frecuentes en personas con sobrepeso, obesas e incluso antropométricamente en la norma (5,6). Debido a la poca disponibilidad de tiempo

para una rutina de ejercicios, existe la necesidad de una solución más práctica para reducir la grasa y mejorar la apariencia del abdomen, así como la de resolver problemas de salud asociados a la obesidad y fallas en la fuerza muscular tanto en adultos jóvenes como en personas mayores. Estas condiciones están impulsando el mercado de diferentes tecnologías para el modelado corporal. En este sentido HyperEM es **una nueva tecnología no invasiva aprobada por la FDA desde 2018. Aporta soluciones a individuos con poco tiempo para dedicar al ejercicio diario.** Así, por cada sesión se producen aproximadamente 23.000 contracciones musculares. Actúa fortaleciendo la musculatura interna del abdomen, reduciendo los depósitos de grasa(7),

mientras que en los **glúteos** actúa elevándolos y fortaleciéndolos(4). La onda electromagnética penetra hasta 7 cm de profundidad y estimula el músculo produciendo hipertrofia (aumento del diámetro de la célula) e hiperplasia (aumento del número de células a nivel muscular).

Por otra parte, varios estudios han demostrado la eficacia de los ejercicios musculares para fortalecer los músculos del suelo pélvico y mejorar la incontinencia urinaria en mujeres(8,9). En este sentido, HyperEM estimula eficazmente los músculos del suelo pélvico con miles de contracciones supramaximales por sesión. La estimulación conduce a la recuperación

del control sobre los músculos del piso pélvico y por ende de la vejiga (8).

Aunque ensayos clínicos preliminares sugieren la efectividad del uso de tecnologías basadas en HyperEM en la reducción de la grasa abdominal y la tonificación muscular, su efecto sobre indicadores antropométricos y bioquímicos asociados al estado nutricional que pudieran ser importantes para evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento no ha sido aún bien estudiado. El objetivo de este trabajo fue evaluar la factibilidad y seguridad del uso de HyperEM utilizando el equipo HyperSculpt® (VioSculpt®) en un grupo voluntario no seleccionado de mujeres que acuden a la consulta privada para modelado corporal, particularmente en la reducción de la grasa

abdominal, así como sobre parámetros clínicos, antropométricos y bioquímicos que pueden variar con el ejercicio físico de alta intensidad.

Metodología

Población

Se evaluaron 32 pacientes de sexo femenino que acudieron a la consulta privada de medicina estética en la Unidad Médico Estética Láser (UNIMEL) en Caracas, Venezuela, para modelamiento corporal no invasivo.

Previo al tratamiento, se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente para trabajar con hyperEM como terapia no invasiva con fines de modelaje corporal, así como para su conformidad en el uso de datos incluyendo fotografías con fines científicos y educativos. El trabajo fue

aprobado por el Comité de Bioética de UNIMEL.

Determinación de parámetros clínicos

Se examinaron las pacientes haciendo énfasis en antecedentes cardiovasculares, renales, enfermedades crónicas que comprometen el sistema respiratorio y gastrointestinal. Se consideraron criterios de exclusión trastornos cardiovasculares, embarazo, partos recientes, cirugías recientes, terapia anticoagulante, marcapasos, implantes electrónicos, bombas de fármacos, desfibrilador, neuroestimulador implantado e implantes metálicos. No haberse sometido a tratamientos estéticos o quirúrgicos corporales 6 meses antes. Se realizó una historia clínica incluyendo antecedentes

personales y hábitos haciendo énfasis en la práctica de ejercicios.

Se determinaron antes durante y después de tratamiento con HyperEM variaciones en parámetros antropométricos: Índice de masa corporal (10–13), proporción de área grasa y área muscular determinados mediante el método de impedancia bioeléctrica descrito en la literatura (14) utilizando el equipo OMRON BF511 así como los pliegues cutáneos supra-ilíaco y abdominal utilizando calíper (Lange R) (15). Se determinó antes durante y después de tratamiento el espesor de grasa abdominal mediante ecografía (16–18). Los cambios en el tono muscular fueron evaluados mediante estudios de fotografía digital.

Exámenes de laboratorio

Previo y posterior al tratamiento con HyperEM se determinaron las concentraciones séricas de colesterol total y fraccionado (HDL, LDL, VLDL), triglicéridos, las enzimas Lactato Deshidrogenasa (LDH), Creatinina Kinasa (CK) total, transaminasa pirúvica o Alanina Aminotransferasa (TGP o ALAT), Transaminasa Glutámico-Oxalacética (TGO) y Potasio. Las determinaciones fueron realizadas en un laboratorio especializado en pruebas bioquímicas empleando equipo automatizado.

Protocolo de tratamiento con HyperEM

Las pacientes fueron sometidas a tratamiento del abdomen utilizando tecnología HyperEM mediante un dispositivo de HyperSculpt®. El procedimiento completo consistió en 6

sesiones distribuidas en dos semanas (3 veces por semana interdiario). Cada sesión fue de 30 minutos bajo supervisión médica. El tratamiento se realizó con el aplicador del dispositivo colocado sobre el área abdominal actuando sobre el músculo recto abdominal y los músculos oblicuos externos e internos. La posición del aplicador se ajustó al comienzo del tratamiento para garantizar contracciones distribuidas de manera homogénea. La intensidad de estimulación inicial se estableció de acuerdo con el umbral de tolerancia de las pacientes comenzando desde 10% aumentando cada 15 segundos aproximadamente hasta llegar al máximo de 100%. Todos los pacientes llegaron al 100% de intensidad.

Evaluación clínica durante el tratamiento

Se evaluó la actividad cardiovascular y respiratoria en los pacientes antes durante y después del tratamiento. El examen fue realizado por médicos internistas con experiencia en evaluación cardiovascular y respiratoria incluyendo toma de tensión arterial y frecuencia cardíaca y respiratoria.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de los datos utilizando el programa GraphPad Prism versión 5.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego California USA). Se compararon los promedios de los valores para los diferentes parámetros obtenidos previo y posterior al tratamiento utilizando la prueba de t pareada de dos colas con un intervalo de confianza de 95%.

Resultados

1. Características del grupo tratado

En la Tabla 1 se muestran las características del grupo de mujeres tratadas con HyperEM. Se evaluaron 32 pacientes de sexo femenino con una edad promedio de $37,3 \pm 9,4$ años. Se observó que el 37,5% de las pacientes presentaron sobrepeso de ellas, 9,4% demostraron ser obesas. Hasta la fecha, 100% de las pacientes continúa en el programa después de varias sesiones. Ninguna paciente ha presentado efectos colaterales como hematomas, petequias, dolor muscular o enrojecimiento en las áreas de aplicación después de cada sesión de tratamiento. Sólo 15% de las pacientes en el programa ha manifestado dolor variable de las cuales el 1% ha manifestado dolor intenso. Clínicamente, no se

reportaron variaciones importantes en la actividad cardiovascular y respiratoria en los pacientes antes durante y después del tratamiento.

2. Influencia del tratamiento con HyperEM en distintos parámetros antropométricos

En la tabla 2 se observan las variaciones de los distintos parámetros antropométricos después de tratamiento con hyperEM. Se puede apreciar que el tratamiento modifica levemente el Índice de Masa Corporal (IMC) observándose una disminución significativa en el % de grasa total acompañado de un aumento significativo en el % de masa muscular. Además, se observa una disminución extremadamente significativa en los valores correspondientes a los pliegues supra ilíaco y abdominal indicando

una disminución apreciable de la grasa abdominal.

3. Influencia del tratamiento con hyperEM en el volumen de grasa abdominal medido por ecografía

Acorde con las variaciones observadas en los valores de pliegues cutáneos tanto abdominal como supra ilíaco, la tabla 3 muestra diferencias significativas, después de tratamiento, en el espesor de la grasa abdominal medido por ecografía. Las diferencias fueron estadísticamente significativas independientemente de la localización (supraumbilical, infraumbilical o lateral en el abdomen). Se observó que el componente que más contribuye a estas diferencias es la grasa superficial.

4. Efecto del tratamiento con hyperEM sobre distintos parámetros bioquímicos.

En la tabla 4 se observan los valores de los parámetros bioquímicos asociados al estado nutricional y metabolismo antes y después del tratamiento. Se observó un descenso, estadísticamente significativo en los valores de Colesterol y HDL/Col. Sin embargo, se puede observar que Los valores de las enzimas TGO, TGP y CKT aumentaron significativamente después del tratamiento con hyperEM. En la tabla 5 se observan los valores de CK dependiendo de la práctica de ejercicios siendo los valores de esta enzima significativamente más elevados en los pacientes que no realizan frecuentemente ejercicios. En la tabla 6 se observa que en los pacientes que no realizan ejercicios y

están en la norma respecto al peso, la enzima se eleva significativamente después del tratamiento con hyperEM. Valores similares se observan en aquellos pacientes que no realizan ejercicios con frecuencia y tienen sobrepeso (Tabla 7). Es decir, el peso del paciente no influye en la variación de la enzima respecto al tratamiento con hyperEM pero sí la práctica de ejercicio frecuente.

5. Influencia del tratamiento con Hypersculpt en el tono muscular

La evaluación de fotografías digitales (Figura1) mostró una reducción del volumen abdominal y una mejoría en el tono muscular que correlaciona con las variaciones en los valores de los estudios ecográficos.

Discusión

En este estudio se investigó el uso potencial de la tecnología HyperEM para modelado corporal no invasivo en un grupo de 32 mujeres venezolanas que acudieron a la consulta de UNIMEL para modelado corporal. La aplicación de hyperEM utilizando un dispositivo de HyperSculpt® demostró ser efectiva en la reducción del volumen abdominal tonificando los músculos en todas las pacientes que participaron en el estudio. Como se explicó en la introducción, la aplicación de HyperEM induce casi 20 mil pulsos en una sesión de 30 minutos. Tal frecuencia de estímulos nerviosos conduce a contracciones musculares supramaximales que no son alcanzables voluntariamente. El tejido muscular se ve obligado a adaptarse

a este estrés, lo que resulta en hiperplasia e hipertrofia muscular mejorando significativamente la tonicidad muscular. Estos resultados confirman hallazgos previos reportados en otros trabajos (4,19–22). Debido a que la aplicación de HyperEM no afecta nociceptores no es dolorosa (23) ocasionando mínimas molestias en las mujeres participantes en el programa.

Los datos presentados en este trabajo muestran una reducción sustancial en la grasa subcutánea abdominal medida con parámetros antropométricos y ecográficos. Estos resultados son muy similares a los de otro trabajo reciente realizado por Katz y colaboradores en donde se utilizó un protocolo similar de estimulación muscular electromagnética para reducir la grasa abdominal (17). En ese estudio, los análisis

de ecografía reportan que 1 mes después de 4 sesiones de tratamiento, cada paciente mostró una reducción en el espesor de la capa de grasa (promedio 19.0%), y esta reducción continuó hasta 3 meses después de aplicado el tratamiento (promedio 23.3%) (17). Similarmente Kinney y colaboradores encontraron una reducción promedio del 18,6% en la grasa abdominal, evaluada con resonancia magnética, a los 2 meses después de cuatro sesiones de tratamiento con HyperEM (20). En otro estudio realizado en Alemania se demostró que la aplicación de campos electromagnéticos focalizados de alta intensidad (HIFEM) en abdomen y glúteos es eficaz y bien tolerada, logrando en solo cuatro sesiones una reducción promedio del 15,7 % del tejido adiposo subcutáneo y un

incremento del 26,1 % en el grosor del músculo recto abdominal, acompañado de una disminución de 2,84 cm en la circunferencia abdominal. Además de los cambios objetivos, tanto pacientes como médicos reportaron altos niveles de satisfacción y mejoras estéticas significativas, sin efectos adversos relevantes (24). En línea con los resultados presentados de este y otros estudios, un estudio clínico reciente evaluó el efecto de HIFEM en el área glútea y encontró un incremento significativo del grosor muscular, que fue aún mayor cuando se combinó con radiofrecuencia. A los tres meses de seguimiento, los pacientes tratados con la combinación mostraron hasta un 35% más de ganancia en volumen muscular que aquellos que recibieron solo

HIFEM. Estos datos respaldan la eficacia y seguridad de esta tecnología, destacando su potencial no invasivo para el fortalecimiento y la remodelación corporal (25). Estos hallazgos refuerzan la evidencia existente sobre el valor clínico de la tecnología HIFEM para la remodelación corporal no invasiva.

Resultados similares de diferentes ensayos clínicos utilizando distintas metodologías de evaluación sugieren que el uso de tecnología HyperEM causa una reacción localizada consistente y repetible en el tejido adiposo. Los resultados observados en cuanto a reducción del tejido adiposo son comparables con los obtenidos con tecnologías térmicas, que rutinariamente reportan reducciones que oscilan entre 20% y 29% (26,27). Sin embargo, a diferencia de

los dispositivos térmicos que afectan externamente la membrana celular del adipocito, HyperEM funciona sobre el músculo, causando contracciones supramaximales. Se ha propuesto que estas contracciones causan alteraciones metabólicas en el área grasa circundante que puede conducir a la liberación de ácidos grasos libres saturados a nivel local (28) que ocasionan la apoptosis de los adipocitos (29). Hallazgos en modelos experimentales soportan estos resultados (28,30,31). Se ha investigado el efecto de tratamiento con HyperEM sobre los procesos apoptóticos y bioquímicos en el tejido subcutáneo en un modelo experimental porcino. En la evaluación histológica se observó un aumento estadísticamente significativo de 91,7% en

el número de núcleos apoptóticos en el tejido adiposo después de un solo tratamiento con HyperEM (28). La apoptosis del tejido adiposo observada se asoció una mayor presencia de marcadores moleculares pro apoptóticos (TNF- α , TIMP-1, FGF-7 y BCL2)(28) como respuesta al tratamiento así como con una mayor concentración de ácidos grasos en el suero sanguíneo. Esto, sugiere una relación potencial entre ácidos grasos liberados después de las contracciones musculares y la apoptosis de los adipocitos, sin embargo, esta hipótesis requiere más investigación para su validación.

Adicionalmente en este trabajo se encontraron cambios significativos en el IMC. Este efecto podría explicarse por un aumento en el metabolismo basal

ocasionado por el intenso ejercicio a nivel local en el abdomen. De hecho, el tratamiento con HyperEM se asoció a una reducción significativa en los niveles séricos de triglicéridos, colesterol y HDL- colesterol. Estos resultados sugieren que el ejercicio intenso estimula el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos al hígado para ser degradado. Por otra parte, la reducción significativa de la grasa abdominal podría reflejarse en variaciones en el IMC. Sin embargo, se necesitaría un estudio más amplio para confirmar estos hallazgos.

El aumento significativo de los niveles séricos de la enzima creatinfosfoquinasa (CK) indica extensa actividad muscular durante el tratamiento. CK es una enzima que cataliza la conversión de creatinina durante la actividad. Cuando el músculo

está en reposo, la creatina se encuentra principalmente fosforilada (**fosfocreatina**) y al iniciar un esfuerzo físico intenso de corta duración, la fosfocreatina se divide en creatina y fosfato, liberando energía que se utiliza para mantener los niveles de ATP que el músculo necesita para generar las contracciones(32). En este trabajo, la actividad de CK se evaluó antes y después de 8 horas de haber finalizado el tratamiento (6ta sesión). Una de las complicaciones asociadas a la elevación de esta enzima durante el ejercicio intenso es la rabdomiólisis, que se presenta con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y analíticas que dependen de la severidad del daño muscular y de la etiología, y oscilan entre elevaciones asintomáticas de las enzimas musculares séricas y

enfermedad grave con elevación extrema enzimática, desequilibrios hidroelectrolíticos e insuficiencia renal aguda (32). La rabdomiólisis se ha definido como un aumento de CK mayor que 5 veces el valor límite superior del rango de referencia para el sexo (mujeres: 30-135 U/l, hombres: 55-170 U/l) (32,33). En este estudio, se observó una variación significativa de esta enzima posterior al tratamiento siendo esta variación mayor en los pacientes que no realizan ejercicios frecuentes e independientemente del peso. Sin embargo, la variación en el promedio de CK estuvo dentro de lo esperado (menor de 5 veces el valor de referencia basal). Estos resultados coinciden con otros estudios realizados en atletas de alta competencia(33). No hubo ningún síntoma

clínico en las participantes en el estudio que indicara la presencia de rabdomiólisis o alguna alteración importante relacionada con daño muscular hasta dos meses después de la aplicación. Aunque la concentración de CK en suero se mantuvo dentro de límites esperados y generalmente retorna a niveles basales rápidamente una vez finalizado el tratamiento, consideramos que hubiese sido importante evaluar los niveles de CK a las 48 horas y a la semana posterior al tratamiento. Por otra parte, los resultados indican que en individuos que practican ejercicios físicos frecuentemente hay una mejor adecuación metabólica evitando variaciones elevadas de enzimas como la CK comparado con el aumento en los valores de esta enzima que se observó en individuos que no practican ejercicios

con frecuencia. No hay actualmente en la literatura evidencias previas de aumento en la CK después de ejercicio intenso, en individuos sanos que no practican ejercicios. Todos los estudios se han realizado en atletas de alta competencia. Por lo que la respuesta a nivel metabólico y a nivel bioquímico frente a HyperEM en estos individuos debe estudiarse con mayor profundidad en un grupo más amplio. Por otra parte, La LDH es una enzima que también está involucrada en el metabolismo muscular. Cataliza la conversión de lactato al ácido pirúvico y viceversa. Sin embargo a diferencia de otros trabajos realizados en deportistas de alta competencia (34–36) en este estudio no se observó un aumento apreciable en esta enzima.

En este trabajo también se observó que las enzimas TGP o ALAT y TGO aumentaron significativamente después de tratamiento. Estas enzimas catalizan la transferencia de los grupos alfa amino de la alanina y el ácido aspártico respectivamente al grupo alfa ceto del ácido cetoglutarico. Son intracelulares. La ALAT se localiza en el citosol y la TGO en un 20% en el citosol y 80% en la mitocondria. La TGO además del hepatocito se localiza en el corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, y en menor proporción en páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos. Se liberan al torrente sanguíneo cuando hay alteraciones de las membranas de las células que las contienen. Su elevación durante el ejercicio intenso sugiere alteraciones transitorias en el metabolismo de las proteínas en el

hígado debido a los requerimientos energéticos del esfuerzo físico, coincidiendo con resultados obtenidos en otros estudios en grupos de individuos que realizan ejercicios intensos (37–40). Las alteraciones en los niveles de TGO, podrían estar relacionadas además a los cambios estructurales que ocurren durante la aplicación local de HyperEM en el tejido muscular. No se correlacionaron con ningún síntoma clínico adverso asociado al riesgo cardiovascular estrictamente monitoreado durante la aplicación.

Se puede concluir que HyperEM es un abordaje tecnológico seguro y eficaz para el modelado corporal no invasivo. Aumenta el tono muscular y reduce la grasa abdominal. Sin embargo, su uso debe ser bajo estricta vigilancia médica, respetando los criterios

de exclusión y monitoreando rutinariamente el comportamiento de las enzimas involucradas en los cambios metabólicos que ocurren durante el ejercicio intenso.

Agradecimientos

Agradecemos al personal de enfermería de UNIMEL por su dedicación y compromiso con este trabajo.

Este trabajo fue financiado con fondos privados del centro UNIMEL. Los autores declaran que no hay ningún tipo de conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Quintero FS, Ariza AJ, García FB, De Molano NC, Benavides MC, Muñoz SC, et al. Sobrepeso y obesidad: Revisión y puesta al día de la Sociedad Latinoamericana de

Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) [Internet]. Vol. 46, Acta Gastroenterologica Latinoamericana. 2016 [cited 2019 Jul 30]. p. 131–59. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/1993/199346231014.pdf>

2. Landaeta-Jiménez M, Herrera-Cuenca M, Méndez-Pérez B, Ramírez G, Vásquez M, Hernández P. Estudio venezolano de nutrición y salud 2015 en el ámbito del estudio latinoamericano de nutrición y salud. An Venez Nutr [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 30];30(1):68–74. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Pablo_Hernandez_Rivas/publication/326176347_Estudio_Venezolano_de_Nutricion_y_Salud_2015_en_elambito_del_Estudio_Latinoamericano_de_Nutricion_y_Salud/links/5b3c897d0f7e9b0df5ec99bf/Estudio-Venezolano-de-Nutricion-y-Sa

3. Abarzúa V. J, Viloff C. W, Bahamondes V. J, Olivera P Y, Poblete-Aro C, Herrera-Valenzuela T, et al. Efectividad de ejercicio físico intervalado de alta intensidad en las mejoras del fitness cardiovascular, muscular y

composición corporal en adolescentes: una revisión. Rev Med Chil [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 30];147(2):221–30. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872019000200221&script=sci_arttext&tlng=en

4. Jacob C, Kinney B, Busso M, Chilukuri S, McCoy JD, Bailey C, et al. High Intensity Focused Electro-Magnetic Technology (HIFEM) for Non-Invasive Buttock Lifting and Toning of Gluteal Muscles: A Multi-Center Efficacy and Safety Study. J Drugs Dermatol [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 30];17(11):1229–32. Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/30500146>

5. Popa IR, Sotolongo OCG, Gámez ÁA. El índice cintura-talla como variable de acumulación de grasa para valorar riesgo cardiovascular. Rev Cuba Med Mil [Internet]. 2013 [cited 2019 Dec 14];42(4). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572013000400004&script=sci_arttext&tlng=en

6. Scarsella C, Després JP. Tratamiento de la obesidad: necesidad de centrar la atención en los pacientes de alto riesgo caracterizados por la obesidad abdominal. Cad Saude Publica [Internet]. 2003 [cited 2019 Dec 14];19(suppl 1):S7–19. Available from: https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0102-311X2003000700002&script=sci_arttext&tlng=en

7. Katz B, Bard R, Goldfarb R, Shiloh A, Kenolova D. Ultrasound Assessment of Subcutaneous Abdominal Fat Thickness After Treatments With a High-Intensity Focused Electromagnetic Field Device: A Multicenter Study. Dermatol Surg [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 15];45(12):1542–8. Available from: <https://journals.lww.com/dermatologicsurgery>

8. VOORHAM-VAN DER ZALM PJ, PELGER RCM, STIGGELBOUT AM, ELZEVIER HW, LYCKLAMA A NIJEHOLT GAB. Effects of magnetic stimulation in the treatment of pelvic floor dysfunction. BJU Int [Internet]. 2006 May [cited 2019 Jul 30];97(5):1035–8. Available from:

<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.2006.06131.x>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0884533608321700>

9. Samuels JB, Pezzella A, Berenholz J, Alinsod R. Safety and Efficacy of a Non-Invasive High-Intensity Focused Electromagnetic Field (HIFEM) Device for Treatment of Urinary Incontinence and Enhancement of Quality of Life. *Lasers Surg Med* [Internet]. 2019 Jun 7 [cited 2019 Jul 30];lsm.23106. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lsm.23106>

10. WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. *World Heal Organ* [Internet]. 2008 [cited 2019 Aug 3];(December):8–11. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583>

11. Ness-Abramof R, Apovian CM. Waist circumference measurement in clinical practice [Internet]. Vol. 23, *Nutrition in Clinical Practice*. 2008 [cited 2019 Aug 3]. p. 397–404. Available from:

12. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body Mass Index , Waist Circumference , and Hesth Risk: Evidence in Support of Current. *jamanetwork.com* [Internet]. 2002 [cited 2019 Aug 3];162(18):2074–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/213542>

13. Kondrup J, Allison S, Elia M, Vellas B, Nutrition MPC, 2003 U. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* [Internet]. 2003 [cited 2019 Aug 3];22(4):415–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561403000980>

14. Martín Moreno V, Gómez Gandoy B, Antoranz González MJ, Fernández Herranz S, Gómez De La Cámara A, de Oya Otero M. Validación del monitor de medición de la grasa corporal por impedancia bioeléctrica OMRON BF 300. *Aten Primaria*. 2001;28(3):174–81.

15. Alvero Cruz JR, Cabañas Armesilla MD, Herrero de Lucas A, Martínez Riaza L, Moreno Pascual C, Porta Manzanido J, et al. Protocolo de valoración de la composición corporal para el reconocimiento médico-deportivo. Documento de consenso del grupo español de cineantropometría de la federación española de medicina del deporte. Arch Med del Deport [Internet]. 2009 [cited 2019 Aug 7];26(Cc):166–79. Available from: <http://www.femede.es/documentos/ConsensoCine131.pdf>

16. Azzi AJ, Lafrenière A, Gilardino M, Hemmerling T. Ultrasonography Technique in Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue Measurement: A Systematic Review. J Ultrasound Med [Internet]. 2019 Apr 12 [cited 2019 Aug 3];38(4):877–88. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jum.14789>

17. Katz B, Bard R, Goldfarb R, ... AS 38th A annual, 2018 U. IN SUBCUTANEOUS ABDOMINAL FAT THICKNESS FOLLOWING HIGH-INTENSITY FOCUSED ELECTRO-MAGNETIC

(HIFEM®) FIELD TREATMENTS: A MULTI solunismedical.com [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 30]; Available from: https://www.solunismedical.com/wp-content/uploads/2019/02/Emsculpt_CLIN_Study-2_ENUS100.pdf

18. Gold MH, Coleman WP, Coleman W, Weiss R. A randomized, controlled multicenter study evaluating focused ultrasound treatment for fat reduction in the flanks. J Cosmet Laser Ther [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2019 Aug 3];21(1):44–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14764172.2018.1444778>

19. Abulhasan JF, Rumble YLD, Morgan ER, Slatter WH, Grey MJ. Peripheral electrical and magnetic stimulation to augment resistance training. J Funct Morphol Kinesiol [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec 15];1(3):328–42. Available from: www.mdpi.com/journal/jfkm

20. Kinney BM, Lozanova P. High intensity focused electromagnetic therapy evaluated by

magnetic resonance imaging: Safety and efficacy study of a dual tissue effect based non-invasive abdominal body shaping. *Lasers Surg Med.* 2019 Jan 1;51(1):40–6.

21. Henriksen L, Simonsen J, Haerskjold A, Linder M, Kieler H, Thomsen SF, et al. Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2).

22. Jacob CI, Paskova K. Safety and efficacy of a novel high-intensity focused electromagnetic technology device for noninvasive abdominal body shaping. *J Cosmet Dermatol.* 2018 Oct 1;17(5):783–7.

23. Tyler DJ. Peripheral nerve stimulation. In: *Neuroprosthetics: Theory and Practice: Second Edition.* World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.; 2017. p. 300–47.

24. Giese S. A German Prospective Study of the Safety and Efficacy of a Non-Invasive, High-intensity, Electromagnetic Abdomen and

Buttock Contouring Device. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Sep 9];14(1):30. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7869812/>

25. DiBernardo B, Chilukuri S, McCoy JD, Katz B, Goldberg DJ. High-Intensity Focused Electromagnetic Field With Synchronized Radiofrequency Achieves Superior Gluteal Muscle Contouring Than High-Intensity Focused Electromagnetic Field Procedure Alone. *Aesthetic Surg journal Open forum* [Internet]. 2023 Jan 11 [cited 2025 Sep 9];5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36654971/>

26. Ingargiola MJ, Motakef S, Chung MT, Vasconez HC, Sasaki GH. Cryolipolysis for Fat Reduction and Body Contouring: Safety and Efficacy of Current Treatment Paradigms. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Jun 25;135(6):1581–90.

27. Kennedy J, Verne S, Griffith R, Falto-Aizpurua L, Nouri K. Non-invasive subcutaneous

fat reduction: A review. Vol. 29, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 1679–88.

28. Weiss RA, Bernardy J. Induction of fat apoptosis by a non-thermal device: Mechanism of action of non-invasive high-intensity electromagnetic technology in a porcine model. *Lasers Surg Med*. 2019 Jan 1;51(1):47–53.

29. Hardy S, El-Assaad W, Przybytkowski E, Joly E, Prentki M, Langelier Y. Saturated fatty acid-induced apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells. A role for cardiolipin. *J Biol Chem* [Internet]. 2003 Aug 22 [cited 2019 Dec 15];278(34):31861–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12805375>

30. Halaas Y, Bernardy J. Mechanism of nonthermal induction of apoptosis by high-intensity focused electromagnetic procedure: Biochemical investigation in a porcine model. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Mar 1;

31. Cook J, Pozner JN. Commentary on: Noninvasive Induction of Muscle Fiber Hypertrophy and Hyperplasia: Effects of High-Intensity Focused Electromagnetic Field Evaluated in an In-Vivo Porcine Model: A Pilot Study. *Aesthetic Surg J* [Internet]. 2020 [cited 2020 Feb 24]; Available from: <https://academic.oup.com/asj/advance-article-abstract/doi/10.1093/asj/sjz244/5607540>

32. Baird MF, Graham SM, Baker JS, Bickerstaff GF. Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery [Internet]. Vol. 2012, *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2012 [cited 2019 Dec 16]. p. 1–13. Available from: <http://downloads.hindawi.com/journals/jnume/2012/960363.pdf>

33. Lamponi L, Altube AJ, Gallardo MF, Marbán M, Biaggioni M, Romano H, et al. COMPORTAMIENTO DE LAS ENZIMAS MUSCULARES LUEGO DE UNA CLASE DE SPINNING. *Rev Argentina Med* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 16];6(2):77–80. Available from:

<http://www.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/201>

with different rest intervals. J Strength Cond Res. 2010 Jun;24(6):1657–62.

34. Linossier MT, Dormois D, Perier C, Frey J, Geyssant A, Denis C. Enzyme adaptations of human skeletal muscle during bicycle short-sprint training and detraining. Acta Physiol Scand [Internet]. 1997 [cited 2019 Dec 16];161(4):439–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-201X.1997.00244.x>

37. Noakes TD. Effect of Exercise on Serum Enzyme Activities in Humans. Vol. 4, Sports Medicine: An International Journal of Applied Medicine and Science in Sport and Exercise. 1987. p. 245–67.

35. Machado M, Koch AJ, Willardson JM, Pereira LS, Isabel Cardoso M, Motta MKS, et al. Effect of varying rest intervals between sets of assistance exercises on creatine kinase and lactate dehydrogenase responses. J Strength Cond Res [Internet]. 2011 [cited 2019 Dec 16];25(5):1339–45. Available from: http://thekeep.eiu.edu/kss_fac/17

38. Adedapo KS, Akinosun OM, Arinola GO, Odegbemi BO, Adedeji OI. Plasma Biochemical Changes During Moderate and Vigorous Exercises. ISSN Int J Sport Sci Eng [Internet]. 2009 [cited 2019 Dec 16];03(02):1750–9823. Available from: <http://www.academia.edu/download/40882654/sscivol03no02paper02.pdf>

36. Rodrigues BM, Dantas E, De Salles BF, Miranda H, Koch AJ, Willardson JM, et al. Creatine kinase and lactate dehydrogenase responses after upper-body resistance exercise

39. Gimenez M, Florentz M. Serum enzyme variations in men during an exhaustive “square-wave” endurance exercise test. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1984 Jan;52(2):219–24.

40. Plavina L, Mackevics V, Smagare S, Cakstinš A, Stankevica J. Anthropometric Parameters and

Biochemical Markers of Military Personnel
Under the Influence of High Physical and
Psychological Loads. Proc Latv Acad Sci Sect B
Nat Exact, Appl Sci Proc Latv Acad Sci Sect B Nat
Exact, Appl Sci. 2019;73(4):341–7.

EVALUATION OF IN VITRO ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF *SIDA ACUTA*

Thiyagarajan Aishwarya¹, Brigida S.², Arul Amutha Elizabeth³, Ram S. Ganesh⁴

1. Post Graduate, Department: Pharmacology. Sree Balaji Medical College & Hospital, Chrompet, Chennai.
2. Associate Professor, Department: Pharmacology. Sree Balaji Medical College & Hospital, Chrompet, Chennai.
3. Professor and HOD. Department: Pharmacology. Sree Balaji Medical College & Hospital, Chrompet, Chennai.
4. Assistant Professor. Department: Orthopaedics. Vels Medical College & Hospital, Manjankaranai, Tiruvallur, Chennai.

EMAIL: mmdcdentalomfp@gmail.com

CORRESPONDENCIA: Dr. Aishwarya Thiyagarajan. Sree Balaji Medical College & Hospital

ABSTRACT

BACKGROUND & OBJECTIVES: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and corticosteroids are the most commonly used anti-inflammatory drugs in clinical practice, despite their side effects [1,2]. This indicates the need for the development of an effective, safe, and economical anti-inflammatory drug with fewer harmful side effects. In many developing countries, plants used in medicine are the main source of therapy, but only a few have strong scientific backing [3]. *Sida acuta*, also known as the common wireweed, is a pan-tropical shrub

used in different herbal medical practices. Recent studies have shown its significant anti-inflammatory activity compared to other conventional anti-inflammatory drugs. The aim of this study is to determine the in vitro anti-inflammatory activity of *Sida acuta*, to confirm its traditional use in the treatment of inflammation, and to explain its mechanism of action.

MATERIALS & METHODS: The anti-inflammatory activity of *Sida acuta* was determined by comparing it with the standard diclofenac sodium using two different methods [4,5]. 1)

Hypotonicity-induced human red blood cell (HRBC) membrane stabilization assay: Samples of 200 to 1000 µg, prepared in phosphate buffer solution, were tested against diclofenac sodium as

a standard. The extent of HRBC hemolysis and membrane stabilization (protection) was determined spectrophotometrically by measuring the optical density at 560 nm. The anti-

inflammatory activity was measured as the percentage of RBC lysis. 2) Bovine Serum Albumin (BSA) Denaturation Assay, where ethanol extracts of the sample (200-1000 µg concentrations)

were compared with standard aspirin as a control. The level of protein precipitation was measured in terms of optical density (OD) spectrophotometrically at 660 nm. Anti-inflammatory

activity is expressed as the percentage of protein denaturation % of inhibition of hemolysis or protein denaturation (anti-inflammatory activity) = (O.D. of Control - O.D. of Sample) / (O.D. of

Control) X 100. **RESULT:** The sample extracts are able to stabilize the erythrocyte membrane in hypotonic solution and exhibit more major activity than diclofenac sodium at different doses

(200–1000 µg concentrations). The HRBC membrane acts similarly to the lysosomal membrane. If HRBC membrane stabilizes by using the extract, then it means the extracts also stabilizes the

lysosomal membrane. The sample also demonstrated a very high percentage of inhibition of

protein denaturation compared to aspirin, thereby exhibiting its higher anti-inflammatory potency. CONCLUSION: In this study, we showed that the *Sida acuta* extracts have enormous potential and can be used to inhibit the inflammatory responses. These findings collectively underscore the therapeutic potential of *Sida acuta* as an anti-inflammatory agent, validating its traditional applications and suggesting avenues for further research and development in phytomedicine.

KEYWORDS: *Sida acuta*; Anti-inflammatory; HRBC; Albumin denaturation; protein denaturation; Medicinal plant; Diclofenac; In vitro assays.

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA IN VITRO DE *SIDA ACUTA*

RESUMEN

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los corticosteroides son los antiinflamatorios más utilizados en la práctica clínica, a pesar de sus efectos secundarios [1,2]. Esto indica la necesidad de desarrollar un antiinflamatorio eficaz, seguro y económico con menos efectos secundarios perjudiciales. En muchos países en desarrollo, las plantas utilizadas en medicina son la principal fuente de terapia, pero solo unas pocas cuentan con un sólido respaldo científico [3]. *Sida acuta*, también conocida como hierba de alambre común, es un arbusto pantropical utilizado en diversas prácticas de medicina herbal. Estudios recientes han demostrado su importante actividad antiinflamatoria en comparación con otros

antiinflamatorios convencionales. El objetivo de este estudio es determinar la actividad antiinflamatoria in vitro de Sida acuta, confirmar su uso tradicional en el tratamiento de la inflamación y explicar su mecanismo de acción. **MATERIALES Y MÉTODOS:** La actividad antiinflamatoria de Sida acuta se determinó comparándola con el diclofenaco sódico estándar utilizando dos métodos diferentes [4,5]. 1) Ensayo de estabilización de la membrana de eritrocitos humanos (HRBC) inducido por hipotonicidad: Se probaron muestras de 200 a 1000 µg, preparadas en solución tampón de fosfato, frente al diclofenaco sódico como estándar. El grado de hemólisis de HRBC y estabilización (protección) de la membrana se determinó espectrofotométricamente midiendo la densidad óptica a 560 nm. La actividad antiinflamatoria se midió como el porcentaje de lisis de eritrocitos. 2) Ensayo de desnaturalización de albúmina sérica bovina (BSA), donde los extractos de etanol de la muestra (concentraciones de 200-1000 µg) se compararon con aspirina estándar como control. El nivel de precipitación de proteínas se midió en términos de densidad óptica (DO) espectrofotométricamente a 660 nm. La actividad antiinflamatoria se expresa como el porcentaje de desnaturalización de proteínas % de inhibición de la hemólisis o desnaturalización de proteínas (actividad antiinflamatoria) = $(D.O. \text{ del control} - D.O. \text{ de la muestra}) / (D.O. \text{ del control}) \times 100$. **RESULTADO:** Los extractos de la muestra son capaces de estabilizar la membrana del eritrocito en solución hipotónica y exhiben una actividad mayor que el diclofenaco sódico en diferentes dosis (concentraciones de 200 a 1000 µg). La membrana de los eritrocitos humanos actúa de forma similar a la membrana lisosomal. Si la membrana de los eritrocitos humanos se estabiliza con el uso del extracto, entonces significa que el extracto también estabiliza la membrana lisosomal. La muestra también demostró un

porcentaje muy alto de inhibición de la desnaturalización de proteínas en comparación con la aspirina, lo que demuestra su mayor potencia antiinflamatoria. **CONCLUSIÓN:** En este estudio, demostramos que los extractos de Sida acuta tienen un enorme potencial y pueden utilizarse para inhibir las respuestas inflamatorias. Estos hallazgos, en conjunto, subrayan el potencial terapéutico de Sida acuta como agente antiinflamatorio, validando sus aplicaciones tradicionales y sugiriendo vías para futuras investigaciones y desarrollos en fitomedicina.

PALABRAS CLAVE: learning Sida acuta; Antiinflamatorio; HRBC; Desnaturalización de albúmina; Desnaturalización de proteínas; Planta medicinal; Diclofenaco; Ensayos in vitro.

INTRODUCTION

Inflammation is a basic protective mechanism of the body in response to tissue injury, infection, or injurious stimuli, with the goal of eliminating the underlying cause of cellular injury and initiating the repair of damaged tissues ^[1,6]. The process of inflammation involves a complex cascade of cellular and biochemical reactions mediated by inflammatory cells, cytokines, prostaglandins, and lysosomal enzymes.

Although acute inflammation is physiological and self-limiting, chronic inflammatory conditions can arise from persistent and uncontrolled inflammation, which plays a significant role in the pathogenesis of various diseases, including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, cardiovascular diseases, neurodegenerative disorders, metabolic syndrome, and certain cancers ^[1].

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and corticosteroids are the cornerstone of anti-inflammatory therapy. These drugs have been found to be effective in the treatment of inflammation by primarily inhibiting cyclooxygenase enzymes and reducing the synthesis of inflammatory mediators ^[2,9]. However, the chronic use of NSAIDs has been found to be associated with severe side effects, including gastrointestinal ulceration, renal dysfunction, cardiovascular complications, and hypersensitivity reactions. Similarly, the chronic administration of corticosteroids has been found to be associated with immunosuppression, osteoporosis, metabolic disorders, and adrenal insufficiency. These drawbacks make it imperative to look for safer, more effective,

and more economical alternatives, especially from natural sources ^[2,3].

Medicinal plants have long been used in traditional systems of medicine and are a rich source of bioactive compounds with therapeutic potential ^[3,10]. In many developing nations, herbal medicines have continued to be the mainstay of healthcare due to their ease of availability, affordability, and perceived safety. However, despite their widespread use in traditional medicine, scientific proof of many medicinal plants is still limited ^[4,5].

Sida acuta, of the family Malvaceae, is a pantropical shrub known as common wireweed. It has long been used in traditional folk medicine for the treatment of pain, inflammation, fever, wounds, and infectious diseases ^[4,11]. Phytochemical

analysis of *Sida acuta* has shown the presence of flavonoids, alkaloids, phenolic compounds, saponins, and glycosides, many of which have been found to possess antioxidant and anti-inflammatory properties ^[12-14]. Earlier studies have indicated that *Sida acuta* extracts may possess membrane-stabilizing and protein-protective properties, which are vital in the inhibition of inflammatory responses ^[6-9].

There are many in vitro techniques that are used for testing the potential of compounds to have an anti-inflammatory effect. Some of these techniques include assays that test the ability of a compound to stabilize human red blood cell (HRBC) membranes and to denature bovine serum albumin (BSA). The HRBC membrane has a similar structure to the lysosomal

membrane, so when a compound can stabilize the HRBC membrane, then it indicates that this compound may have the ability to inhibit the release of lysosomal enzymes at the site of inflammation ^[15, 16]. Similarly, there is extensive documentation of protein denaturation being a major contributor to inflammation and tissue damage, so it is thought that agents that can inhibit protein denaturation will be effective as anti-inflammatory agents. ^[17]

Based on this background, the research aims to evaluate the in vitro anti-inflammatory property of the ethanolic extract of *Sida acuta* leaves. The research will make use of two validated assays: the HRBC membrane stabilization test and the BSA denaturation test, and compare the findings with the standard anti-

inflammatory compounds. The research aims to scientifically prove the traditional claim of *Sida acuta* and to reveal the mechanism of its anti-inflammatory properties.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Study Design

This in vitro study investigates the anti-inflammatory properties of *Sida acuta* leaf extracts using the HRBC membrane stabilization test^[15,18] and the BSA denaturation test^[17,19], which are well-established methods for evaluating anti-inflammatory activity. Diclofenac is used as the control to compare the effectiveness of the *Sida acuta* extract.

2.2 Selecting Plant Material and Authentication

The fresh leaves of *Sida acuta* were harvested from a local plant source. The plants were authenticated by a certified botanist to ensure that they were free from any diseases and contaminants before harvesting. After harvesting, the leaves were properly washed with distilled water to remove any dirt and debris and then shade-dried at room temperature for 7-10 days. After drying, the leaves were coarsely ground using a mechanical grinder and then packed in tightly sealed glass containers until the time of extraction.^[6-9]

2.3 Extraction with Ethanol

The dried *Sida acuta* leaf powder was used to prepare crude ethanolic

extracts through maceration. The solvent used was a 70% ethanol solution, and the dried leaf material was submerged for 72 hours with occasional agitation to ensure the best possible extraction of the bioactive compounds. After maceration, the mixture was filtered using Whatman No. 1 filter paper to separate the plant material. The filtrate was then evaporated under reduced pressure using a rotary evaporator to obtain an amorphous semi-solid crude ethanolic extract, which was stored in a refrigerator at 4°C until further use. A set of diluted solutions of the crude extract was made by taking an aliquot and adding more ethanol to make a final concentration of 200, 400, 600, 800, and 1000 µg/ml.

2.4 Chemical Reagents and Other Materials

For this study, analytical-grade reagents were used. Diclofenac sodium was used as a control for anti-inflammatory properties. For other solutions, such as PBS, BSA, TBS, hyposaline, and the like, laboratory procedures were followed. Distilled water was used in all experiments and dilutions.

2.5 Preparation of Human Red Blood Cells (HRBCs)

2.5.1 Preparation of HRBCs^[15,18]

Prior to blood collection, consent from a healthy donor was sought. Blood was collected in heparinized tubes and centrifuged at 3000 RPM for 10 minutes. The packed cells were then washed three times with isotonic PBS (pH 7.4). The final

washed cells were re-suspended to a 10% v/v HRBC suspension in PBS.

2.5.2 Experimental Procedure

The hypotonicity-induced hemolysis method was used to evaluate the samples.

Each reaction mixture contained:

- 1.0 mL of test sample at different concentrations (200-1000 µg/mL)
- 1.0 mL of 0.2 M phosphate buffer
- 0.5 mL of a 10% HRBC suspension
- 0.5 mL of 0.25% hyposaline solution

The mixtures were maintained at 37°C for 30 minutes, followed by centrifugation at 3,000 rpm for 20 minutes. Hemoglobin released into the supernatant was

quantified as OD (Optical Density) using spectrophotometry at 560 nm.

Diclofenac sodium was used as the standard drug.

2.5.3 Calculation of Percentage Hemolysis

The percentage hemolysis was calculated using the formula:

$$\% \text{ Hemolysis} = \frac{[(\text{OD of control} - \text{OD of test sample}) / \text{OD of control}] \times 100\%}$$

The extent of membrane stabilization was deduced from the extent to which the sample inhibited hemolysis compared to the control.

2.6 Bovine Serum Albumin (BSA)

Denaturation Assay

2.6.1 Preparation of BSA Solution ^[17,19]

A 0.4% (w/v) BSA solution is prepared in Tris-buffered saline (0.05 M Tris, 0.15 M NaCl, pH 7.6). The pH is then adjusted to 6.4 with glacial acetic acid to facilitate denaturation upon heating.

2.6.2 Experimental Procedure

In test tubes, 1 mL of the above-prepared BSA solution is mixed with *Sida acuta* extract at concentrations of 200, 400, 600, 800, and 1000 µg/mL. Diclofenac was used as the control. The mixtures are then incubated at 37°C for 20 minutes, followed by heating at 72°C for 10 minutes in a water bath to facilitate protein denaturation. The

mixture is then cooled to room temperature for 20 minutes. Turbidity, which indicates protein precipitation, is measured at 660 nm using a UV-visible spectrophotometer. Quantification was done in terms of optical density (OD). Each experiment is performed in duplicate, and the mean value of the absorbance is recorded.

2.6.3 Calculation of Percentage Inhibition of Protein Denaturation

The percentage inhibition is calculated using the following formula:

$$\% \text{ Inhibition} = [(OD \text{ of control} - OD \text{ of test sample}) / OD \text{ of control}] \times 100\%$$

The extent of protein denaturation was deduced from the extent to which the

sample inhibited protein denaturation compared to the control.

2.7 Statistical Analysis

Results are expressed as mean $\pm$ SD (Standard Deviation). The density-dependent response and IC₅₀ (half maximal inhibitory concentration) values were analyzed using linear regression. When comparing the test samples to the standard drugs, the relevant statistical tests were applied, and differences were considered significant if $p < 0.05$.

3. RESULTS

3.1 Human Red Blood Cell (HRBC)

Membrane Stabilization Assay

For anti-inflammatory activity screening, the ethanolic extract of *Sida acuta* was evaluated for its membrane-stabilizing activity against hemolysis of red blood cells induced by hypotonic stress. The extract showed a concentration-dependent membrane-stabilizing activity in the range of 200-1000 $\mu\text{g/mL}$.

In the lower concentration range (200 $\mu\text{g/mL}$), there was a slight inhibition of hemolysis, suggesting partial membrane stabilization of RBCs. With increasing concentrations, hemolysis was inhibited significantly, with maximum membrane stabilization at 1000 $\mu\text{g/mL}$.^[15,16]

A comparison between the *Sida acuta* extract (SAE) and the conventional NSAID, Diclofenac Sodium (DS), reveals significant differences in their ability to

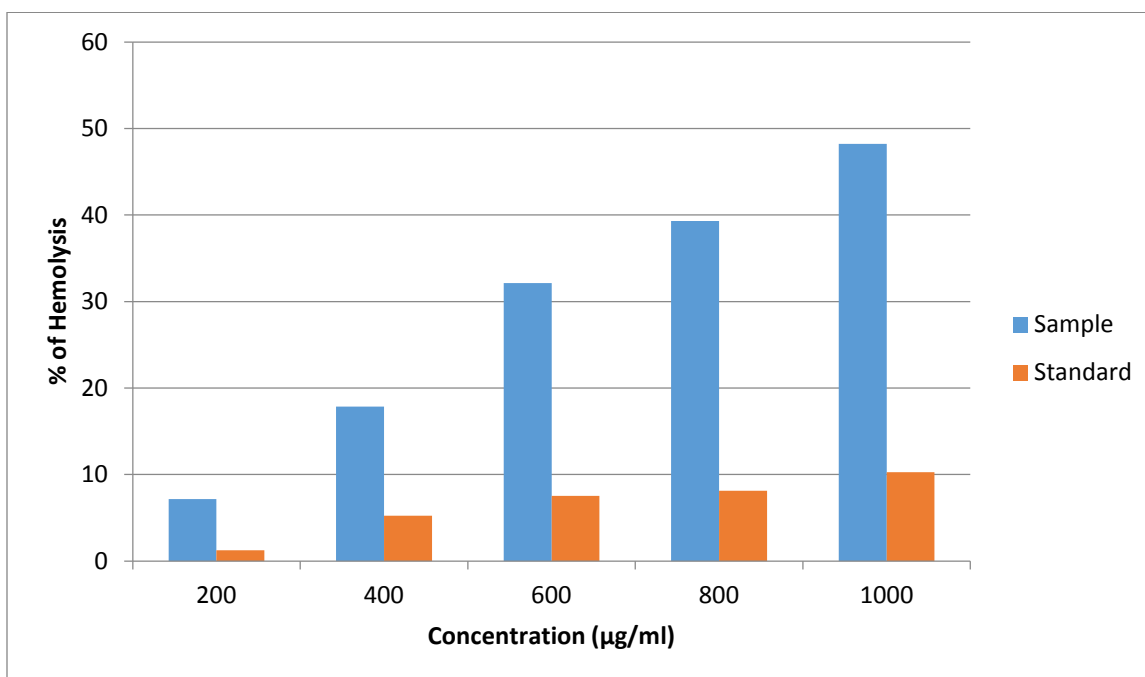
protect red blood cell membranes from damage and lysis at all concentrations. The IC₅₀ value of the *Sida acuta* extract is 1006.62 µg/mL, which is significantly lower than that of diclofenac sodium (4742.30 µg/mL), indicating that the *Sida acuta* extract is more effective and potent than the conventional NSAID in protecting erythrocytes from lysis under hyperosmotic stress.

Statistical analysis of the data has confirmed that the inhibition of red blood cell hemolysis by the *Sida acuta* extract,

compared to the control, is significant ($P < 0.05$) and more effective. Linear regression analysis also indicates a good dose-response relationship, which further supports the therapeutic use of the *Sida acuta* extract for membrane stabilization.

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	OD Value	% of Hemolysis	
		Sample	Standard
200	0.52	7.142857	1.2540
400	0.46	17.85714	5.2369
600	0.38	32.14286	7.5142
800	0.34	39.28571	8.1246
1000	0.29	48.21429	10.2654

IC₅₀ Value - 1006.6197 $\mu\text{g/ml}$ (Sample) 4742.2952 $\mu\text{g/ml}$ – Diclofenac



3.2 Bovine Serum Albumin Denaturation

Assay

The ethanol extract of *Sida acuta* was tested for its ability to inhibit heat-induced protein denaturation in this study using a bovine serum albumin denaturation assay. The ethanol extract was found to protect BSA from denaturation in a dose-dependent manner, suggesting that *Sida acuta* may have anti-inflammatory activities [17, 19]

At a concentration of 200 µg/mL, there was a slight inhibition of denaturation, and as the concentration increased, the inhibition increased proportionally with the concentration, reaching a maximum of 1000 µg/mL. The maximum inhibition of BSA denaturation was 53.13% at the maximum concentration of the extract, and this was

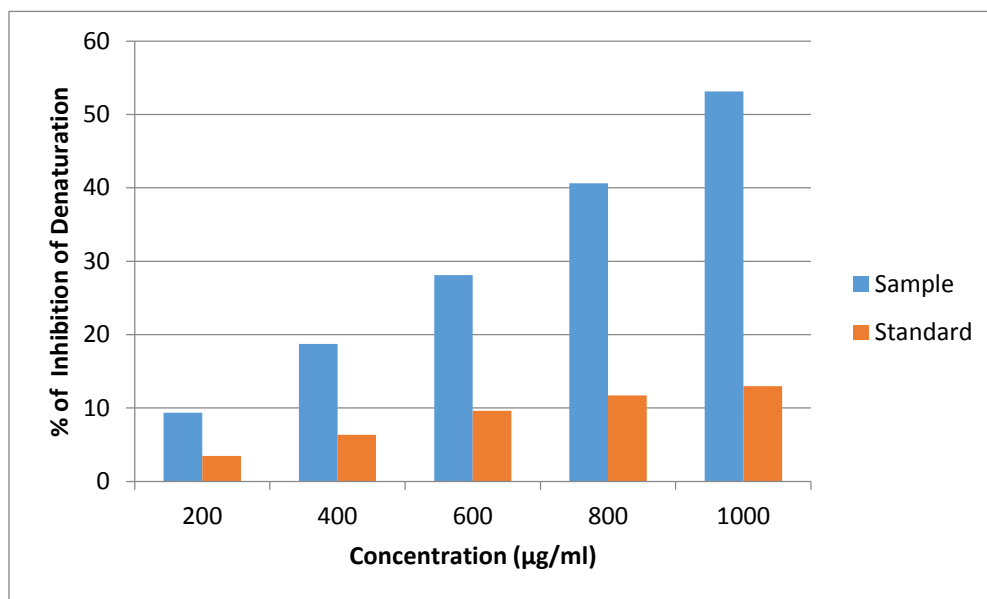
significantly higher than that of the standard drug.

The *Sida acuta* extract had an IC₅₀ value of 965.49 µg/mL, which is significantly lower than that of the standard drug of 3975.41 µg/mL, and this shows that *Sida acuta* is more potent as an inhibitor of protein denaturation.

At all concentrations, the inhibition of denaturation by the extract was significantly higher than the standard drug with $p < 0.05$. The results indicate a positive dose-response relationship, where a higher concentration of the extract indicates a higher percentage of inhibition of denaturation.

Concentration (µg/ml)	Mean Value	% of Inhibitory Activity	
		Sample	Standard
200	0.29	9.375	3.454545
400	0.26	18.75	6.36364
600	0.23	28.125	9.63636
800	0.19	40.625	11.72727
1000	0.15	53.125	13

IC50 Value - 965.4936 µg/ml (sample) Standard – Diclofenac – 3975.41 µg/ml



3.3 Dose Response and Comparative

Analysis

Collectively, the *Sida acuta* ethanolic extract shows a strong anti-inflammatory response in both protocols. The IC₅₀ values of *Sida acuta* are lower than those of the standards in both protocols, suggesting that *Sida acuta* may be more potent and effective than the standard.

Both protocols display concentration-dependent responses, suggesting that the bioactive compounds in *Sida acuta* interact pharmacologically and in a predictable manner. The results are statistically significant at all concentrations tested, emphasizing that the observed responses are consistent in both protocols.

In conclusion, *Sida acuta* appears to strongly stabilize membranes and protect proteins, thus further supporting its anti-inflammatory properties by inhibiting the inflammatory process.

4. DISCUSSIONS

The current study offers strong in vitro evidence for the anti-inflammatory potential of the ethanolic extract of *Sida acuta*, as evidenced by HRBC membrane stabilization and BSA denaturation assays. Both experimental models are well-recognized preliminary screening procedures for the assessment of anti-inflammatory activity and provide valuable information regarding membrane protection and protein stabilization, which

are key processes involved in the inflammatory response^[1-3].

In the HRBC membrane stabilization assay, the *Sida acuta* extract showed a strong concentration-dependent inhibition of hypotonicity-induced hemolysis, with enhanced potency relative to diclofenac sodium. Membrane stabilization is a clear indicator of the potential of a compound to stabilize lysosomal membranes, thus preventing the release of proteolytic enzymes such as phospholipase A₂, elastase, and cathepsins at the site of inflammation^[4-6]. This particular mechanism is highly relevant, given the pivotal role of lysosomal enzyme leakage in the exaggeration of tissue injury and inflammatory responses. This membrane-stabilizing activity has also been observed in

Sida acuta leaf extracts by Oyedapo et al., who showed that membrane stabilization is the primary mechanism underlying the anti-inflammatory activity of *Sida acuta*.^[7]

Similar results have also been obtained with other medicinal plants tested for their anti-inflammatory activity using HRBC models, such as *Jatropha gossypifolia*, *Cardiospermum halicacabum*, and *Albuca setosa*, thus establishing the importance of this assay^[8-10].

The lower IC₅₀ value obtained for the *Sida acuta* extract compared to diclofenac indicates its higher potency as a membrane protectant agent in an in vitro setup. This result is in line with previous studies suggesting that plant polyphenols and flavonoids have the potential to protect membranes in a manner comparable to or

even better than conventional NSAIDs^[11,12].

Unlike conventional NSAIDs, which are known to work by inhibiting cyclooxygenase enzymes and are linked to gastrointestinal and renal side effects, plant-derived compounds may offer anti-inflammatory properties by targeting multiple pathways with potentially improved safety profiles^[13,14].

The BSA protein denaturation assay further reinforced the anti-inflammatory properties of *Sida acuta*. Protein denaturation is a known pathological process in inflammatory and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, where denatured proteins can serve as neo-antigens and contribute to the chronic inflammatory process^[15,16]. In the current investigation, the extract showed potent

inhibition of heat-induced protein denaturation in a dose-dependent manner and proved to be more effective than the standard drug.

Similar inhibitory activities against protein denaturation have also been observed in other medicinal plants with high phenolic and flavonoid content, such as *Oxalis corniculata*, *Plumeria acuminata*, and certain Jamaican medicinal plants^[17-19].

The anti-denaturation activity of *Sida acuta* can be attributed to its phytochemical constituents. Previous studies have shown the presence of flavonoids, alkaloids, tannins, saponins, and phenolic compounds in the leaves of *Sida acuta*^[20]. Flavonoids have been extensively documented to possess anti-inflammatory properties by inhibiting the synthesis of

inflammatory mediators, protecting proteins against denaturation, and scavenging reactive oxygen species, thus protecting tissues against oxidative stress-induced damage^[21,22]. The role of phenolic compounds in further stabilizing membranes against lipid peroxidation and maintaining membrane integrity is also closely associated with decreased inflammatory signaling^[23].

The observed dose-response consistency in both experimental models reinforces the biological significance of the results. The concomitant decrease in hemolysis and protein denaturation indicates that *Sida acuta* may exert its anti-inflammatory properties through a multi-mechanistic approach, which may include membrane stabilization, protein protection,

and possibly antioxidant properties. The multi-mechanistic approach has been long recognized as a desirable characteristic of plant-based drugs over synthetic drugs that target a single mechanism^[24,25].

However, although the in vitro findings are encouraging, they are still in the preliminary phase of pharmacological validation. In vivo inflammatory reactions are more complex, with interactions between immune cells, cytokines, transcription factors like NF- κ B, and enzymatic pathways like cyclooxygenase and lipoxygenase pathways^[11,15,19]. Thus, it is important to conduct further research using in vivo models of inflammation to validate the efficacy and safety of *Sida acuta*. Moreover, purification and characterization of the active compounds,

followed by molecular biology studies, would also be helpful in understanding the specific targets and would aid in the development of standardized phytopharmaceuticals.

CONCLUSION:

The above study offers enough evidence to support the claim that the ethanolic extract of *Sida acuta* has strong anti-inflammatory properties in vitro. The extract showed the capacity to stabilize the human red blood cell membrane, thus suggesting that it has the potential to protect the lysosomal membranes of cells during times of inflammatory activity. The extract was also shown to inhibit the denaturing of proteins caused by heat, which is a critical process associated with the damage of tissues caused by

inflammation. The results of both experiments show that the extract has a concentration-dependent effect, with the IC₅₀ values of the extract being lower than those of the standard anti-inflammatory drugs. The results of the above experiments can be attributed to the bioactive phytoconstituents of the extract, such as flavonoids and phenolic compounds. The results of the current study offer scientific evidence for the traditional use of *Sida acuta* in the treatment of inflammatory diseases and suggest that it may serve as a safe and natural alternative to NSAIDs. Further studies will be needed to validate the current findings.

REFERENCES

1. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428-35.
2. Grosser T, Smyth E, FitzGerald GA. Anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents. *Goodman & Gilman's Pharmacol*. 2018;20:685-709.
3. WHO. WHO Global Report on Traditional and Complementary Medicine. Geneva: WHO; 2019.
4. Karou SD, et al. Medicinal plants used in traditional treatment of inflammatory diseases. *J Ethnopharmacol*. 2021;267:113468.
5. Ajao AA, et al. Anti-inflammatory activity of *Sida acuta*. *J Complement Integr Med*. 2020;17(4):20190048.
6. Ferrero-Miliani L, et al. Chronic inflammation: importance of cytokines. *Mol Cell Ther*. 2019;7:25.
7. Hunter P. The inflammation theory of disease. *EMBO Rep*. 2017;18(2):159-62.
8. Furman D, et al. Chronic inflammation in age-related disease. *Nat Med*. 2019;25:1822-32.
9. Lanas A, Chan FKL. NSAID-induced GI injury. *Lancet*. 2017;390(10090):155-68.
10. Petrovska BB. Historical review of medicinal plants. *Pharmacogn Rev*. 2012;6(11):1-5.
11. Burkill HM. The Useful Plants of West Tropical Africa. Vol 4. Kew: Royal Botanic Gardens; 2019.
12. Okwu DE. Phytochemical analysis of medicinal plants. *J Med Plants Res*. 2018;12(7):150-7.
13. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod*. 2000;63(7):1035-42.

14. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids. *Sci World J.* 2013;2013:162750.
15. Shinde UA, et al. Membrane stabilization activity of anti-inflammatory agents. *Fitoterapia.* 1999;70(3):251-7.
16. Oyedapo OO, et al. Lysosomal membrane stabilization in inflammation. *Afr J Biomed Res.* 2019;22(1):1-8.
17. Grant NH, et al. Protein denaturation and inflammation. *Biochem Pharmacol.* 1970;19(2):715-22.
18. Sadique J, et al. Anti-inflammatory activity of plant extracts. *Indian J Exp Biol.* 1989;27:201-4.
19. Mizushima Y, Kobayashi M. Interaction of anti-inflammatory drugs with proteins. *J Pharm Pharmacol.* 1968;20:169-73.
20. Rang HP, et al. *Rang & Dale's Pharmacology.* 9th ed. London: Elsevier; 2020.
21. Vane JR, Botting RM. Mechanism of NSAIDs. *Am J Med.* 1998;104(3A):2S-8S.
22. Rice-Evans CA, et al. Antioxidant properties of phenolics. *Trends Plant Sci.* 1997;2:152-9.
23. Reuter S, et al. Oxidative stress and inflammation. *Free Radic Biol Med.* 2010;49(11):1603-16.
24. Ahmed S, et al. Pharmacological studies on *Sida acuta*. *Phytomedicine.* 2022;99:153973.
25. OECD. *Guidance on Safety Evaluation of Herbal Medicines.* Paris: OECD; 2021.

IN VITRO EVALUATION OF RESIDUAL MONOMER RELEASED AFTER POLYMERIZATION OF RESTORATIVE MATERIALS USED IN PEDIATRIC DENTISTRY

Mine Koruyucu¹ , Ayberk Imren² 

1. Assoc Prof. Istanbul University, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics, Istanbul, Türkiye.
2. Dr. Private Practice, Istanbul, Türkiye.

EMAIL: mine.yildirim@istanbul.edu.tr / minekoruyucu@gmail.com

CORRESPONDING AUTHOR: Assoc.Prof. Dr. Mine Koruyucu. Istanbul University, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics, Beyazit, 34093 Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Introduction: The release of residual monomers from dental restorative materials is a critical factor influencing their biocompatibility and long-term performance. In pediatric dentistry, materials like composite resins, compomers, and giomers are commonly used due to their aesthetic and functional properties. The aim of this study was to compare the release of residual monomers from three common pediatric restorative materials via high-performance liquid chromatography (HPLC). Materials and methods: Three restorative materials (3M Filtek One Bulk Fill Composite, Dentsply Sirona Dyract XP Compomer, and Shofu Beautifil 2 Giomer) were used. The amount of residual monomer released at each time interval was determined via HPLC. Discs of the restorative materials to be examined were prepared using standard Teflon molds for each group (n=7), and the materials were polymerized using an LED light source according to the

manufacturers' recommendations. The data were statistically analyzed via IBM SPSS V23. Results: The retention times for the Bis-GMA, UDMA, and TEGDMA standard monomers were 6.7, 5.6, and 4.4 min, respectively. Residual release of Bis-GMA and UDMA was detected from all the materials, whereas TEGDMA release was not observed in the giomer. Significant differences in monomer release quantities among the restorative materials were observed over time, including in total residual monomer release. Conclusion: Compared with the giomer and compomer materials, the composite material resulted in lower residual monomer release. Further research and measures are needed to minimize residual monomer release and improve polymerization in restorative materials.

KEYWORDS: Composite; Compomer; Giomer; High-performance liquid chromatography; Biocompatibility.

EVALUACIÓN IN VITRO DEL MONÓMERO RESIDUAL LIBERADO TRAS LA POLIMERIZACIÓN DE MATERIALES RESTAURADORES UTILIZADOS EN ODONTOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

Introducción: La liberación de monómeros residuales de los materiales restauradores dentales es un factor crítico que influye en su biocompatibilidad y rendimiento a largo plazo. En odontología pediátrica, materiales como las resinas compuestas, los compómeros y los giómeros se utilizan comúnmente debido a sus propiedades estéticas y funcionales. El objetivo de este estudio fue

comparar la liberación de monómeros residuales de tres materiales restauradores pediátricos comunes mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Materiales y métodos: Se utilizaron tres materiales restauradores (3M Filtek One Bulk Fill Composite, Dentsply Sirona Dyract XP Compomer y Shofu Beautifil 2 Giomer). La cantidad de monómero residual liberado en cada intervalo de tiempo se determinó mediante HPLC. Se prepararon discos de los materiales restauradores a examinar utilizando moldes de teflón estándar para cada grupo (n=7), y los materiales se polimerizaron utilizando una fuente de luz LED según las recomendaciones del fabricante. Los datos se analizaron estadísticamente mediante IBM SPSS V23. Resultados: Los tiempos de retención para los monómeros estándar Bis-GMA, UDMA y TEGDMA fueron de 6,7, 5,6 y 4,4 min, respectivamente. Se detectó liberación residual de Bis-GMA y UDMA en todos los materiales, mientras que no se observó liberación de TEGDMA en el giómero. Se observaron diferencias significativas en las cantidades de liberación de monómero entre los materiales restauradores a lo largo del tiempo, incluyendo la liberación total de monómero residual. Conclusión: En comparación con los materiales giómero y compómero, el material compuesto resultó en una menor liberación residual de monómero. Se necesitan más investigaciones y medidas para minimizar la liberación residual de monómero y mejorar la polimerización en los materiales restauradores.

PALABRAS CLAVE: Compuesto; Compómero; Giómero; Cromatografía líquida de alta resolución; Biocompatibilidad.

INTRODUCTION

Polymers are large molecules composed of repeating monomer units, and their physical and mechanical properties vary according to monomer type and molecular configuration (1–3). Structurally, polymers may be branched, cross-linked, or linear (4). Complete polymerization requires all carbon double bonds to react; however, this process is often incomplete. Monomers that fail to integrate into the polymer chain are referred to as residual monomers (5), and their complete elimination after polymerization is not always possible (6). Although typically present at low concentrations, residual monomers may pose toxic risks, particularly in medical and food-related applications (7).

Resin-based dental restorative materials are primarily composed of polymer matrices formed by monomers such as bisphenol A-glycidyl methacrylate (Bis-GMA), urethane dimethacrylate (UDMA), and triethylene glycol dimethacrylate (TEGDMA), the latter improving material flow and polymer formation (8–12). In dentistry, incomplete polymerization of these materials may result in residual monomer release into the oral environment. These substances can dissolve in oral fluids and negatively affect surrounding tissues. Insufficient polymerization has been associated with reduced mechanical strength and durability, as well as cytotoxic, mutagenic, estrogenic, and inflammatory effects on pulpal, gingival, and oral mucosal tissues (8,13).

With the increasing use of resin-based materials, concerns regarding their biological safety have grown. Previous studies have demonstrated that residual monomers released from resin materials may induce cytotoxic effects, including cell death in in vitro models (14). Therefore, optimizing polymerization protocols and applying appropriate post-polymerization procedures are essential to reduce residual monomer content (15).

The aim of this study was to evaluate the amount of residual monomer released from composite, compomer, and giomer restorative materials commonly used in pediatric dentistry. Monomer release was analyzed using high-performance liquid chromatography (HPLC) at predetermined

time intervals: 6 h, 24 h, 7 days, 15 days, 21 days, 24 days, and 30 days.

The null hypotheses (H_0) of this study are as follows:

1. There was no significant difference in monomer release between the composite material and the compomer material.
2. There was no significant difference in monomer release between the compomer material and the giomer material.
3. There was no significant difference in monomer release between the composite material and the giomer material.

Materials and methods

Determination of disc size

To ensure the reliability of the study, a statistical power analysis was conducted via the G*Power program prior to the study. The effect size for residual monomer release after polymerization was determined to be 0.927. With a standard deviation of 2.97, a power of 0.80, and α set at 0.05, the minimum disc size required for each group was determined to be $n=5$. Therefore, a total of 120 disks were used,

with 5 discs per group, to conduct the study.

Materials

This study evaluated residual monomer release from one composite, one compomer, and one giomer material commonly used in primary and permanent teeth: bulk-fill composite (Filtek Bulk Fill, 3M ESPE), compomer (Dyract XP, Dentsply Sirona), and giomer (Beautifil 2, Shofu) (Table 1).

Table 1. Materials used in the study and their chemical contents.

The commercial names of the components	The compositions
Bulk fill composite (Filtek bulk fill, 3M ESPE)	Free-form 20nm silica filler, 4 to 11nm zirconia filler, aggregated zirconia/silica cluster filler, agglomerate of 100nm particles of ytterbium trifluoride filler, AFM (Active Monomer), Audma, UDMA, and 1,12-dodecane-DMA, Bis-GMA, TEGDMA.
Compomer (Dyract XP, Dentsply Sirona)	UDMA, Bis-GMA, TEGDMA, camphorquinone, ethyl 4-(dimethylamino)benzoate, carboxylic acid modified dimethacrylate, BHT (Butylated hydroxytoluene), strontium-alumino-sodium-fluoro-phosphosilicate glass, highly dispersed silicon dioxide, UV stabilizer, strontium fluoride, titanium dioxide, and iron oxide pigments.
Giomer (Beautifil 2, Shofu)	Bis-GMA, inorganic glass fillers, aluminum oxide, silica, DL-camphorquinone, pre-activated glass ionomer.

In this study, a rainbow light curing device was used for the polymerization of the examined restorative materials. This device is rechargeable, with a power capacity of 2200 mAh and light intensity ≥ 1200 mW/cm² at 5 W, and it emits light in the 450–470 nm wavelength range. It offers polymerization in different modes and

durations. A radiometer (Woodpecker LM-1) was used to measure the light intensity of the LED curing device used in the study. The colors of the examined materials were specified as A2, and polymerization was performed with a constant curing distance for each material.

To calculate residual monomer levels, a dimethacrylate, triethylene glycol HPLC system (Agilent 1100 series) equipped dimethacrylate, and diurethane with a G1311A QuatPump, a G1313A dimethacrylate from Sigma Aldrich (Table Standard Autosampler, and a G1365B 2). UV-Vis detector was used. The HPLC system was calibrated with bisphenol A glycerolate

Table 2. Characteristics of materials used in the HPLC calibration.

	Commercial Name	Manufacturer's Product Number	Molecular Weight	Molecular Formula
Bis-GMA	Bisphenol A glycerolate dimethacrylate	Sigma-Aldrich 494356	512.59 gr/mol	$C_{29}H_{36}O_8$
UDMA	Diurethane dimethacrylate	Sigma-Aldrich 436909	470.57 gr/mol	$C_{23}N_2O_7H_{37}$
TEGDMA	Triethylene glycol dimethacrylate	Sigma-Aldrich 261548	286.33 gr/mol	$C_{14}H_{22}O_6$

Methods

Discs' Preparation

In this study, discs were created via premade Teflon molds with a height of 2 mm and a diameter of 5 mm. Restorative materials were applied to these molds,

which were positioned on a flat glass plate, in equal amounts according to the manufacturer's recommendations. Excess material was removed by placing glass plates on the top and bottom surfaces of the molds and applying slight pressure to

ensure even distribution and eliminate excess material.

Following the manufacturer's instructions, the LED light curing device was calibrated with a radiometer, and the materials were polymerized for 20 seconds. The discs were then polished underwater for 10 s using 3M polishing discs. After polishing, the discs were weighed on a precision scale and placed into bottles containing solvents.

Storage of Discs

A total of 120 disc from three different groups were placed into labeled, lightproof, 30 mL amber glass bottles with screw caps containing 80% ethanol and 20% water solutions. Each disc was placed in a 10 mL volume of the solution. At specific intervals

(5 min, 6 h, 24 h, 7 days, 15 days, 21 days, 24 days, and 30 days), 1 mL discs were withdrawn from the bottles. After the extraction times were recorded, all the bottles were incubated at 37°C until the measurement days. At the designated intervals, 1 mL discs were extracted via Eppendorf pipettes and transferred into prelabeled 1.5 mL glass vials for residual monomer measurement.

Introduction of standard monomers to the HPLC device

Before HPLC studies are conducted, the instrument must be prepared according to the experimental conditions. This preparation involves determining and calibrating the chromatographic conditions of the device. Initially, the monomer

solutions are diluted to a specific ratio and injected into the HPLC system to determine the retention times (the time required for a solute to pass through a chromatography column and reach the detector) and peak values of the monomers. An ethanol/water mixture was used as the mobile phase and injected into the HPLC device to create a suitable environment for monomer analysis.

Discs' Analyses

During the HPLC analysis, the system was set to room temperature with a mobile phase flow rate of 1 mL/min. Each disc was injected with 20 μ L, and chromatograms were recorded at a wavelength of 204 nm, where monomers show maximum absorption. Calibration curves for each monomer were prepared using standard

solutions. Given that the longest retention time for the monomers was 5 min, each chromatogram was obtained with a run time of approximately 7 min under an average pressure of 6.9 MPa. Measurements were taken on the basis of the peaks identified for the monomers of interest. The peak points and peak areas were analyzed to determine the amounts of unreacted monomers present.

Statistical Analyses

The data were analyzed via IBM SPSS V23. The Shapiro–Wilk test was used to assess data normality. For normally distributed data with three or more groups, one-way ANOVA was used for comparisons, and Tamhane's T2 test was employed for multiple comparisons. For nonnormally

distributed data with three or more groups, the Kruskal–Wallis test was used, and the Dunn test was applied for multiple comparisons. Repeated-measures ANOVA was used for within-group comparisons over time with normally distributed data, with multiple comparisons adjusted via the Bonferroni correction. For nonnormally distributed data, the Dunn test was used for within-group comparisons over time.

Results were expressed as mean $\pm$ standard deviation and median (minimum–

maximum). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

The retention times of the standard monomers were determined as 6.7 min for Bis-GMA (Figure 1), 5.6 min for UDMA (Figure 2), and 4.4 min for TEGDMA (Figure 3). All disc samples were analyzed according to these retention times.

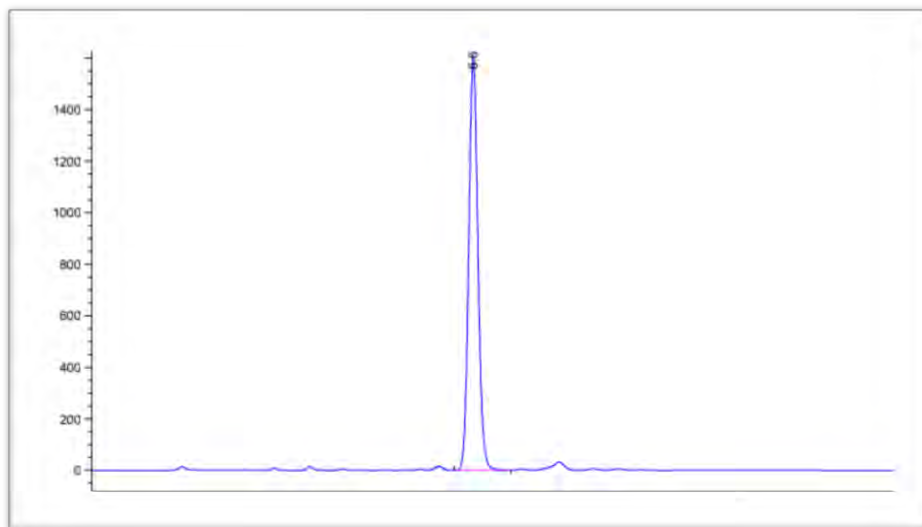


Figure 1. Retention time and peak area for the BIS-GMA monomer.

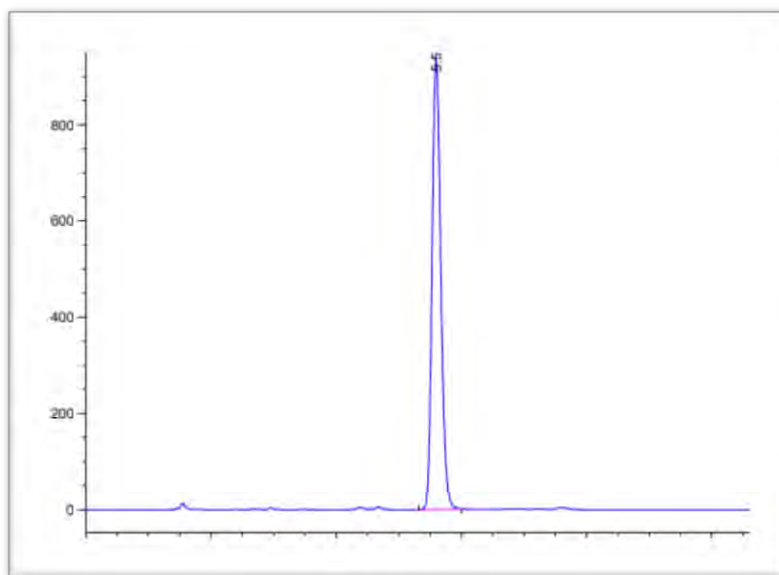


Figure 2. Retention time and peak area for the UDMA monomer.

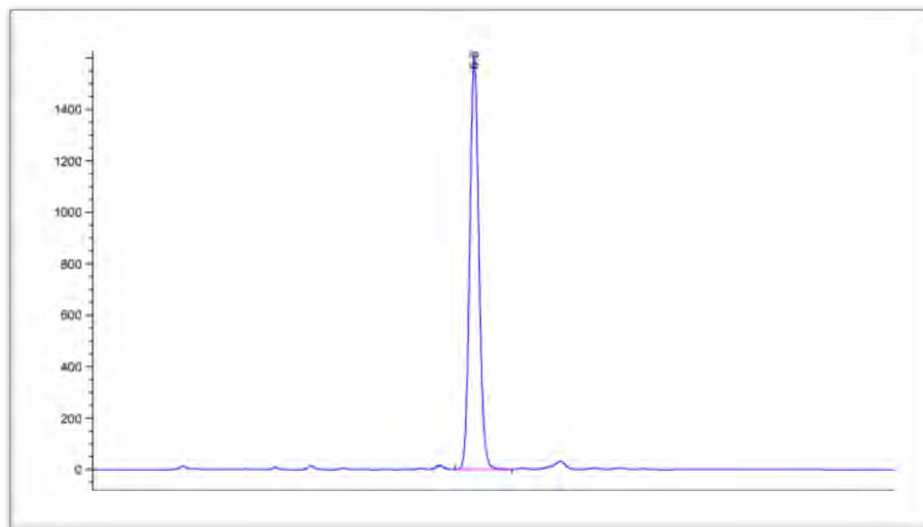


Figure 3. Retention time and peak area for the TEGDMA monomer.

HPLC Findings According to Material Type and Measurement Period

Bis-GMA and UDMA release was detected in all tested restorative materials, whereas TEGDMA release was not detected in the giomer group. Comparisons of Bis-GMA peak area values according to measurement times are presented in Table 3, and statistically significant differences were

observed among the groups at all measurement periods ($p < 0.05$).

Comparisons of UDMA peak area values are shown in Table 4, demonstrating statistically significant differences between the groups throughout all measurement periods ($p < 0.001$).

TEGDMA release values according to the number of measurements for each group

are presented in Table 5. Statistically significant differences in TEGDMA release were detected during several measurement periods.

Table 3. Comparison of BIS-GMA peak area values according to materials.

Monomer	Variable	COMPOSITE		COMPOMER		GIOMER		Test ist.	p
		Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)		
BIS-GMA	Area 5th min	1.44 $\pm$ 0.55	1.24 (1.10 - 2.42) ^a	16.92 $\pm$ 1.51	16.34 (15.42 - 19.36) ^{ab}	482.74 $\pm$ 89.46	464.39 (384.50 - 600.97) ^b	12.500 ²	0.002
BIS-GMA	Area 6th h	2.54 $\pm$ 1.29 ^a	2.00 (1.53 - 4.75)	54.77 $\pm$ 25.61 ^b	62.19 (10.54 - 77.00)	1083.36 $\pm$ 275.62 ^c	1129.00 (761.25 - 1465.73)	43.392 ¹	0.001
BIS-GMA	Area 24th h	2.01 $\pm$ 0.41 ^a	2.03 (1.56 - 2.56)	45.10 $\pm$ 22.34 ^b	47.24 (7.95 - 63.75)	1223.03 $\pm$ 186.94 ^c	1284.30 (1025.55 - 1462.23)	103.069 ¹	<0.001
BIS-GMA	Area 7th day	3.57 $\pm$ 0.73 ^a	3.38 (2.66 - 4.63)	9.94 $\pm$ 0.92 ^b	9.94 (8.60 - 11.13)	1209.74 $\pm$ 235.72 ^c	1294.30 (860.06 - 1417.95)	126.617 ¹	<0.001
BIS-GMA	Area 15th day	160.63 $\pm$ 58.94 ^a	134.94 (119.23 - 261.56)	39.79 $\pm$ 20.11 ^b	45.26 (6.27 - 59.65)	1706.52 $\pm$ 255.48 ^c	1702.83 (1451.54 - 1995.72)	102.119 ¹	<0.001
BIS-GMA	Area 21st day	427.51 $\pm$ 147.38 ^a	330.88 (316.08 - 629.54)	14.96 $\pm$ 2.12 ^b	14.54 (12.22 - 17.94)	2495.73 $\pm$ 665.80 ^c	2841.81 (1615.17 - 3107.30)	48.258 ¹	<0.001
BIS-GMA	Area 24th day	121.86 $\pm$ 108.10 ^a	161.73 (6.19 - 237.63)	38.36 $\pm$ 21.27 ^a	45.19 (7.95 - 63.75)	1554.89 $\pm$ 285.55 ^b	1677.99 (1101.48 - 1781.56)	63.654 ¹	<0.001
BIS-GMA	Area 30th day	11.46 $\pm$ 2.47 ^a	12.26 (8.76 - 13.69)	23.29 $\pm$ 1.05 ^b	23.02 (22.12 - 24.64)	1594.43 $\pm$ 307.51 ^c	1723.91 (1115.36 - 1834.27)	102.759 ¹	<0.001

¹One-way ANOVA, ²Kruskal-Wallis H test, a-c: Groups with the same letter have no significant difference between them.

Table 4. Comparison of UDMA peak area values according to materials.

Monomer	Variable	COMPOSITE		COMPOMER		GIOMER		Test ist.	p
		Mean± SD	Median (Min - Max)	Mean± SD	Median (Min - Max)	Mean± SD	Median (Min - Max)		
UDMA	Area 5th min	10.82 ± 2.66 ^a	9.19 (8.91 - 14.99)	159.53 ± 17.50 ^b	167.47 (129.71 - 171.87)	267.92 ± 56.00 ^c	268.87 (203.30 - 350.52)	202.990 ¹	<0.001
UDMA	Area 6th h	14.80 ± 4.29 ^a	12.89 (10.40 - 19.94)	394.91 ± 45.71 ^b	394.17 (347.03 - 454.64)	515.91 ± 147.43 ^b	523.54 (356.13 - 725.18)	177.832 ¹	<0.001
UDMA	Area 24th h	10.09 ± 5.56	7.57 (6.67 - 19.81) ^a	276.98 ± 108.96	226.17 (184.03 - 450.41) ^{ab}	506.91 ± 90.33	519.23 (397.27 - 634.09) ^b	11.580 ²	0.003
UDMA	Area 7th day	45.15 ± 62.03	18.43 (14.49 - 156.07) ^a	767.22 ± 728.08	424.55 (285.04 - 2042.64) ^b	449.79 ± 91.35	490.19 (324.00 - 532.05) ^b	9.420 ²	0.009
UDMA	Area 15th day	22.17 ± 11.09 ^a	18.28 (12.46 - 40.28)	318.16 ± 96.07 ^b	277.97 (236.50 - 466.65)	558.21 ± 105.07 ^c	497.60 (469.17 - 721.04)	77.400 ¹	<0.001
UDMA	Area 21st day	54.84 ± 60.54	29.67 (21.11 - 162.35) ^a	615.03 ± 64.10	612.78 (533.01 - 710.43) ^{ab}	884.35 ± 243.73	959.97 (568.63 - 1203.48) ^b	10.820 ²	0.004
UDMA	Area 24th day	20.73 ± 7.04 ^a	21.93 (11.64 - 30.80)	279.02 ± 113.03 ^b	226.17 (184.03 - 460.58)	474.37 ± 98.07 ^b	520.45 (337.97 - 567.31)	58.712 ¹	<0.001
UDMA	Area 30th day	24.82 ± 5.21 ^a	23.85 (19.05 - 30.80)	381.56 ± 46.69 ^b	395.18 (305.57 - 430.38)	475.19 ± 105.13 ^b	498.41 (323.61 - 568.30)	168.321 ¹	<0.001

¹One-way ANOVA, ²Kruskal-Wallis H test, a-c: Groups with the same letter have no significant difference between them.

Table 5. Comparison of TEGDMA peak area values monomers according to groups.

Monomer	Variable	COMPOSITE		COMPOMER		Test ist.	p
		Mean ± SD	Median (Min - Max)	Mean ± SD	Median (Min - Max)		
TEGDMA	Area 5th min	111.19 ± 41.61	98.31 (74.03 - 182.60)	30.24 ± 3.65	28.90 (26.96 - 35.75)	4.334 ¹	0.002
TEGDMA	Area 6th h	229.03 ± 89.75	190.22 (151.98 - 374.82)	148.91 ± 12.98	148.40 (137.40 - 170.21)	1.975 ¹	0.117
TEGDMA	Area 24th h	161.12 ± 47.85	141.38 (127.23 - 241.64)	129.67 ± 24.92	120.37 (107.07 - 172.01)	1.303 ¹	0.229
TEGDMA	Area 7th day	243.05 ± 34.92	242.45 (208.43 - 296.48)	316.67 ± 25.34	329.22 (273.84 - 335.53)	-3.815 ¹	0.005
TEGDMA	Area 15th day	259.54 ± 61.10	236.67 (212.23 - 359.51)	332.86 ± 40.83	331.98 (292.36 - 394.44)	-2.231 ¹	0.056
TEGDMA	Area 21st day	553.70 ± 261.70	494.26 (292.06 - 994.45)	620.50 ± 16.63	628.39 (598.18 - 638.29)	-0.570 ¹	0.585
TEGDMA	Area 24th day	361.33 ± 61.64	376.60 (293.29 - 439.44)	208.64 ± 173.10	128.93 (107.07 - 515.21)	20.000 ²	0.151
TEGDMA	Area 30th day	375.73 ± 68.03	392.15 (307.92 - 467.59)	530.93 ± 14.70	529.62 (511.37 - 545.41)	-4.986 ¹	0.006

¹Independent Samples t-Test, ²Mann-Whitney U Test.

Comparison of Monomer Release Values Among Materials

For Bis-GMA, significant differences among the materials were observed at all evaluated time points, including early (5

min), intermediate (6 h, 24 h, 7 and 15 days), and late periods (21, 24, and 30 days). These differences were mainly observed between the giomer material and the other restorative materials (Table 6).

Table 6. Comparison of BIS-GMA monomer result values according to groups.

Monomer	Variable	COMPOSITE		COMPOMER		GIOMER		Test ist.	p
		Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)		
BIS-GMA	Result 5th min	0.04 $\pm$ 0.02	0.04 (0.03 - 0.07) ^a	0.48 $\pm$ 0.04	0.47 (0.44 - 0.55) ^{ab}	13.05 $\pm$ 2.55	12.52 (10.24 - 16.42) ^b	12.500 ²	0.002
BIS-GMA	Result 6th h	0.07 $\pm$ 0.04 ^a	0.06 (0.04 - 0.14)	0.98 $\pm$ 0.43 ^b	1.05 (0.30 - 1.47)	30.18 $\pm$ 7.86 ^c	31.48 (20.99 - 41.08)	42.663 ¹	0.001
BIS-GMA	Result 24th h	0.06 $\pm$ 0.01 ^a	0.06 (0.04 - 0.07)	0.71 $\pm$ 0.36 ^b	0.63 (0.23 - 1.10)	34.16 $\pm$ 5.33 ^c	35.91 (28.53 - 40.98)	98.287 ¹	<0.001
BIS-GMA	Result 7th day	0.10 $\pm$ 0.02 ^a	0.10 (0.08 - 0.13)	0.28 $\pm$ 0.03 ^b	0.28 (0.25 - 0.32)	33.78 $\pm$ 6.72 ^c	36.19 (23.81 - 39.72)	124.140 ¹	<0.001
BIS-GMA	Result 15th day	4.58 $\pm$ 1.68 ^a	3.85 (3.40 - 7.46)	0.56 $\pm$ 0.30 ^b	0.57 (0.18 - 0.98)	47.95 $\pm$ 7.29 ^c	47.85 (40.68 - 56.20)	106.088 ¹	<0.001
BIS-GMA	Result 21st day	12.19 $\pm$ 4.20	9.44 (9.02 - 17.96) ^{ab}	-0.15 $\pm$ 0.34	-0.31 (-0.37 - 0.45) ^a	70.46 $\pm$ 18.99	80.33 (45.35 - 87.90) ^b	12.500 ²	0.002
BIS-GMA	Result 24th day	3.48 $\pm$ 3.08 ^a	4.61 (0.18 - 6.78)	0.52 $\pm$ 0.40 ^a	0.57 (0.07 - 1.10)	43.63 $\pm$ 8.14 ^b	47.14 (30.69 - 50.09)	64.118 ¹	<0.001
BIS-GMA	Result 30th day	0.33 $\pm$ 0.07	0.35 (0.25 - 0.39) ^{ab}	0.09 $\pm$ 0.34	-0.07 (-0.09 - 0.70) ^a	44.75 $\pm$ 8.77	48.45 (31.09 - 51.59) ^b	10.519 ²	0.005

¹ One-way ANOVA, ² Kruskal-Wallis H Test, a-c: Groups with the same letter have no significant difference between them.

UDMA release values showed statistically significant differences among the materials at early (5 min, 6 h), intermediate (24 h, 7

and 15 days), and late measurement periods (21, 24, and 30 days) (Table 7).

Table 7. Comparison of UDMA monomer result values according to groups.

Monomer	Variable	COMPOSITE		COMPOMER		GIOMER		Test ist.	p
		Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)		
UDMA	Result 5th min	0.57 $\pm$ 0.14 ^a	0.49 (0.47 - 0.79)	6.75 $\pm$ 0.93 ^b	7.17 (5.17 - 7.41)	12.49 $\pm$ 2.97 ^c	12.54 (9.07 - 16.86)	132.010 ¹	<0.001
UDMA	Result 6th h	0.78 $\pm$ 0.23 ^a	0.68 (0.55 - 1.06)	19.21 $\pm$ 2.42 ^b	19.18 (16.68 - 22.38)	25.62 $\pm$ 7.81 ^b	26.03 (17.16 - 36.70)	150.114 ¹	<0.001
UDMA	Result 24th h	0.53 $\pm$ 0.29	0.40 (0.35 - 1.05) ^a	12.97 $\pm$ 5.77	10.28 (8.05 - 22.15) ^{ab}	25.14 $\pm$ 4.78	25.80 (19.34 - 31.88) ^b	11.580 ²	0.003
UDMA	Result 7th day	2.39 $\pm$ 3.28	0.98 (0.77 - 8.26) ^a	38.93 $\pm$ 38.55	20.78 (13.40 - 106.45) ^b	22.12 $\pm$ 4.84	24.26 (15.46 - 26.48) ^b	9.420 ²	0.009
UDMA	Result 15th day	1.17 $\pm$ 0.59 ^a	0.97 (0.66 - 2.13)	15.15 $\pm$ 5.09 ^b	13.02 (10.83 - 23.01)	27.86 $\pm$ 5.56 ^c	24.65 (23.15 - 36.48)	66.623 ¹	<0.001
UDMA	Result 21st day	2.90 $\pm$ 3.21	1.57 (1.12 - 8.60) ^a	30.87 $\pm$ 3.39	30.75 (26.53 - 35.92) ^{ab}	45.13 $\pm$ 12.90	49.13 (28.41 - 62.02) ^b	10.820 ²	0.004
UDMA	Result 24th day	1.10 $\pm$ 0.37 ^a	1.16 (0.62 - 1.63)	13.08 $\pm$ 5.98 ^b	10.28 (8.05 - 22.69)	23.42 $\pm$ 5.19 ^b	25.86 (16.20 - 28.34)	49.618 ¹	<0.001
UDMA	Result 30th day	1.31 $\pm$ 0.28 ^a	1.26 (1.01 - 1.63)	18.51 $\pm$ 2.47 ^b	19.23 (14.48 - 21.09)	23.46 $\pm$ 5.57 ^b	24.69 (15.44 - 28.40)	140.866 ¹	<0.001

¹One-way ANOVA, ²Kruskal-Wallis H Test, a-c: Groups with the same letter have no significant difference between them.

For TEGDMA, significant differences were primarily detected between the composite and compomer materials at early and late measurement periods, while no significant differences were observed at some intermediate time points. TEGDMA was not

detected in the giomer group at any measurement period (Table 8).

Table 8. Comparison of TEGDMA monomer result values according to groups.

Monomer	Variable	COMPOSITE		COMPOMER		Test ist.	p
		Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)		
TEGDMA	Result 5th min	6.18 $\pm$ 2.33	5.46 (4.10 - 10.18)	1.64 $\pm$ 0.20	1.57 (1.46 - 1.95)	4.334 ¹	0.002
TEGDMA	Result 6th h	12.78 $\pm$ 5.03	10.61 (8.47 - 20.96)	8.29 $\pm$ 0.73	8.27 (7.65 - 9.49)	1.975 ¹	0.117
TEGDMA	Result 24th h	8.98 $\pm$ 2.68	7.87 (7.08 - 13.49)	7.22 $\pm$ 1.40	6.70 (5.95 - 9.59)	1.303 ¹	0.229
TEGDMA	Result 7th day	13.57 $\pm$ 1.96	13.54 (11.63 - 16.57)	17.70 $\pm$ 1.42	18.40 (15.30 - 18.75)	-3.815 ¹	0.005
TEGDMA	Result 15th day	14.50 $\pm$ 3.42	13.21 (11.84 - 20.10)	18.61 $\pm$ 2.29	18.56 (16.33 - 22.06)	-2.231 ¹	0.056
TEGDMA	Result 21st day	30.98 $\pm$ 14.67	27.65 (16.32 - 55.69)	34.73 $\pm$ 0.93	35.17 (33.48 - 35.72)	-0.570 ¹	0.585
TEGDMA	Result 24th day	20.20 $\pm$ 3.45	21.06 (16.39 - 24.58)	11.64 $\pm$ 9.70	7.17 (5.95 - 28.83)	20.000 ²	0.151
TEGDMA	Result 30th day	21.01 $\pm$ 3.81	21.93 (17.21 - 26.16)	29.71 $\pm$ 0.82	29.63 (28.61 - 30.52)	-4.986 ¹	0.006

¹Independent Samples t-Test, ²Mann-Whitney U Test.

Within-Group Time-Dependent Changes

Within-group analyses revealed significant time-dependent changes in monomer release. In the composite group, statistically significant differences over time were observed for Bis-GMA, UDMA, and TEGDMA ($p < 0.05$). In the compomer group, significant temporal differences were detected for all monomers ($p < 0.05$). In the

giomer group, significant time-dependent differences were observed for Bis-GMA and UDMA, whereas TEGDMA was not detected at any time point (Table 9).

Table 9. Comparison of time-dependent residual monomer release within material groups.

Monomer	Variable	COMPOSITE		COMPOMER		GIOMER	
		Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)
BIS-GMA	Result 5th min	0.04 $\pm$ 0.02	0.04 (0.03 - 0.07) B	0.48 $\pm$ 0.04	0.47 (0.44 - 0.55) AB	13.05 $\pm$ 2.55 A	12.52 (10.24 - 16.42)
	Result 6th h	0.07 $\pm$ 0.04	0.06 (0.04 - 0.14) BC	0.98 $\pm$ 0.43	1.05 (0.30 - 1.47) B	30.18 $\pm$ 7.86 AB	31.48 (20.99 - 41.08)
	Result 24th h	0.06 $\pm$ 0.01	0.06 (0.04 - 0.07) BC	0.71 $\pm$ 0.36	0.63 (0.23 - 1.10) AB	34.16 $\pm$ 5.33 B	35.91 (28.53 - 40.98)
	Result 7th day	0.10 $\pm$ 0.02	0.10 (0.08 - 0.13) ABC	0.28 $\pm$ 0.03	0.28 (0.25 - 0.32) AB	33.78 $\pm$ 6.72 AB	36.19 (23.81 - 39.72)
	Result 15th day	4.58 $\pm$ 1.68	3.85 (3.40 - 7.46) AC	0.56 $\pm$ 0.30	0.57 (0.18 - 0.98) AB	47.95 $\pm$ 7.29 B	47.85 (40.68 - 56.20)
	Result 21st day	12.19 $\pm$ 4.20	9.44 (9.02 - 17.96) A	-0.15 $\pm$ 0.34	-0.31 (-0.37 - 0.45) A	70.46 $\pm$ 18.99 AB	80.33 (45.35 - 87.90)
	Result 24th day	3.48 $\pm$ 3.08	4.61 (0.18 - 6.78) AC	0.52 $\pm$ 0.40	0.57 (0.07 - 1.10) AB	43.63 $\pm$ 8.14 B	47.14 (30.69 - 50.09)
	Result 30th day	0.33 $\pm$ 0.07	0.35 (0.25 - 0.39) ABC	0.09 $\pm$ 0.34	-0.07 (-0.09 - 0.70) AB	44.75 $\pm$ 8.77 B	48.45 (31.09 - 51.59)
	Test ist.		33.000 ¹		15.930 ¹		17.340 ²
	p		<0.001		0.026		0.001
UDMA	Result 5th min	0.57 $\pm$ 0.14	0.49 (0.47 - 0.79) B	6.75 $\pm$ 0.93	7.17 (5.17 - 7.41) B	12.49 $\pm$ 2.97	12.54 (9.07 - 16.86)
	Result 6th h	0.78 $\pm$ 0.23	0.68 (0.55 - 1.06) AB	19.21 $\pm$ 2.42	19.18 (16.68 - 22.38) AB	25.62 $\pm$ 7.81	26.03 (17.16 - 36.70)
	Result 24th h	0.53 $\pm$ 0.29	0.40 (0.35 - 1.05) B	12.97 $\pm$ 5.77	10.28 (8.05 - 22.15) B	25.14 $\pm$ 4.78	25.80 (19.34 - 31.88)
	Result 7th day	2.39 $\pm$ 3.28	0.98 (0.77 - 8.26) AB	38.93 $\pm$ 38.55	20.78 (13.40 - 106.45) AB	22.12 $\pm$ 4.84	24.26 (15.46 - 26.48)
	Result 15th day	1.17 $\pm$ 0.59	0.97 (0.66 - 2.13) AB	15.15 $\pm$ 5.09	13.02 (10.83 - 23.01) AB	27.86 $\pm$ 5.56	24.65 (23.15 - 36.48)
	Result 21st day	2.90 $\pm$ 3.21	1.57 (1.12 - 8.60) A	30.87 $\pm$ 3.39	30.75 (26.53 - 35.92) A	45.13 $\pm$ 12.90	49.13 (28.41 - 62.02)
	Result 24th day	1.10 $\pm$ 0.37	1.16 (0.62 - 1.63) AB	13.08 $\pm$ 5.98	10.28 (8.05 - 22.69) AB	23.42 $\pm$ 5.19	25.86 (16.20 - 28.34)
	Result 30th day	1.31 $\pm$ 0.28	1.26 (1.01 - 1.63) AB	18.51 $\pm$ 2.47	19.23 (14.48 - 21.09) AB	23.46 $\pm$ 5.57	24.69 (15.44 - 28.40)
	Test ist.		24.000 ¹		24.575 ¹		11.786 ²
	p		0.001		0.001		0.002
TEGDMA	Result 5th min	6.18 $\pm$ 2.33 A	5.46 (4.10 - 10.18)	1.64 $\pm$ 0.20	1.57 (1.46 - 1.95) A		
	Result 6th h	12.78 $\pm$ 5.03 AB	10.61 (8.47 - 20.96)	8.29 $\pm$ 0.73	8.27 (7.65 - 9.49) ABC		
	Result 24th h	8.98 $\pm$ 2.68 A	7.87 (7.08 - 13.49)	7.22 $\pm$ 1.40	6.70 (5.95 - 9.59) AC		
	Result 7th day	13.57 $\pm$ 1.96 A	13.54 (11.63 - 16.57)	17.70 $\pm$ 1.42	18.40 (15.30 - 18.75) ABC		
	Result 15th day	14.50 $\pm$ 3.42 AB	13.21 (11.84 - 20.10)	18.61 $\pm$ 2.29	18.56 (16.33 - 22.06) ABC		
	Result 21st day	30.98 $\pm$ 14.67 AB	27.65 (16.32 - 55.69)	34.73 $\pm$ 0.93	35.17 (33.48 - 35.72) B		
	Result 24th day	20.20 $\pm$ 3.45 B	21.06 (16.39 - 24.58)	11.64 $\pm$ 9.70	7.17 (5.95 - 28.83) ABC		
	Result 30th. day	21.01 $\pm$ 3.81 B	21.93 (17.21 - 26.16)	29.71 $\pm$ 0.82	29.63 (28.61 - 30.52) BC		
	Test ist.		8.539 ²		31.692 ¹		
	p		0.021		<0.001		

¹ Friedman Test, ² Repeated Measures ANOVA, A-C: There is no significant difference between times with the same letter within each group.

Discussion

Resin-based restorative materials are widely used in dentistry due to their favorable aesthetic and mechanical properties. However, biocompatibility remains a critical concern, particularly in pediatric dentistry, as incomplete polymerization may result in the release of residual monomers with potential cytotoxic effects. The degree of monomer-to-polymer conversion is influenced by material composition, curing conditions, and clinical application techniques.

During polymerization, reduced molecular mobility within the forming cross-linked polymer network may prevent complete monomer conversion, leading to the elution of residual monomers such as Bis-GMA,

UDMA, and TEGDMA. These monomers have been associated with adverse biological effects, including cytotoxicity and inflammatory responses, highlighting the importance of optimizing polymerization protocols.

Numerous studies have investigated the release of residual monomers from resin-based materials and the factors influencing this process. However, data focusing specifically on materials commonly used in pediatric dentistry and evaluated under standardized polymerization conditions remain limited. Therefore, this study aimed to quantitatively assess residual monomer release following polymerization using HPLC at multiple time points. The standardized in vitro design, including the use of Teflon

molds, controlled curing conditions, and statistically validated disc dimensions, enhances the reliability of the findings. Focusing on pediatric restorative materials is clinically relevant, as children may be more susceptible to the potential biological effects of residual monomers due to ongoing tissue development.

Manojlovic et al. (16) reported lower residual monomer release with QTH light sources than with LED units, attributing this to increased heat generation and enhanced free radical mobility. In contrast, Nalcaci et al. (17) observed greater monomer release with standard QTH devices and suggested that light intensity alone is insufficient for effective polymerization. In light of these conflicting findings, the present study focused not on comparing curing

technologies but on assessing residual monomer release under standardized polymerization conditions. Accordingly, all materials were cured using an LED unit (Rainbow Light Curing) for 20 s, with a constant curing distance maintained.

Hansel et al. (18) investigated the biological effects of monomers used in composite materials and reported that TEGDMA may increase bacterial counts and that insufficient polymerization could lead to marginal leakage and pulp necrosis. **Although their study focused on biological outcomes rather than quantitative monomer release,** these findings highlight the clinical relevance of residual monomers released from restorative materials. In the present study, residual monomer release from one

composite, one giomer, and one compomer material was quantitatively evaluated over time, and the composite material demonstrated lower residual monomer release compared with the other materials, which may be considered favorable in terms of potential biological risk.

Sideridou and Achilia (19) examined the elution of two light-cured composite resins in a 75% ethanol/water solution over six time periods and detected residual monomer release at all intervals, with the highest elution occurring during the initial period but continuing for up to one month. **Consistent with these findings**, the present study employed an 80% ethanol/water solution and detected monomer release at all eight measurement

intervals, with elution persisting until the final day of observation.

Mazzaoui et al. (20) evaluated monomer elution from different composite resins and a glass ionomer cement in various ethanol/water solutions and reported that monomer release continued for up to three months, with the highest release occurring on the first day. In contrast, the present study assessed monomer release over a one-month period and demonstrated that release persisted throughout the observation period with varying levels over time.

Örtengren et al. (21) reported that Bis-GMA and UDMA were released in lower amounts than TEGDMA from composite materials. However, the present study demonstrated

material-dependent release patterns, with higher Bis-GMA elution observed in the composite material and more pronounced TEGDMA release in the other materials. Archegas et al. (22) reported that Bis-GMA generally exhibited low elution, with most monomer release occurring within the first 7 days, whereas the present study identified the 21st day as the time point with the highest monomer release.

Nazar et al. (23) reported that increased layer thickness results in greater residual monomer release, with UDMA elution exceeding that of Bis-GMA. In the present study, standardized 2-mm-thick Teflon molds were used and specimen weights were controlled to minimize the effect of thickness, allowing monomer release to be

attributed mainly to material-related factors.

Dundar et al. (24) demonstrated long-term monomer release from bulk-fill composites. In agreement with these findings, the Filtek bulk-fill composite in the present study showed the highest monomer release, particularly on day 21, with notable release also observed on days 7 and 15.

Conclusions

Although resin-based restorative materials are generally considered stable, degradation over time may lead to the release of residual monomers into the oral environment. Variations in monomer-to-polymer conversion can influence this release. To minimize residual monomer exposure and improve clinical outcomes,

strategies such as optimized light-curing protocols, incremental layering, and appropriate material selection may be applied. Additionally, reducing the toxic effects of residual monomers requires strict adherence to manufacturer instructions, the use of isolation techniques (e.g., rubber dam), and removal of the oxygen inhibition layer by polishing after placement.

Considering the limitations of this in vitro study, dynamic oral conditions—including salivary flow, pH fluctuations, and enzymatic activity—could not be fully simulated, which may have affected the observed monomer release. Moreover, the ethanol–water solution used does not completely reflect the complexity of the oral environment. Finally, the 30-day evaluation period may not represent long-

term monomer release, indicating the need for future longitudinal studies.

DECLARATIONS

Ethical approval statement: The ethical approval has not been obtained for any application made.

Publishment statement: No/Not applicable

Data availability statement: The datasets used and/or analysed during the current study available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests: The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Funding Statement: The present work was supported by the authors themselves.

Author Contributions:

Conceptualization: Koruyucu M, İmren A;

Formal analysis: Koruyucu M, İmren A

Investigation: İmren A; **Methodology:** Koruyucu

M, İmren A; **Writing – original draft:** Koruyucu

M, İmren A; **Writing – review & editing:**

Koruyucu M. **Project administration:** Koruyucu

M. All listed authors have approved the

manuscript before submission, including the

names and order of authors.

Acknowledgments: The chemical solutions used for discs' analysis and HPLC analysis were prepared at the Novagenix Bioanalytical Drug R&D Center. We extend our gratitude to them.

REFERENCES

1. Van Landuyt KL, Snauwaert J, De Munck J, Peumans M, Yoshida Y, Poitevin A. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials*. 2007; 28(26): 3757-85. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.04.044.
2. Yadav R, Kumar M. Dental restorative composite materials: A review. *J Oral Biosci*. 2019; 61(2): 78-83.
3. Heath DE, Cooper SL. Chapter 1.2.2 - polymers: basic principles. In: Ratner BD, Hoffman AS, Yaszemski M, Lemons JE, Schoen FJ, editors. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. Amsterdam: Elsevier; 2013. p. 64-79.
4. Peutzfeldt A. Resin composites in dentistry: the monomer systems. *Eur J Oral Sci*. 1997; 105(2): 97-116. doi: 10.1111/j.1600-0722.1997.tb00188.x.
5. Speight JG. Chapter 14 - monomers, polymers, and plastics. In: Speight JG, editor.

Handbook of Industrial Hydrocarbon Processes.
Gulf Professional Publishing; 2011. p. 499-537.

6. Komurcuoglu E, Olmez S, Vural N. Evaluation of residual monomer elimination methods in three different fissure sealants in vitro. *J Oral Rehabil.* 2005; 32(2): 116-21. doi: 10.1111/j.1365-2842.2004.01405.x.

7. Bezgin T, Cimen C, Ozalp N. Evaluation of residual monomers eluted from pediatric dental restorative materials. *Biomed Res Int.* 2021; 6316171: 1-8. doi: 10.1155/2021/6316171.

8. Odabasi D, Guler C, Kucukaslan D. Evaluation of the amount of residual monomer released from different flowable composite resins. *BMC Oral Health.* 2024; 24(1): 244.

9. Szczesio-Włodarczyk A, Domarecka M, Kopacz K, Sokolowski J, Bociong K. An evaluation of the properties of urethane dimethacrylate-based dental resins. *Materials.* 2021; 14(11): 2727. doi: 10.3390/ma14112727.

10. Romo-Huerta MJ, Cervantes-Urenda ADR, Velasco-Neri J, Torres-Bugarín O, Valdivia ADCM. Genotoxicity Associated with Residual Monomers in Restorative Dentistry: A Systematic Review. *Oral Health Prev Dent.* 2021; 19: 471-80.

11. Gonçalves F, Kawano Y, Pfeifer C, Stansbury JW, Braga RR. Influence of BisGMA, TEGDMA, and BisEMA contents on viscosity, conversion, and flexural strength of experimental resins and composites. *Eur J Oral Sci.* 2009; 117(4): 442-6. doi: 10.1111/j.1600-0722.2009.00636.x.

12. Pratap B, Gupta RK, Bhardwaj B, Nag M. Resin based restorative dental materials: Characteristics and future perspectives. *Jpn Dent Sci Rev.* 2019; 55(1): 126-38. doi: 10.1016/j.jdsr.2019.09.004.

13. Ausiello P, Cassese A, Miele C, Beguinot F, Garcia-Godoy F, Di Jeso B, et al. Cytotoxicity of dental resin composites: an in vitro evaluation. *J Appl Toxicol.* 2013; 33(6): 451-7.

14. Shahi S, Özcan M, Maleki Dizaj S, Sharifi S, Al-Haj Husain N, Eftekhari A, et al. A review on potential toxicity of dental material and screening their biocompatibility. *Toxicol Mech Methods*. 2019; 29(5): 368-77. doi: 10.1080/15376516.2019.1566424.
15. Moldovan M, Balazsi R, Soanca A, Roman A, Sarosi C, Prodan D, et al. Evaluation of the degree of conversion, residual monomers and mechanical properties of some light-cured dental resin composites. *Materials*. 2019; 12(13): 2109. doi: 10.3390/ma12132109.
16. Manojlovic D, Radisic M, Vasiljevic T, Zivkovic S, Lausevic M, Miletic V. Monomer elution from nanohybrid and ormocer-based composites cured with different light sources. *Dent Mater*. 2011; 27: 371-8. doi: 10.1016/j.dental.2010.11.017.
17. Nalcaci A, Ulusoy N, Atakol O. Time-based elution of TEGDMA and BisGMA from resin composite cured with LED, QTH and high-intensity QTH lights. *Oper Dent*. 2006; 31: 197-203. doi: 10.2341/05-10.
18. Hansel C, Leyhausen G, Mai U, Geurtsen W. Effects of various resin composite (co)monomers and extracts on two caries-associated microorganisms in vitro. *J Dent Res*. 1998; 77: 60-7. doi: 10.1177/00220345980770010601.
19. Sideridou ID, Achilias DS. Elution study of unreacted Bis-GMA, TEGDMA, UDMA, and Bis-EMA from light-cured dental resins and resin composites using HPLC. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2005; 74(1): 617-26. doi: 10.1002/jbm.b.30252.
20. Mazzaoui S, Burrow M, Tyas M, Rooney F, Capon R. Long term quantification of the release of monomers from dental resin composites and a resin modified glass ionomer cement. *J Biomed Mater Res*. 2002; 63: 299-305. doi: 10.1002/jbm.10184.
21. Ortengren U, Wellendorf H, Karlsson S, Ruyter I. Water sorption and solubility of dental composites and identification of monomers released in an aqueous environment. *J Oral*

Rehabil. 2001; 28: 1106-15. doi: 10.1046/j.1365-2842.2001.00802.x.

22. Archegas LRP, Rached RN, Ignacio SA, Vasconcelos EC, Ramos DT, Souza EM. Identification and quantification of monomers released from dental composites using HPLC. Braz Arch Biol Technol. 2009; 52: 855-62. doi: 10.1590/S1516-89132009000400009

23. Nazar AM, George L, Mathew J. Effect of layer thickness on the elution of monomers from two high viscosity bulk-fill composites: A high-performance liquid chromatography analysis. J Conserv Dent. 2020; 23(5): 497-504. doi: 10.4103/JCD.JCD_535_20.

24. Dundar A, Barutcugil C, Batmaz SG, Yildirim K, Gucluer O. Long-term monomer elution from bulk-fill composite resins. Ann Med Res. 2020; 27(10): 2731-6.

THEATRUM ANATOMICUM. SU HISTORIA EN EL ARTE DE LA ILUSTRACIÓN DEL APRENDIZAJE ANATÓMICO

Araujo-Cuauro, Juan¹ 

1. Universidad del Zulia (LUZ).

EMAIL: jcaraujoc_65@hotmail.com / j.araujo@sed.luz.edu.ve

CORRESPONDENCIA: Doctor en Ciencias Médicas. Docente titular tiempo completo de la cátedra de Anatomía Humana. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Universidad del Zulia (LUZ). Maracaibo, Venezuela.

RESUMEN

Los Theatrum Anatomicum se consideran la forma más temprana de popularizar la ciencia médica, funcionaban como centros culturales cívicos, donde, en invierno, los profesores de anatomía presentaban demostraciones anatómicas a un público numeroso y diverso. Objetivo identificar los componentes que puedan conformar la crisis del proceso enseñanza-aprendizaje de la anatomía en el siglo XXI: ¿Qué ha evolucionado o que ha cambiado? Revisar las diferentes alternativas que se presentan para que una de las ciencias biomédicas más tradicionales pueda continuar siendo guía en la formación y el pensamiento médico en este siglo XXI. Métodos: Fuentes primarias y secundarias incluyeron revisiones del tema, artículos de investigación para

tener un acercamiento a su historia, a su evolución y su transformación en este siglo XXI.

Conclusión: Se puede concluir que los theatrum anatomicum (teatros anatómicos) han sufrido una especie de metamorfosis en la actualidad debido a los avances científicos, las mejoras con las salas de disección modernas, los software de anatomía, plastinación anatómico-cadavérica, la impresión 3D de modelos de órganos y estructuras anatómicas y la realidad virtual y aumentada.

PALABRAS CLAVE: Theatrum Anatomicum; cadáver; disección; anatomía; evolución; cambio.

THEATRUM ANATOMICUM. ITS HISTORY IN THE ART OF ILLUSTRATING ANATOMICAL LEARNING

ABSTRACT

Theatrum Anatomicum are considered the earliest form of popularizing medical science. They functioned as civic cultural centers where, in winter, anatomy professors presented anatomical demonstrations to a large and diverse audience. Objective: To identify the components that may contribute to the crisis in the teaching and learning of anatomy in the 21st century: What has evolved or changed? To review the different alternatives that are presented so that one of the most traditional biomedical sciences can continue to be a guide in medical training and thinking in the 21st century. Methods: Primary and secondary sources included reviews of the subject and research articles to gain an understanding of its history, evolution, and transformation in the 21st century. Conclusion: The article concludes with the comment that suggests that theatrum anatomicum (anatomical theaters) have undergone a kind of metamorphosis today due to

scientific advances, improvements in modern dissection rooms, anatomy software, anatomical-cadaveric plastination, 3D printing of organ models and anatomical structures, and virtual and augmented reality.

KEYWORDS: Theatrum Anatomicum; cadaver; dissection; anatomy; evolution; change.

INTRODUCCIÓN

Desde su propia historia a lo largo de muchos siglos la enseñanza-aprendizaje de la anatomía humana, siempre se ha señalado que la base del conocimiento del cuerpo humano es el cadáver. Es por ello por lo que aprender anatomía humana con el recurso cadáver contribuye en gran medida a la comprensión de la forma, ubicación, relaciones, espacio y distancia de los diferentes órganos y estructuras del cuerpo humano, es debido a esto que la vigencia de esta antigua y moderna estrategia que permite acercarse a la

realidad física y espacial del cuerpo humano.

A lo largo de la historia de la medicina, todas las grandes culturas de la sociedad humana, han estudiado el cuerpo humano desde diferentes perspectivas, no obstante es en la Escuela de Alejandría (III a.C.), cuando por primera vez se fundamenta el estudio de la anatomía sobre una base racional la disección del cadáver humano o de piezas cadavéricas, es por ello que esta técnica o estrategia educacional sigue representando uno de los recursos más antiguos en la educación médica del

conocimiento anatómico, transformando así a la medicina, de una actividad con carácter artesanal hacia una actividad con objetividad científica.

La disección del cadáver humano en el estudio de la anatomía género que la medicina obtuviera un gran impulso, que permitiera el desarrollo de otras nuevas disciplinas del saber médico como: semiología, histología, fisiología, patología, cirugía, entre otras ⁽¹⁾.

Pero las primeras disecciones humanas se realizaban al parecer por motivos de investigación legal, por ejemplo, en casos en que se sospechaba un homicidio (envenenamiento). En la época antigua de la medicina esta actividad de disecar el cadáver humano, tuvo vetada por la

ignorancia y la superstición época del oscurantismo médico, sin embargo, en el Museo de la Escuela de Alejandría, se erige como la primera universidad que existió en el mundo, aparecen dos personajes como los son Herófilo y Erasistrato que le dan un giro al estudio de la anatomía cuando llevan a cabo algo totalmente nuevo como lo es la enseñanza escolarizada de la medicina, donde el estudio de la anatomía humana se imparte desde una realidad objetiva donde el elemento que forma parte del estudio como instrumento o herramienta de su aprendizaje es la utilización de la disección cadavérica humana. A principios del siglo XIV se inició en el contexto académico la costumbre de disecar el cadáver como complemento de la docencia ⁽²⁾.

El desarrollo de los *Theatrum Anatomicum* o quirófanos anatómicos forman parte de la historia académica desde hace casi seiscientos años. Las disecciones anatómicas del cuerpo humano requerían un auditorio especial, lo que dio origen a la historia del *theatrum anatomicum*. El primer modelo de un auditorio especial para disecciones cadavéricas se tomó de los antiguos anfiteatros de Roma y Verona. Pero el primer diseño de un auditorio anatómico, que marcó el futuro de la disección cadavérica y el avance de los

estudios médicos, fue elaborado por el anatomista Alejandro Benedictus en Padua en 1497. Otra idea de diseño arquitectónico de un auditorio anatómico provino de Carolus Stephanus quien expuso en su diseño un edificio de madera con capacidad para quinientas personas y protegido por una cobertura de lona (**Figura 1**). Aunque esta idea de este teatro anatómico no fue más que pura ilusión, la disposición semicircular de los asientos se volvieron muy común en el siglo XIX ⁽²⁾

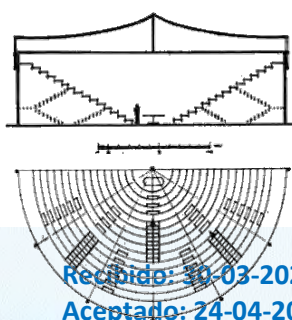


Figura. 1. Diagrama de un diseño arquitectónico de un teatro anatómico de Carolus Stephanus.

Estos primeros teatros anatómicos muchos fueron temporales los cuales se originaron en la península italiana del siglo XVI, es allí donde surge el término "*Theatrum Anatomicum*". Pero en la universidad de Padua 1594, se erige el primer teatro anatómico permanente, transformándose en el modelo arquitectónico para muchas construcciones de edificios con fines para el estudio de la anatomía. No obstante, el tipo más representativo de *theatrum anatomicum* se construyó en la Universidad de Bolonia en 1649, mientras que el primer teatro anatómico solitario se originó en París en 1694. El progreso del

conocimiento anatómico durante el siglo XVIII dio origen a la creación de los institutos anatómicos en Europa en algunos países con diferentes arquitecturas en su diseño donde lo común en todos ellos era la separación de las instalaciones entre la enseñanza y la investigación ⁽³⁾.

Durante el progreso de las ciencias médicas en el siglo XIX estas instalaciones sufrieron un gran impulso en donde las diferentes soluciones arquitectónicas, se basaron en los modelos alemán-europeo y el tipo anglosajón-americano. Pero con el avance del progreso técnico científico en

1872 con el equipamiento audiovisual dio inicio un nuevo comienzo para la restauración del *auditorium* en un "Spectatorium", con ello el auditorio fue relegado a una especie de sala de cine con el equipamiento audiovisual, lo que puso fin al tradicional *Theatrum anatomicum* ⁽²⁻⁴⁾.

La anatomía es una ciencia que acumula veintiséis siglos de trabajo por lo que alcanza el carácter de ciencia independiente en la Edad Antigua, ha evolucionado históricamente el uso del cadáver como medio idóneo e imprescindible del aprendizaje de la anatomía mediante la práctica activa de la disección en los teatros anatómicos, sin embargo, otros consideran esta práctica

obsoleta y con ello la existencia de los teatros anatómicos.

Pero siempre se debe hacer referencia de que es vinculante el estudio de la anatomía con la disección anatómica y con los teatros anatómicos en las diferentes universidades, la anatomía como ciencia tiene su origen en el descubrimiento y conocimiento de las características que distinguen al cuerpo humano mediante la disección de este llevada a cabo en los teatros anatómicos, por lo que se señala que la anatomía humana es la ciencia que estudia las formas y estructura del cuerpo humano. Término deriva del griego "anatemneim", término compuesto por: (ana=repeticón y temneim=cortar),

equivalente latino el término *dissecare*: (dis=separar y secare=cortar) ^(5,6).

Por lo que la práctica regular de la disección cadavérica humana, al generalizarse en la Europa del renacimiento, trajo consigo la necesidad de crear un escenario específico donde realizarlas surgiendo los entonces llamados teatros anatómicos, que era un marco físico, con unas condiciones técnicas y arquitectónicas determinadas pensadas para facilitar el trabajo del anatomista y una visión adecuada del cadáver por parte de los asistentes.

El objetivo del presente artículo es partir del trabajo de los *Theatrum Anatomicum* a los institutos o laboratorios de disección de las cátedras de Anatomía para describir y analizar su historia en el arte de la

ilustración del aprendizaje anatómico de los cuerpos muertos utilizados para formar docentes, disectores e investigadores, por un lado, y estudiantes de medicina por el otro.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura centrada en estudios originales publicados entre 2000 y 2024 en la base de datos Medline/PubMed, SciELO y Web of Science incluyendo, revisiones bibliográficas del tema y artículos de revisión con los términos *Theatrum Anatomicum*, cadáver, disección o proyección entre otros. Con el propósito de generar un acercamiento a su historia, a su evolución y a la crisis que padece en este siglo XXI en su proceso

enseñanza-aprendizaje en cuanto en a que evolucionado o que ha cambiado.

El arte de la ilustración anatómica en la historia de los *Theatrum Anatomicum*

La palabra Anfiteatro hace referencia a la parte más alta de un teatro, que constaba de una edificación circular o elíptica (en la civilización romana, como el Coliseo) donde se celebraban espectáculos, deportes o combates en el centro; los espectadores se colocaban alrededor y hacia arriba en gradas. Luego, este término fue adoptado por las universidades en sus cátedra, especialmente de anatomía, era un espacio dedicado a la experimentación, la observación y el aprendizaje. Eran considerado el ámbito más científico, era el lugar donde figuras destacadas del gremio

médico diseccionaban los cadáveres de numerosos criminales para exponer la anatomía del cuerpo humano y contribuir al avance de la ciencia médica.

Posteriormente, estas disecciones se convirtieron en eventos donde no solo profesionales de la medicina o estudiantes, sino también el ciudadano común podía echar un vistazo a este fascinante mundo de nuevos descubrimientos, que rompía con todo los tabúes sobre la sacralidad mística del cuerpo humano. Para este sector del público, los asientos más altos en los bancos del anfiteatro estaban disponibles a precios bajos ⁽⁷⁾.

Un "theatrum anatomicum" era un aula con asientos dispuestos en filas escalonadas alrededor de una mesa o un banco elevado en el centro, donde se realizaban

disecciones de cadáveres con fines educativos y de investigación, generalmente durante los meses de invierno debido a la necesidad de preservar los cuerpos. Cuando se hace un análisis sobre la historia de la disección anatómica a lo largo de los siglos esta se encuentra ligada a los *Theatrum Anatomicum*. Durante los siglos XVI al XVIII, los teatros anatómicos eran salas especialmente diseñadas, a menudo con una estructura similar a la de un anfiteatro, donde se llevaban a cabo disecciones públicas de cadáveres con fines educativos y de investigación médica. Estos eventos eran públicos, asistidos por estudiantes, médicos e incluso el público general ⁽⁸⁾.

Finalmente, un teatro anatómico solía ser un edificio o una sala de forma similar a un anfiteatro, en cuyo centro se ubicaba una mesa donde se realizaban las disecciones de cuerpos humanos utilizada para la enseñanza de la anatomía en las universidades de principios de la Edad Moderna. Alrededor de estructura escalonada con una mesa central se encontraban varias gradas circulares, elípticas u octogonales con barandillas, lo que permitía a un público especialmente estudiantes o un público más amplio pudieran observar la disección de cadáveres con mayor detalle (**Figura. 2**) ⁽⁹⁾.



Figura 2. Teatro anatómico de Leiden

Los tipos de Theatrum Anatomicum no se clasifican tanto por tipos arquitectónicos en sí, sino más bien por su evolución histórica y función. En cuanto a la evolución histórica de los Theatrum Anatomicum del siglo XVI-XVII, los avances en anatomía dieron lugar al establecimiento de los primeros teatros anatómicos permanentes (**Theatrum Anatomicum permanent**), el de la Universidad de Padua que se convirtió en un modelo para otros establecimientos, el tipo Padua se originó en 1594, donde el estudio de la anatomía humana gozaba de un alto prestigio para la época. Era un tipo práctico-científico, diseñado por Fabricius

ab Aquapendente, ubicado dentro del Palazzo del Bò (todavía un edificio universitario), tiene forma de cono invertido de planta elíptica, con seis balcones inclinados con las siguientes características: tamaño 8,75 x 10,0 m, altura 12,0 m, equipado con seis filas ascendentes empujadas concéntricas a su alrededor, de 0,92 m de altura cada una. Tenía una capacidad para trescientos visitantes, la silla del profesor muy cerca de la mesa de disección con poco espacio para los asistentes y los ocho estudiantes. En la primera fila se encontraban el rector de la escuela, los profesores, los nobles

venecianos, los consejeros de las naciones y los miembros del colegio de médicos. La segunda y tercera filas estaban reservadas para los estudiantes y el resto estaban abiertas al público.

Este sirvió como una maqueta de modelo para numerosos edificios o salas anatómicas, como, por ejemplo, el *Theatrum Anatomicum* en Leiden (1597), *Theatrum Anatomicum* de Groninga (1654/5), *Theatrum Anatomicum*, de Copenhague (1640/3), *Theatrum Anatomicum* de Upsala (1662), *Theatrum Anatomicum* de Ámsterdam (1691), *Theatrum Anatomicum* de Altdorf (1650), *Theatrum Anatomicum* de Halle (1727) y

Theatrum Anatomicum de Berlín (1720). El teatro anatómico permanente de Padua, construido en madera, estaba integrado en un palacio que albergaba la Universidad este se utilizó durante doscientos setenta y ocho años antes de convertirse en museo en 1872, cuando las ejecuciones comenzaron a ser raras y la medicina había evolucionado hasta tal punto que se estudiaban partes tan pequeñas que no podían verse desde los distintos balcones (Figura. 3).

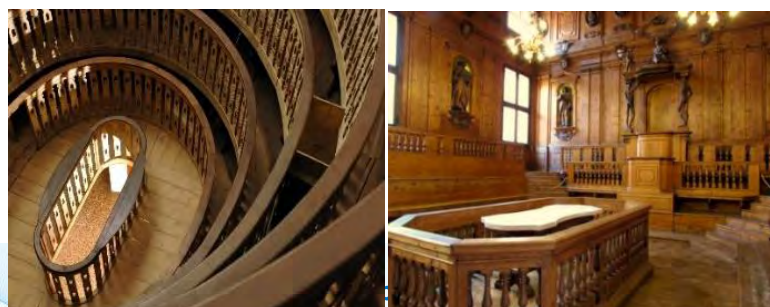


Figura 3. *Theatrum amatomicum*. 1.Universidad de Padua. 2. Universidad de Bolonia.

El *Theatrum Anatomicum* de la Universidad de Bolonia fue construido en 1636, su construcción difiere de la de Padua el auditorio es de planta rectangular. El punto focal del teatro es la magnífica mesa de disección de mármol que se encuentra frente a la silla del profesor. Está rodeada por una balaustrada de madera, que actuaba como barrera para evitar que la mesa se llenara de espectadores demasiado curiosos. Tres filas de bancos se alzaban a lo largo de los muros donde dignatarios locales, médicos y público en general se sentaban junto a los estudiantes ⁽¹⁰⁾.

Los *Theatrum Anatomicum Temporarium* el adjetivo "temporario" indica que estas instalaciones no eran permanentes, sino que se armaban para una disección o serie de disecciones específicas. Teatro anatómico de naturaleza temporal o efímera donde se documentan las prácticas de disección en siglos pasados. Para el siglo XVI, la anatomía se había transformado en una disciplina de carácter público, no solo entre los estudiantes, sino también entre el público en general. Fue en Italia donde se erigieron los primeros edificios de teatros anatómicos temporales fundado en las ideas de Benedictus e influenciado por los

antiguos anfiteatros de Roma y Verona.

Debido a que las disecciones de cadáveres humanos se habían convertido en representaciones públicas con un estricto ritual. Donde estos teatros anatómicos se empleaban para demostraciones y se dismantelaban cada año tras la disección, ya que eran construcciones de madera comparable a un puesto o quiosco, debía ser un lugar amplio y bien ventilado, con asientos a su alrededor, y de tamaño suficiente para albergar a un gran número de espectadores, de modo que los disectores no fueran molestados por la multitud. Los asientos debían asignarse por orden de rango. Ejemplos de disección en un quirófano anatómico temporal se ilustran en los libros de texto de Mondino de Luzzi ⁽¹¹⁾.

Theatrum Anatomicum Solitarium (Teatro Anatómico Solitario). El adjetivo "solitarium" corresponde a su carácter pionero como el primer teatro de este tipo específico, que marcaba un avance en la arquitectura de las instalaciones médicas, o tal vez a una descripción de su estructura particular en comparación con otros teatros de la época. Edificio o sala diseñada para la enseñanza y demostración de anatomía mediante la disección de cadáveres humanos, que era independiente o no estaba integrada dentro de un edificio universitario más grande. El siglo XVIII trajo consigo importantes modificaciones en las estructuras de los edificios anatómicos, debido al progreso en los hallazgos morfológicos y al creciente número de

estudiantes. El teatro anatómico de la Academia de Cirujanos de París, fundado en 1694 (**Figura 4**), fue pionero en la evolución de la arquitectura. Su diseño se inspiró en el Panteón romano, aunque las filas de asientos están dispuestas en semicírculo. Su capacidad para más de mil cuatrocientos visitantes, el techo arqueado y la fuente de luz en el cenit cumplían la mayoría de las expectativas de un auditorio anatómico de aquella época. Pero en este gigantesco marco, el cuerpo sobre la mesa y la capacidad de demostración, el profesor sentado en una silla parece extremadamente reducido en torno a un punto central, la mejor visibilidad y una acústica óptima.

Es un hito histórico en la arquitectura médica y la educación anatómica, que marcó la transición hacia instalaciones más funcionales y especializadas para la enseñanza de la anatomía, representó una innovación arquitectónica y conceptual con respecto a los teatros anatómicos como el de Padua, 1594, o Bolonia, 1649 (**Figura 4**)⁽¹²⁾.

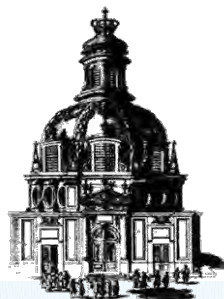
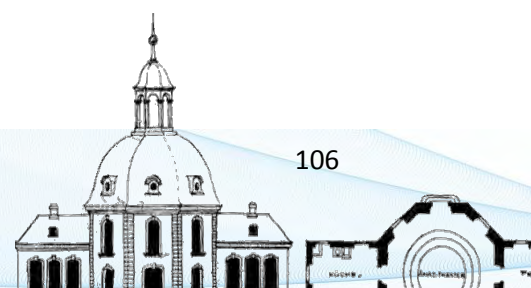


Figura 4. *Theatrum anatomicum solitarium.*

Posteriormente los anfiteatros anatómicos como se conocieron en los inicios de su historia evolucionaron a **Institutos de Anatomía o laboratorios de disección** son instituciones dedicadas a la enseñanza-aprendizaje, a la investigación y al estudio de la anatomía humana que proporcionan espacios para la docencia práctica con modelos, cadáveres y técnicas modernas como la plastinación, con el fin de capacitar a futuros profesionales de la salud en la estructura del cuerpo humano. Los edificios anatómicos (1770-1830) surgieron con diferentes arquitecturas y se expandieron ampliamente lo que compartían en común era la separación

entre la enseñanza y las salas de laboratorio. En contraste con la arquitectura del teatro anatómico de París, se encontraban el tipo Senckenberg trataba de un edificio alargado con un auditorio central, delimitado por dos edificios laterales, que albergaban salas de preparación, maceración, una fuente y otros servicios (**Figura 5**), marcadamente simétrico. Este Instituto de Anatomía funcionó hasta 1908 y sirvió de modelo para Dorpat (1827) y Erlangen (1826/27) y el tipo Sommering, rectangular.

La función principal era proporcionar a estudiantes y profesionales de la salud un conocimiento detallado de la estructura



del cuerpo humano mediante el estudio de modelos, disecciones y preparación de piezas anatómicas, a menudo sirviendo

como centros de docencia e investigación para diversas disciplinas médicas.

Figura. 5. Instituto Senckenberg de Anatomía, Frankfurt

En los Institutos de Anatomía los métodos de conservación de cuerpos humanos marcaron una nueva era en la anatomía. Las disecciones no se limitaban a unos pocos días; su prolongación brindó la oportunidad de integrarlas en el currículo y de organizar las colecciones anatómicas. La acumulación de conocimiento anatómico requirió salas adicionales para el

almacenamiento de cadáveres, su preparación, maceración, investigación y exhibición. Todas estas exigencias redujeron la importancia del tradicional theatrum anatomicum y dieron origen a la fundación de los institutos anatómicos.

En Venezuela los institutos de anatomía pueden referirse a los departamentos de anatomía dentro de las facultades de

medicina. La creación del Instituto Anatómico de la Universidad Central de Venezuela recae sobre la figura del doctor Luis Razetti, quien había tenido contacto directo con lo más avanzado e innovador de la cirugía moderna, que se practicaba en Europa a finales del siglo XIX. Al asumir la cátedra de anatomía comienza a poner en práctica sus conocimientos, pero se encuentra con espacios reducidos y poco salubres para enseñar de forma adecuada los estudios de anatomía. Por lo que se diseña por parte del ingeniero Ricardo Razetti, este edificio es construido como un espacio propio y adecuado para la enseñanza de la anatomía, la investigación y el manejo de cadáveres en la Universidad Central de Venezuela. Se termina la construcción del Instituto Anatómico en

terrenos que fueron del antiguo cementerio de Las Mercedes, al Este del Hospital Vargas, en la esquina de San Lorenzo, parroquia San José, Caracas. La primera lección inaugural se dictó el 16 de septiembre de 1912 ⁽¹³⁾.

Pero el rápido crecimiento de la población estudiantil, la falta de espacios para el desenvolvimiento de las actividades docentes y lo disperso que se encontraban los diferentes institutos y facultades por toda la ciudad, generaron la necesidad de la creación de una Ciudad Universitaria, con infraestructura acorde y moderna, que resolviera las necesidades de la época de un marcado crecimiento no solo en ocupación, sino también en intelectualidad. El 2 de octubre de 1943 aparece, en la Gaceta

Oficial de los Estados Unidos de Venezuela, el Decreto 21.220 que aprueba la creación y puesta en marcha del proyecto de la Ciudad Universitaria de Caracas, en su primera etapa de construcción se contempla las edificaciones del Instituto Anatómico junto al Hospital Clínico hoy en día conocido con el nombre de Dr. José Izquierdo, ubicado en la Av. Minerva, en Caracas, Distrito Capital,

dentro de las instalaciones de la Ciudad Universitaria de Caracas. Instituto clave para la enseñanza-aprendizaje y la práctica de la anatomía humana básica y aplicada, utilizado para actividades académicas y de simulación en educación médica para estudiantes de medicina y otras carreras de la salud (**Figura 6**)⁽¹⁴⁾.

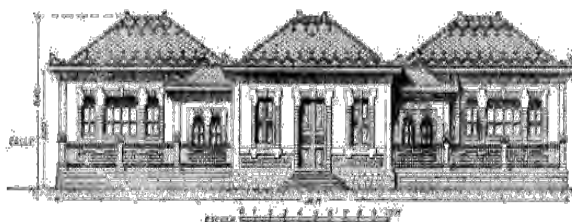


Figura 6. Fachada del Instituto Anatómico.1912 (izquierda). Instituto Anatómico Dr. José Izquierdo
Universidad central de Venezuela (derecha).

En la historia de los estudios de medicina de la Universidad de los Andes en la Facultad de Medicina, para 1852 a 1867 el Dr. Juan José Cosme Jiménez dictó la cátedra de Anatomía Humana. En 1845 se iniciaron las clases de Cirugía y Partos, Semiología General y Medicina Práctica, ésta fue dictada de 1854 a 1856 por el Dr. Domingo Hernández Bello. El Theatrum Anatomicum en la Universidad de Los Andes de Venezuela no es un espacio físico nombrado así comúnmente, sino una tradición anatómica que se remonta a la creación de la Facultad de Medicina (1810), donde el Teatro Anatómico se refiere a la enseñanza práctica de la disección y/o

procesión de las piezas anatómicas, para el estudio morfológico. Originados en Europa se adaptaron a la realidad venezolana, siendo la Universidad de Los Andes pioneras en establecer estas prácticas.

El Theatrum Anatomicum en la Universidad de los Andes en la actualidad, aunque no exista un "Theatrum Anatomicum" con ese nombre específico, su espíritu se mantiene en los laboratorios de anatomía que resguardan colecciones de piezas anatómicas para la docencia, investigación y difusión del conocimiento morfológico, fundamental para la formación integral de los futuros profesionales de la medicina.



Figura 7. Auditorio de Anatomía Humana de la Universidad de los Andes.

En cuanto a los inicios de la enseñanza anatómica en el Estado Zulia, se remontan al período republicano, cuando en 1833 se instala el Colegio Seminario de Maracaibo, y posteriormente en 1834 el primer curso de la Cátedra de Medicina, más tarde en 1846 es el Dr. Ausencio María Peña quien fue el catedrático de Anatomía donde las lecciones teóricas se impartían en el Colegio Seminario, y las prácticas anatómicas se

efectuaban en el Hospital de Caridad hoy Hospital Central Dr. Urquinaona. En 1854 el Dr. Joaquín Esteban Parra se encarga de la Cátedra de Anatomía y funda junto al Dr. Ausencio María Peña el Anfiteatro Anatómico. Con la creación fundación y apertura e instalación de la Universidad del Zulia (1891) y su Facultad de Ciencias Médicas en 1891, pero para el año 1894, en el anfiteatro anatómico del Hospital de

Chiquinquirá, se instala la clínica de Medicina y Cirugía para que los estudiantes de medicina pudiesen ampliar sus conocimientos teóricos con estudios prácticos hechos sobre el cadáver. La enseñanza de la anatomía; aunque el aporte durante el siglo XIX de la universidad del Zulia fue tiene un papel destacado en la historia de la anatomía humana ^(15,16).

Para el siglo XX por el año 1947, luego de su reapertura la Universidad del Zulia el rector Dr. Jesús Enrique Lossada, convocó el primer Consejo Universitario, donde, entre muchas acciones, se inició la construcción dentro de su Facultad de Medicina del

Instituto Anatómico del Departamento de Anatomía, donde se imparten las cátedras de anatomía y neuroanatomía. Para el principio de año 2026 se realizó un reacondicionamiento de las instalaciones del Instituto anatómico y se le dio como nombre epónimo "Dr. Ángel Celestino Ballesteros" quien fue catedrático de Anatomía. Es una unidad académica dentro de la facultad, responsable de la enseñanza y estudio de la anatomía humana (**Figura 8**) ⁽¹⁷⁾.



Figura 8. Fachada del Instituto Anatómico. Dr. Ángel Celestino Ballesteros". Facultad de Medicina. Universidad de Zulia.

***Theatrum Anatomicum* moderno para su uso en el siglo XXI**

La disección cadavérica durante siglos ha tenido y tiene un papel central en la investigación del cuerpo humano por parte de los estudiantes de medicina. Por lo que, en las últimas décadas, se ha reevaluado la necesidad de que los estudiantes de medicina realicen disecciones cadavéricas. En los conocidos *Theatrum Anatomicum* renombrado en la actualidad como laboratorios de disección anatómica debido a la argumentación a favor de la disección y

del uso del cuerpo muerto sosteniendo que proporciona información objetiva respecto a la forma, volumen, relaciones espaciales y otras características de las estructuras anatómicas ⁽¹⁸⁾.

Un *Theatrum Anatomicum* moderno se refiere a la adaptación actual de los teatros anatómicos históricos para su uso en el siglo XXI, ya sea como espacios recreados para exposiciones, como salas que se han adaptado a nuevas tecnologías para su propósito original de enseñanza o, en general, como un concepto para enseñar

anatomía hoy en día, como por ejemplo con el uso de la realidad virtual y la proyección 3D. Denominado en la actualidad laboratorios de disección anatómica son espacios educativos y de investigación fundamentales donde los estudiantes y profesionales de ciencias de la salud estudian la anatomía del cuerpo humano mediante la disección de cadáveres o piezas anatómicas reales. Esta práctica es esencial para obtener una comprensión tridimensional y práctica de la complejidad y las relaciones de las estructuras corporales⁽¹⁹⁾.

Generalmente ubicados en facultades de medicina e instalaciones de investigación especializada, estos laboratorios permiten a los estudiantes practicar la disección de

tejido humano e identificar partes anatómicas y sistemas corporales. Es un espacio multifuncional diseñado para dar respuestas a las necesidades que demanda la formación en anatomía, pero va más allá ya que permite crear un entorno moderno y seguro donde el alumno de pregrado o posgrado puede continuar formándose en el conocimiento anatómico moderno. Su dotación tecnológica y su colección de preparaciones permite abordar el estudio de una forma completa e integrada. Se crea un entorno de aprendizaje donde aspectos fisiológicos, histológicos e incluso de diagnóstico por imagen confluyen tomando como eje la anatomía. Su colección de piezas permite el abordar el estudio de cada órgano de forma aislada, integrado en su

región o con la visión completa del cuerpo humano ⁽²⁰⁾.

Este laboratorio de disección es un espacio de continua innovación, dónde se trabaja en buscar nuevos enfoques y aproximaciones para abordar el estudio de la anatomía y para la preparación de material docente. Se hace posible una experiencia docente completa gracias a: (1). Pantallas de alta resolución para presentaciones o ampliación de detalles anatómicos, (2). Proporcionan una experiencia directa y multisensorial que no puede ser totalmente replicada por modelos anatómicos, imágenes o recursos digitales, aunque estos últimos se usan como complemento, (3). Amplia y renueva la colección de piezas anatómicas naturales,

(4). Apoyo con modelos anatómicos, (5). Sistema de captura por imagen, y (6). Sistema de evaluación digital. La disección es un pilar en la formación de médicos y otros profesionales, ya que les permite desarrollar habilidades manuales, identificar estructuras anatómicas en su contexto real.

Los laboratorios de disección moderno deben cumplir con estrictas normas de seguridad y estar equipado adecuadamente: (a). Mesas de disección superficies especiales diseñadas para el trabajo con cadáveres, a menudo con sistemas de drenaje y ventilación, (b). Instrumental específico sets de disección que incluyen bisturíes, pinzas, tijeras (para disección cortante y roma) y otros equipos,

(c). Sistemas de ventilación esenciales para controlar la exposición a agentes químicos, como el formaldehído, usado para la preservación de los cuerpos, (d). Iluminación adecuada focos de luz ajustables para una visualización detallada, (e). Equipos de protección personal batas, guantes, mascarillas y gafas de seguridad para todos los usuarios, (f). Protocolos de bioseguridad normas estrictas para el manejo de los cuerpos (que se consideran potencialmente infecciosos), la limpieza del material y la prevención de accidentes, y (g). Gestión de residuos procedimientos adecuados para la eliminación de tejidos y materiales biológicos.

La educación anatómica ha experimentado reformas acordes con las demandas del

proceso de enseñanza/aprendizaje en la actualidad, cuando las facultades de medicina se inclinan por modelos de aplicación clínica integrados y centrados en el estudiante. Por lo que en la actualidad se ha planteado transformar el espacio en un *Theatrum Anatomicum Digitalis*, es un concepto moderno que busca utilizar la tecnología como proyecciones multimedia, instalaciones artísticas y nuevos medios para revivir el espíritu de experimentación, observación y aprendizaje de la sala original, pero adaptado a la era digital. En lugar de disecciones físicas, el espacio se usa para explorar la ciencia, la tecnología y el arte contemporáneo a través de medios digitales y experimentación práctica.^(21,22).

Surge la pregunta ¿Son los *Theatrum Anatomicum* o sala de disección necesaria u

obsoleta para aprender anatomía humana en la educación médica del siglo XXI? O es ¿Una concepción malinterpretada por muchos docentes anatomistas? La respuesta debe ser si, las salas de disección (theatrum anatomicum) siguen siendo consideradas necesarias no obsoletas para el proceso de enseñanza-aprendizaje de la anatomía, sin embargo, en la actualidad deben ser complementadas con métodos modernos para la impartición de la educación médica del siglo XXI. A pesar de que la disección de cadáveres se considera una técnica para estudiar los detalles estructurales del cuerpo humano, recientemente, se han publicado opiniones contradictorias sobre la utilidad de esta modalidad en la formación médica. La disección de cadáveres sigue siendo una

parte integral del plan de estudios de medicina de pregrado es una herramienta invaluable para comprender la anatomía tridimensional.

Muchas instituciones universitaria en sus escuelas o facultades de medicina alrededor del mundo han introducido los denominados currículos integrados modernos mediante la introducción del aprendizaje basado en problemas, el aprendizaje basado en casos, el aprendizaje basado en equipos y otras estrategias para la enseñanza-aprendizaje de la anatomía en el pregrado asistidos por computadora, pero siempre junto con la disección de cadáveres. El currículo médico no es estático. Se necesitan muchos años para que los cambios se incorporen al currículo, y

aún más para decidir si sus resultados son beneficiosos. Por ejemplo, algunas facultades de medicina redujeron o abolieron la disección de cadáveres, pero los comentarios y las inquietudes planteadas por los estudiantes y los docentes, dieron como resultado su reintegración al contexto de los métodos de enseñanza-aprendizaje modernos de la anatomía.

Finalmente, a partir del avance de todas las tecnologías de visualización y modelaje 3D, aparecen en el siglo XXI sistemas de visualización de anatomía de manera virtual. Son herramientas que realizan una copia virtual de un cuerpo humano o un cadáver real digitalizado. ¿Qué es la disección virtual? permite enseñar y

aprender la anatomía humana utilizando tecnologías digitales avanzadas. Se diferencia de la disección física tradicional en la que se utilizan de cadáveres o especímenes. No obstante, esta no reemplaza al método tradicional la disección del cadáver lo que hace es complementar con tecnología como simuladores, modelos 3D y realidad virtual (23,24).

Entonces el anfiteatro o sala de disección sigue estando vigente y sigue siendo necesaria para aprender anatomía humana en este siglo XXI. En donde los argumentos que se especulan sobre su utilización es simplemente una malinterpretación de los hechos y de la realidad educativa en anatomía. Es por ello que los futuros debates sobre esta temática, en cuanto al

uso del cadáver o componentes cadavéricos humano y de la disección seguirán ejerciéndose y produciéndose con una gran vigencia en la formación profesional de los estudiantes de medicina tanto en los niveles básicos como clínico de la medicina del siglo XXI. Entonces esta por demás hay que afirmar que son las relaciones de poder entre las distintas escuelas o facultades de medicina de las universidades en sus cátedras de anatomía las que determinarán el lugar de la disección anatómica del cadáver humano y la posición de este recurso dentro del programa de formación de pregrado de los médicos en formación. Los cambios culturales, el progreso científico y las nuevas tendencias en la educación médica han modificado el papel de la disección en la enseñanza de la

anatomía en las facultades de medicina actuales. El conocimiento anatómico es demasiado importante para los futuros médicos como para dejar su enseñanza a la moda educativa actual ^(25,26).

Conclusión

El *theatrum anatomicum* y la disección cadavérica están íntimamente ligados como las herramientas principales para el estudio y la enseñanza de la anatomía humana desde el siglo III A.C. hasta nuestra actualidad. Eran espacios arquitectónicos construida dentro de las universidades y centros médicos para la demostración pública de las prácticas científicas que revolucionaron la medicina al permitir la observación directa del cuerpo humano por

medio de las de disecciones, en contraste con el dogma de la tradición clásica como lo eran tabúes morales, estéticos, religiosos, así como sus concomitantes psicológicos, inhibieron a los médicos antiguos de abrir el cuerpo humano con fines anatómicos.

El *theatrum anatomicum* marcó un punto de inflexión para la ilustración anatómica al proporcionar un espacio físico para la disección y el aprendizaje en el progreso del estudio anatómico. Igualmente, estos sentaron las bases para el progreso de las ciencias morfológicas como una anatomía científica y moderna que sigue vigente en la medicina actual, trascendiendo siglos y tradiciones para transformarse en una visión más racional de la naturaleza corporal humana, que sigue inspirando a

médicos, científicos e inclusive artistas en su búsqueda de comprensión y creatividad.

El artículo concluye con el comentario que sugiere que los *theatrum anatomicum* (teatros anatómicos) han sufrido una especie de metamorfosis en la actualidad debido a los avances científicos, las mejoras con las salas de disección modernas, los *software* de anatomía, plastinación anatómico-cadavérica, la impresión 3D de modelos de órganos y estructuras anatómicas y la realidad virtual y aumentada.

Declaración de financiación

El autor declara no haber recibido apoyo financiero para la investigación y/o publicación de este artículo.

Incompatibilidad

El autor declara que la investigación se llevó a cabo en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Declaración de inteligencia artificial generativa

El autor declara que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la creación de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Rindel, Jens Holger. "Roman Theatres and Revival of Their Acoustics in the ERATO Project." Acta Acustica United with Acustica 99, no. 1 (2013): 21–29. Disponible en: <https://doi.org/10.3813/AAA.918584>.
2. Montemayor Flores Beatriz Georgina. El Significado de la Práctica de Disección para los Estudiantes de Medicina. Int. J. Morphol.

[Internet]. 2006; 24(4): 575-580. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022006000500010>.

3. Schumacher Gert-Horst. Theatrum Anatomicum in History and Today. Int. J. Morphol. [Internet]. 2007 Mar; 25(1): 15-32. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022007000100002&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022007000100002>.

4. Wolf-Heidegger y AM Cetto. El teatro anatómico en la historia y en la actualidad Gert-Horst Schumacher, Instituto de Anatomía, Universidad de Rostock.

5. Hiedra García S. Cadáveres para estudiar Medicina, ¿un método obsoleto? Rev Médica [Internet]. 2014;186. Disponible en: www.rmedica.es/edicion/186/cadaveres-para-estudiar-medicina.

6. Ghosh SK. Human cadaveric dissection: a historical account from ancient Greece to the modern era. *Anat Cell Biol.* 2015 Sep;48(3):153-

69. Disponible en: doi:

10.5115/acb.2015.48.3.153.

7. Vidler, Anthony. "The Building in Pain: The Body and Architecture in Post-Modern Culture," *AA Files*, no. 19 (1990): 3–10. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/29543679>.

8. Brenna CTA. Bygone theatres of events: A history of human anatomy and dissection. *Anat Rec (Hoboken)*. 2022 Apr;305(4):788-802. Disponible en doi: 10.1002/ar.24764.

9. Chaplin, Simon "Review: The Fate of Anatomical Collections, Edited by Rina Knoeff and Robert Zwijnenberg," *Science Museum Group Journal*, 2016. Disponible en: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15180/160509>.

10. Abbott, Alison. "Hidden Treasures: Padua's Anatomy Theatre." *Nature* 454 (2008).

Disponible en:

<https://doi.org/10.1038/454699a>.

11. Chris Henry, "Museums Within a Museum," in *Medical Museums: Past, Present, Future*, ed. Samuel JMM Alberti and Elizabeth Hallam (London: The Royal College of Surgeons of England, 2013), 30–43. 32. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Samuel-Alberti/publication/273506763_Medical_Museums_Past_Present_Future/links/5504ae720cf2d60c0e69331e/Medical-Museums-Past-Present-F

12. Rupp JC. Het theatrum anatomicum: publiekscommunicatief fossiel of 'archetype' [The theatrum anatomicum: a public-communicative fossil or an archetype?]. *Gewina*. 2002;25(4):191-209. *ranco Dicesare*, "L'Architettura Dell'Illusione a Palazzo Poggi" (University of Bologna, 2018)

13. Blandenier de Suárez Claudia. El instituto anatomopatológico "Dr. José Antonio Odaly" cumple cincuenta años de funcionamiento. *RFM* [Internet]. 2006 Jun 13; 29(1): 83-87. Disponible

en:

[http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext
&pid=S0798-04692006000100014&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692006000100014&lng=es).

14. Romero Reverón Rafael. La Evolución en los Estudios Anatómicos en Venezuela durante el Siglo XIX. Gac Med Bol [Internet]. 2022; 45(1): 56-59. Disponible en:
<https://doi.org/10.47993/gmb.v45i1.348>.

15. Ochoa-Barrientos E. 160 Años de Medicina Zuliana: Génesis, Evolución Decimonónica y Semblanza de su Fundador. Rev Soc Venez Hist Med. 2015;64(2). Disponible en:
<https://revista.svhm.org.ve/ediciones/2015/2/art-16/>

16. Rodríguez-Herrera R, Losardo RJ, Binignat O, et al. La Anatomía Humana como Disciplina Indispensable en la Seguridad de los Pacientes. Inter Journal of Morph. 2019;37(1):241-50. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022019000100241>

17. Ochoa-Barrientos, Édixon. (). Los estudios de Medicina en el Zulia: A 17 decenios de su fundación (1854-2024). Revista de La Universidad Del Zulia, 2024; 15(43), 3-8. Disponible en:
<https://doi.org/10.46925//rdluz.43.01>.

18. Nadir M. Maraldi et al., "Anatomical Waxwork Modeling: The History of the Bologna Anatomy Museum," The Anatomical Record 261, no. 1 (2000): 5–10. Disponible en:
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(20000215\)261:1<5::AID-AR3>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(20000215)261:1<5::AID-AR3>3.0.CO;2-U)

19. Giovanna Ferrari, "Public Anatomy Lessons and the Carnival: The Anatomy Theatre of Bologna," The Past and Present Society, no. 117 (1987): 50–106, Disponible en:
<http://www.jstor.org/stable/650788>. 50 37

20. Boeckers A, Fassnacht U, Boeckers TM. "Theatrum anatomicum" -- a revived teaching facility in gross anatomy. Ann Anat. 2008 Dec 20;190(6):495-501. Disponible en: doi:
[10.1016/j.aanat.2008.08.004](https://doi.org/10.1016/j.aanat.2008.08.004).

21. Maraldi et al., "Anatomical Waxwork Modeling: The History of the Bologna Anatomy Museum." 5 38 Maraldi et al. 6 39. Disponible en: <https://doi.org/10.21692/HAPS.2015.001>.
22. Dijck, José van. "Digital Cadavers and Virtual Dissection." In *Anatomy Live: Performance and the Operating Theatre*, edited by Maaïke Bleeker, 29–47. Amsterdam University Press, 2008.
23. Memon I. Cadaver Dissection Is Obsolete in Medical Training! A Misinterpreted Notion. *Med Princ Pract*. 2018;27(3):201-210. Disponible en línea en: doi: 10.1159/000488320.
24. Larkin TA, McAndrew DJ. Factors influencing students' decisions to participate in a short "dissection experience" within a systemic anatomy course. *Anat Sci Educ*. 2013 Jul-Aug;6(4):225-31. Disponible en línea en: doi: 10.1002/ase.1323.
25. Winkelmann A. Anatomical dissection as a teaching method in medical school: a review of the evidence. *Med Educ*. 2007 Jan;41(1):15-22. Disponible en línea en: doi: 10.1111/j.1365-2929.2006.02625.x.
26. Turney, Ben. 2007. "Anatomy in a Modern Medical Curriculum". *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 89(2): 104-107. Disponible en: doi: 10.1308/003588407X168244.

**ASSOCIATION BETWEEN INDUCED SPUTUM EOSINOPHILS AND ASTHMA
SEVERITY ASSESSED BY THE ASTHMA CONTROL TEST:
A CROSS-SECTIONAL STUDY**

Akshaya S., Abraham¹, Elen Ann² , Verma Ghanshyam³ 

1. Post graduate, Dept of Respiratory medicine. Sree Balaji Medical College & Hospital. Chennai, India.
2. Associate professor, Dept of Respiratory medicine. Sree Balaji Medical College & Hospital. Chennai, India.
3. Professor & HOD, Dept of Respiratory medicine. Sree Balaji Medical College & Hospital. Chennai, India.

EMAIL: mmdcdentalomfp@gmail.com

CORRESPONDING AUTHOR: Abraham Elen Ann. Associate professor, Dept of Respiratory medicine. Sree Balaji Medical College & Hospital.

ABSTRACT

Background: Eosinophilic airway inflammation is a key mechanism in asthma and is closely linked with inadequate disease control. The percentage of eosinophils in induced sputum is widely regarded as the reference method for assessing airway inflammation; however, its relationship with symptom-based control tools such as the Asthma Control Test (ACT) requires further clarification. Objectives: To evaluate the association between induced sputum eosinophil percentage and asthma severity as determined by ACT. Methods: This hospital-

based cross-sectional study included 100 adults with spirometry-confirmed asthma. Asthma control status was classified using ACT. Induced sputum samples were obtained using hypertonic saline and analyzed after cytopsin preparation. Differences between ACT groups were examined using one-way ANOVA. Pearson's correlation coefficient assessed associations, and receiver operating characteristic (ROC) analysis determined predictive performance. Results: Mean sputum eosinophil percentage rose significantly with worsening asthma control ($2.1 \pm 1.0\%$ in well-controlled vs $6.8 \pm 2.7\%$ in poorly controlled; $p < 0.001$). A strong inverse correlation was observed between sputum eosinophils and ACT score ($r = -0.68$, $p < 0.001$). ROC analysis showed good discrimination for poorly controlled asthma (AUC = 0.88) with an optimal cut-off =4.5% (sensitivity 82%, specificity 81%). Conclusion: Induced sputum eosinophilia demonstrates a strong inverse association with ACT-defined asthma control and remains a dependable marker of disease severity. Incorporating airway inflammatory assessment may improve individualized asthma management.

KEYWORDS: Asthma; sputum eosinophils; Asthma Control Test; airway inflammation; severity.

ASOCIACIÓN ENTRE LOS EOSINÓFILOS DEL ESPUTO INDUCIDO Y LA GRAVEDAD DEL ASMA EVALUADA MEDIANTE LA PRUEBA DE CONTROL DEL ASMA: UN ESTUDIO TRANSVERSAL

RESUMEN

Antecedentes: La inflamación eosinofílica de las vías respiratorias es un mecanismo clave en el asma y está estrechamente relacionada con un control inadecuado de la enfermedad. El porcentaje de eosinófilos en el esputo inducido se considera ampliamente el método de referencia para evaluar la inflamación de las vías respiratorias; sin embargo, su relación con herramientas de control basadas en síntomas, como el "Asthma Control Test" (ACT), requiere mayor aclaración. Objetivos: Evaluar la asociación entre el porcentaje de eosinófilos en esputo inducido y la gravedad del asma determinada mediante el ACT. Métodos: Este estudio transversal de ámbito hospitalario incluyó a 100 adultos con asma confirmada por espirometría. El estado de control del asma se clasificó utilizando el ACT. Se obtuvieron muestras de esputo inducido mediante solución salina hipertónica y se analizaron tras su preparación mediante citocentrifugación. Las diferencias entre los grupos del ACT se examinaron mediante ANOVA de una vía. Se evaluaron las asociaciones mediante el coeficiente de correlación de Pearson y se determinó la capacidad predictiva mediante el análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC). Resultados: El porcentaje medio de eosinófilos en esputo aumentó significativamente a medida que empeoraba el control del asma ($2,1 \pm 1,0$ % en asma bien controlada frente a $6,8 \pm 2,7$ % en asma mal controlada; $p < 0,001$). Se observó una fuerte correlación inversa entre los eosinófilos en esputo y la puntuación del

ACT ($r = -0,68$; $p < 0,001$). El análisis ROC mostró una buena capacidad de discriminación para el asma mal controlada ($AUC = 0,88$), con un punto de corte óptimo del 4,5 % (sensibilidad del 82 %, especificidad del 81 %). Conclusión: La eosinofilia en esputo inducido muestra una fuerte asociación inversa con el control del asma definido por el ACT y sigue siendo un marcador fiable de la gravedad de la enfermedad. La incorporación de la evaluación de la inflamación de las vías respiratorias podría mejorar el manejo individualizado del asma.

PALABRAS CLAVE: Asma; eosinófilos en esputo; Asthma Control Test; inflamación de la vía aérea; gravedad.

INTRODUCTION

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways characterized by variable respiratory symptoms and fluctuating airflow limitation. Increasing attention has been directed toward inflammatory phenotyping, particularly eosinophilic asthma, which is associated with poor symptom control, increased exacerbation risk, and favorable response to corticosteroid therapy.^{1–3}

Although patient-reported tools such as the Asthma Control Test (ACT) are widely used in routine practice, they primarily reflect symptom burden and may not accurately represent the underlying airway inflammatory status. Measurement of eosinophils in induced sputum provides a direct evaluation of airway inflammation and is considered the reference standard for identifying eosinophilic asthma.³

In many resource-limited settings, treatment decisions are largely symptom driven. Understanding how sputum eosinophilia relates to ACT-defined control may therefore assist in better risk stratification and more targeted therapeutic decisions.

Aim: To assess the association between induced sputum eosinophil percentage and asthma severity using ACT.

Materials and Methods

Study design and setting

A cross-sectional observational study was conducted at a tertiary care teaching hospital in Chennai.

Study population

A total of 100 adults aged 18–65 years with spirometry-confirmed bronchial asthma were enrolled according to standard reversibility criteria.¹ Eligible patients were recruited consecutively after obtaining written informed consent.

Asthma control assessment

Asthma control was categorized using ACT:

- Well controlled: 20–25
- Not well controlled: 16–19
- Poorly controlled: 5–15

Induced sputum analysis

Sputum induction was performed using 4.5% hypertonic saline nebulization. Samples were processed with dithiothreitol, followed by cytospin preparation and May–

Grünwald–Giemsa staining. An eosinophil proportion $\geq 3\%$ was considered indicative of eosinophilic airway inflammation.³

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS version 25. Continuous variables are presented as mean $\pm$ SD. Group comparisons were performed using one-way ANOVA. Pearson's correlation coefficient was used to examine associations. ROC analysis evaluated predictive accuracy. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Baseline characteristics

The mean age of participants was 41.3 ± 11.2 years, with females comprising 56% of the cohort. Most patients demonstrated suboptimal asthma control at presentation.

Asthma control distribution

According to ACT:

- Well controlled: 32%
- Not well controlled: 38%
- Poorly controlled: 30%

Distribution of Asthma Control Categories (ACT)

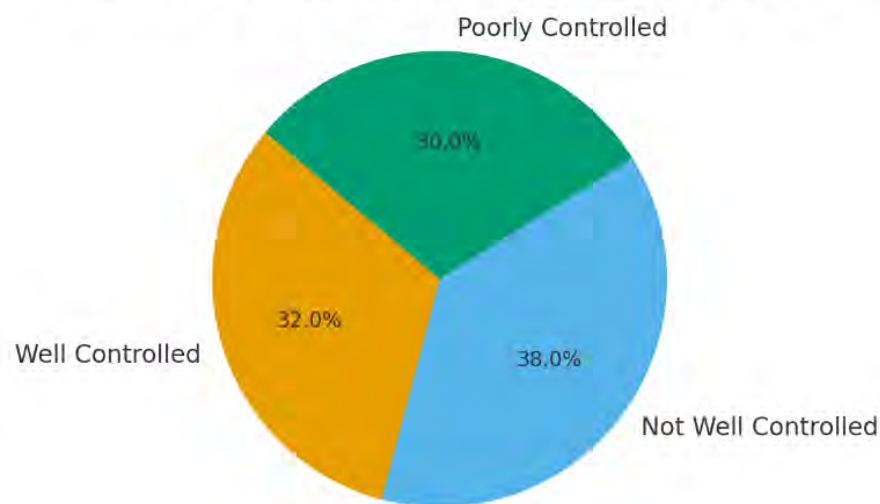


Figure 1: ACT category distribution

Primary outcome

Mean induced sputum eosinophil percentage showed a progressive increase across worsening ACT categories:

ACT category	Mean $\pm$ SD (%)
Well controlled	2.1 $\pm$ 1.0
Not well controlled	4.3 $\pm$ 1.9
Poorly controlled	6.8 $\pm$ 2.7

The difference was statistically significant
($F = 18.72$, $p < 0.001$).

Correlation analysis

A strong negative correlation was observed between sputum eosinophil percentage and ACT score ($r = -0.68$, $p < 0.001$), indicating

poorer asthma control with increasing airway eosinophilia.³

ROC analysis

Induced sputum eosinophils demonstrated good predictive performance for poorly controlled asthma:

- AUC: 0.88
- Optimal cut-off: $\geq 4.5\%$
- Sensitivity: 82%
- Specificity: 81%

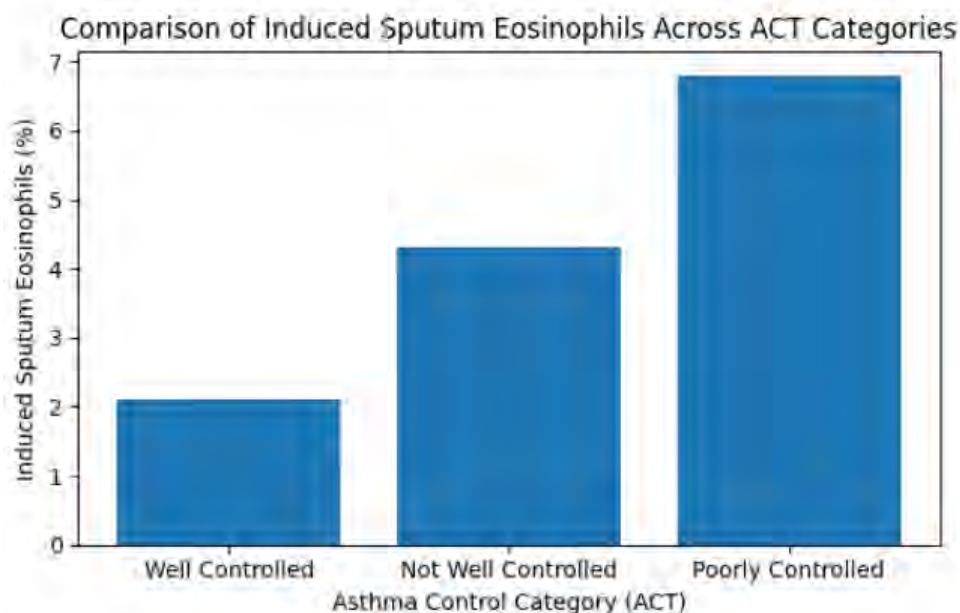


Figure 2: Comparison of sputum eosinophils across ACT groups

Discussion

The present study demonstrates a significant inverse relationship between induced sputum eosinophil percentage and ACT-defined asthma control. The graded increase in sputum eosinophils with worsening ACT categories underscores the central contribution of eosinophilic inflammation in asthma pathophysiology.^{2,3}

The strong correlation observed in this study is consistent with earlier reports identifying sputum eosinophils as a reliable indicator of airway inflammation and corticosteroid responsiveness.³

Clinically, patients with sputum eosinophils $\geq 4.5\%$ are more likely to have inadequate asthma control and may benefit from optimization of anti-inflammatory therapy.

Biomarker-guided approaches have been shown to improve outcomes and reduce exacerbation risk.^{4,5} Higher peripheral blood eosinophil counts have also been linked to greater asthma burden in longitudinal analyses.⁶

Limitations

- Cross-sectional design
- Single-centre experience
- Background inhaled corticosteroid exposure not fully stratified
- Limited feasibility of sputum induction in routine practice

Conclusion

Induced sputum eosinophil percentage demonstrates a strong inverse correlation with ACT score and remains a robust biomarker of asthma severity. Incorporation

of airway inflammatory assessment may facilitate more precise and individualized asthma management.

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024.
2. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid-unresponsive asthma. *Lancet*. 1999;353:2213–2214.
3. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, et al. External validation of blood eosinophils as a surrogate marker for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70:115–120.
4. Petsky HL, Kynaston JA, Turner C, et al. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma.

Cochrane Database Syst Rev.

2016;11:CD011439.

5. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to guide corticosteroid treatment of exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:48–55.

6. Price DB, Rigazio A, Buatti Small M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden. *Lancet Respir Med*. 2015;3:849–858.

IMPACTO DE LA SALUD BUCAL EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS ADULTOS MAYORES

Cortés Arianna ¹ , Lagos Fabiana ² , Bustillos R. Lorena ³ ,
Cloquell Damian ⁴ 

1. Estudiante de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes.
2. Estudiante de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes.
3. Departamento de Restauradora. Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes
4. Departamento de Investigación. Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes.

EMAIL: lorenabustillosramirez@gmail.com

CORRESPONDENCIA: Bustillos R., Lorena. Departamento de Restauradora. Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes

RESUMEN

La salud bucal constituye un pilar fundamental en la salud general del individuo, influyendo directamente en funciones esenciales como la alimentación, comunicación e interacción social. En la población adulta mayor, los cambios fisiológicos propios del envejecimiento, sumado a las enfermedades bucodentales generan un impacto significativo en su calidad de vida. Pese a esta reconocida relación, no existían estudios previos que evaluaran esta problemática en la

población de Mérida, Venezuela. El objetivo fue caracterizar el impacto de las condiciones de salud bucal en la calidad de vida de adultos mayores atendidos en la Clínica Integral del Adulto de la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes. Se realizó un estudio cuantitativo con alcance descriptivo y diseño transversal retrospectivo. La muestra estuvo conformada por 105 historias clínicas de pacientes adultos mayores atendidos entre 2016-2025. Se aplicó el instrumento OHIP-7Sp, utilizando una escala Likert de 5 puntos. Los datos se analizaron con IBM SPSS® mediante estadística descriptiva. La población estudiada presentó una edad promedio de 70-87 años, con predominio del género femenino (65,7%). El 79% de los participantes reportó una buena calidad de vida relacionada con la salud bucal. Sin embargo, se identificó que el 60% de la muestra total manifestó sentimientos de infelicidad asociados a problemas bucales, y el 41% reportó sensibilidad dental como síntoma frecuente. Los grupos más afectados correspondieron al género masculino y al rango etario de 70-79 años. Si bien la mayoría de los adultos mayores evaluados percibe una buena calidad de vida relacionada con su salud bucal, se identifica una considerable afectación a nivel psicológico que persiste independientemente de las limitaciones funcionales. Estos hallazgos resaltan la necesidad de incorporar la evaluación sistemática de la calidad de vida en la práctica clínica geriátrica, con especial énfasis en la dimensión psicoemocional.

PALABRAS CLAVE: salud bucal; calidad de vida; adultos mayores; OHIP-7Sp.

IMPACT OF ORAL HEALTH ON THE QUALITY OF LIFE OF OLDER ADULTS**ABSTRACT**

Oral health is a fundamental pillar of an individual's overall health, directly influencing essential functions such as eating, communication, and social interaction. In the older adult population, the physiological changes associated with aging, combined with oral diseases, have a significant impact on their quality of life. Despite this recognized relationship, there were no previous studies evaluating this issue in the population of Mérida, Venezuela. The objective was to characterize the impact of oral health conditions on the quality of life of older adults treated at the Comprehensive Adult Clinic of the Faculty of Dentistry of the University of the Andes. A quantitative study with a descriptive scope and a retrospective cross-sectional design was conducted. The sample consisted of 105 medical records of older adults treated between 2016 and 2025. The OHIP-7Sp instrument was applied, using a 5-point Likert scale. The data were analyzed with IBM SPSS® using descriptive statistics. The study population had an average age of 70-87 years, with a predominance of females (65.7%). Seventy-nine percent of participants reported a good quality of life related to oral health. However, 60% of the total sample reported feelings of unhappiness associated with oral problems, and 41% reported tooth sensitivity as a frequent symptom. The most affected groups were males and those aged 70-79 years. Although most of the older adults evaluated perceive a good quality of life related to their oral health, a considerable psychological impact is identified that persists regardless of functional limitations.

These findings highlight the need to incorporate systematic assessment of quality of life into geriatric clinical practice, with special emphasis on the psycho-emotional dimension.

KEYWORDS: oral health; quality of life; older adults; OHIP-7Sp.

INTRODUCCIÓN

La salud bucal es un componente fundamental de la salud general¹, definida por la OMS, como “un estado de completo bienestar físico, psicológico y social en relación con el estado dental, así como su vinculación con tejidos duros y blandos de la cavidad bucal”^{1,2}. La salud de la cavidad bucal es esencial en funciones tan vitales como la alimentación, la comunicación, el afecto y la sexualidad^{1,3}, además de su relación con aspectos de carácter fisiológico, psicológico y social¹.

En el envejecimiento se generan una serie de cambios fisiológicos en el sistema músculo-esquelético y cardiovascular,

además de desregulaciones neuroendocrinas y disfunción inmune⁴. A nivel de salud bucal también se presentan cambios sobre los tejidos orales⁵, modificaciones funcionales², y cambios secundarios a factores extrínsecos, incrementándose la pérdida de dientes a causa de la enfermedad periodontal, caries y lesiones de la mucosa oral⁵, lo que deja diversas secuelas, aparte de las clínicas, afectando la autoestima, la autovalencia y las relaciones afectivas⁶.

Debido a estos cambios, en diversos estudios se ha demostrado que muchos adultos mayores enfrentan problemas para masticar, dolor y dificultades para comer y

para relacionarse con los demás. Esta situación afecta su satisfacción y su calidad de vida, por todas las implicaciones que conlleva⁷. La falta de dientes y ausencia de prótesis dental tienen una relación directa con la salud, debido a que, al realizar inadecuadamente la función masticatoria, se producen trastornos de la nutrición^{3,5} y un desequilibrio en el sistema estomatognático. Además, se afecta la autorrealización y aceptación al generar vergüenza, baja autoestima⁵ y la comunicación debido a alteraciones de la fonación⁷, dolor e incomodidad frente a otras personas durante el momento de las comidas y en los momentos de socialización⁵.

La calidad de vida relacionada con la salud oral ha sido estudiada principalmente en los

adultos mayores⁵, probablemente por el acelerado aumento de la esperanza de vida y la disminución en la tasa de natalidad. Se estima que para el año 2047, por primera vez, la población adulta mayor, exceda a la población menor de 15 años⁴. La OMS recomienda extender y reforzar los esfuerzos y recursos a la atención integral a los adultos mayores, sumado a una mayor investigación en salud pública en países en desarrollo². El incremento de este sector poblacional generaría mayores costos en salud y pensiones y un cambio en el mercado laboral⁴. Las medidas de prevención y la búsqueda del envejecimiento saludable son muy necesarias, ya que las personas de la tercera edad son una población de alto riesgo y que cada vez va tomando una mayor fuerza

porcentual; por lo tanto, se hacen indispensables las mejoras en salud y calidad de vida⁸.

La calidad de vida, según la OMS, se define como la percepción personal de un individuo acerca de su posición en la vida, en relación con su entorno cultural y sistema de valores. Esta concepción integral abarca sus objetivos, expectativas, criterios y preocupaciones⁹⁻¹¹, y se ve influenciada por las actividades diarias, la salud física, el estado psicológico, la independencia, las relaciones sociales, el entorno ambiental y las creencias personales. En este contexto, se valora cómo el individuo vive y experimenta su vida, considerando aspectos culturales y sociales que influyen en su percepción y bienestar^{1,12,13}. Se puede decir

que el concepto más utilizado de calidad de vida relacionada con la salud en este campo evalúa la repercusión de la enfermedad o el estado de salud, su tratamiento y otros cuidados sanitarios en la dimensión social y personal del paciente¹¹.

Una vez definidos los conceptos de salud bucal y la calidad de vida, resulta fundamental analizar la relación existente entre ambos. En este sentido, la calidad de vida relacionada con la salud, se concibe como un subconjunto específico de la calidad de vida general, enfocado en los sentimientos, actitudes y la capacidad de una persona para experimentar satisfacción en aquellas áreas consideradas significativas desde una perspectiva individual. Este enfoque surge como respuesta a los

procesos de enfermedad o a los déficits asociados a la salud que pueden alterar dichas dimensiones del bienestar, de acuerdo con lo planteado en la literatura especializada¹⁴.

Por otro lado, la calidad de vida relacionada con la salud oral, se presenta como una evaluación multidimensional y auto-reportada. Este enfoque mide el impacto de las condiciones bucales sobre las actividades de la vida diaria, resaltando su importancia en la autoestima y bienestar del individuo^{9,15}. La salud bucodental cobra relevancia, especialmente entre las personas mayores, dada la correlación con el aumento de problemas de salud generales¹².

Se han realizado estudios en Asia¹⁶, Europa^{12,17} y América Latina^{1-6,8,15,18-25},

sobre la calidad de vida y la salud bucal en los adultos mayores los cuales hacen referencia de que existe una relación entre ambos.

Existe una gran cantidad de evidencia científica relacionada con la salud bucal y la calidad de vida de los adultos mayores en diferentes países; sin embargo, no se han encontrado estudios en Venezuela, específicamente en Mérida, que tiene a la Facultad de Odontología de la ULA como un sitio ideal para este tipo de estudio, por lo que el objetivo de la presente investigación es caracterizar el impacto de las condiciones de salud bucal en la calidad de vida de adultos mayores atendidos en la Clínica Integral del Adulto de la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes.

Material y Métodos

Este estudio presenta un alcance descriptivo y un diseño documental ya que se utilizó la información proporcionada por el OHIP-7Sp presente en las historias clínicas de los pacientes adultos mayores de 60 años o más, atendidos en la Clínica Integral del Adulto de la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes durante el periodo 2016-2025.

La muestra estuvo integrada por 105 historias clínicas completas, seleccionadas a partir de la revisión inicial de todos los expedientes disponibles. Siete (7) historias clínicas fueron excluidas por presentar información incompleta o ausencia de datos esenciales para las variables del estudio. En consecuencia, la muestra obtenida constituye una muestra censal depurada,

conformada exclusivamente por los registros que cumplieron con los criterios de selección definidos en la población de estudio.

Se realizó una técnica de revisión documental, donde el instrumento seleccionado para la recolección de los datos fue el índice OHIP-7Sp (Oral Health Impact Profile), el cual ha sido validado y adaptado por León et al.²⁶, en el año 2016, para Latinoamérica. Este instrumento permite evaluar el impacto de las condiciones de salud bucal sobre la calidad de vida, mediante siete ítems que abarcan dimensiones físicas, psicológicas y sociales relacionadas con la función oral y el bienestar general.

El OHIP-7SP se fundamenta en la percepción del individuo sobre las

limitaciones funcionales, el dolor físico, la incomodidad psicológica, incapacidad física, incapacidad psicológica, la incapacidad social y el deterioro en las funciones habituales causadas por problemas bucales. Dicho instrumento consta de 7 renglones conformados por las opciones de una escala de Likert con cinco categorías de respuesta: nunca, casi nunca, algunas veces, frecuentemente, siempre, las cuales permiten establecer el grado de afectación percibido por el paciente en su calidad de vida. Una vez recolectados los datos, se procedió a asignar valores numéricos a cada una de las categorías de respuesta, siendo "nunca" equivalente a 0 y "siempre" a 4 puntos, por lo que la puntuación total oscila entre 0 y 28 puntos: Los valores más altos indican un mayor impacto negativo de las

condiciones de salud bucal sobre la calidad de vida. En concordancia con la metodología de León et al.²⁶, las puntuaciones obtenidas se clasificaron en 2 niveles: buena calidad de vida (baja afectación) y mala calidad de vida (alta afectación).

El procedimiento metodológico se desarrolló en diversas etapas que garanticen la sistematicidad del estudio. En primer lugar se realizó la búsqueda y selección de las historias clínicas correspondientes a los pacientes adultos mayores que acudieron a la Clínica Integral del Adulto durante el periodo de estudio. Posteriormente, se verificaron los criterios de inclusión y exclusión, descartando aquellas historias clínicas con información incompleta.

Los datos fueron tratados bajo protocolos de anonimización y codificación, no se incluyeron nombres, números de historias clínicas, ni imágenes con identificadores visibles. Además, no se contactó a los pacientes ni se divulgó información sobre ellos. En conclusión, el estudio no representó riesgo para la integridad ni la privacidad de los pacientes, y tiene valor científico comprobable al obtener conocimiento útil para mejorar la atención odontológica futura.

El procesamiento de los datos se realizó mediante los programa Microsoft Excel® y el software IBM SPSS® versión 19, utilizando estadística descriptiva.

Resultados

Se revisó un total de 112 historias clínicas, correspondientes a todos los casos que conforman la población accesible. De estas, siete (6,25%) fueron excluidas debido a que presentaban información esencial incompleta, lo que imposibilitó la extracción confiable de las variables requeridas.

La muestra final quedó conformada por 105 historias clínicas completas, las cuales constituyen la muestra definitiva o censal, dado que se trabajó con la totalidad de los casos disponibles que cumplían con los criterios establecidos. Por lo tanto, no se aplicaron procedimientos de muestreo probabilístico ni no probabilístico.

La muestra estuvo integrada por un total de 105 adultos mayores de 60 años a 95 años, de los cuales 65.7% (n=69) fueron mujeres y el 34.3% (n=36) hombres. Con una edad promedio de 70.87 +/- 7.51.

A partir de los resultados obtenidos mediante el índice OHIP-7Sp y analizados por el método de frecuencias, se observó que la mayor proporción de respuestas correspondió a la opción “nunca”. No obstante, se identificó que los problemas dentales han generado sentimientos de **infelicidad** en un 60% de los participantes, quienes seleccionaron las opciones “algunas veces”, “frecuentemente” o “siempre”. De

manera similar, el ítem relacionado con la **sensibilidad dental al frío o a ciertos alimentos** mostró afectación (las tres opciones antes mencionadas) en el 41% de los encuestados.

Por otro lado, en relación con las **dificultades para desarrollar el trabajo habitual o la sensación de incapacidad para funcionar** a causa de problemas dentales, bucales o protésicos, se observó que la opción “nunca” fue seleccionada por más del 90% de los participantes (ver Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de frecuencias de las respuestas al índice OHIP-7Sp en adultos mayores.

Calidad de vida	Nunca		Casi nunca		Algunas veces		Frecuentemente		Siempre		N
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
¿Ha sentido que su digestión ha empeorado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	66	62.90%	9	8.60%	15	14.30%	6	5.70%	9	8.60%	105
¿Ha tenido dientes sensibles, al frío o algún alimento?	55	52.40%	7	6.70%	27	25.70%	9	8.60%	7	6.70%	105
¿Sus problemas dentales lo han hecho sentir infeliz?	35	33.30%	7	6.70%	28	26.70%	10	9.50%	25	23.80%	105
¿La gente ha malentendido algunas de sus palabras por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	74	70.50%	8	7.60%	15	14.30%	5	4.80%	3	2.90%	105
¿Su sueño ha sido interrumpido por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	86	81.90%	5	4.80%	11	10.50%	2	1.90%	1	1.00%	105
¿Ha tenido dificultades haciendo su trabajo habitual por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	97	92.40%	4	3.80%	2	1.90%	1	1.00%	1	1.00%	105
¿Ha sido totalmente incapaz de funcionar por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	95	90.50%	6	5.70%	2	1.90%	1	1.00%	1	1.00%	105

Al analizar la distribución de las respuestas del OHIP-7Sp según la autopercepción de calidad de vida (ver Tabla 2), se observó un contraste marcado entre los grupos.

En el grupo que reportó una calidad de vida **buena** (n=83), predominan las respuestas nunca para la mayoría de los ítems. Sin embargo al agrupar las respuestas indicadoras de afectación “algunas veces”, “frecuentemente” o “siempre”, se observó

que el 50.6% de los participantes declaró que los **problemas dentales lo han hecho sentir infeliz**. La **sensibilidad dental** fue la segunda molestia más frecuente, afectando a un 27.7% de este grupo.

Por otro lado, las limitaciones funcionales como las **dificultades para desarrollar el trabajo habitual o la sensación de incapacidad para funcionar**, fueron casi

inexistentes, afectando a menos del 4% de la muestra con buena calidad vida.

El grupo que reportó una calidad de vida **mala** (n=22), muestra una carga sintomática muy alta: casi la totalidad reporta **sentirse**

infeliz (95.4%) y casi todos presentan **sensibilidad dental** (90.9%). Las limitaciones funcionales son más prevalentes en el grupo **mala**, que reporta un 18.2% de **dificultades para desarrollar el trabajo habitual**.

Tabla 2. Distribución comparativa del impacto de la salud bucal en la calidad de vida de los adultos mayores.

Calidad de vida	Nunca		Casi nunca		Algunas veces		Frecuentemente		Siempre		N
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N
Buena											
¿Ha sentido que su digestión ha empeorado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	61	73.50%	6	7.20%	10	12.00%	3	3.60%	3	3.60%	83
¿Ha tenido dientes sensibles, al frío o algún alimento?	53	63.90%	7	8.40%	13	15.60%	4	4.80%	0	0.00%	83
¿Sus problemas dentales lo han hecho sentir infeliz?	34	41.00%	7	8.40%	21	25.30%	9	10.80%	12	14.50%	83
¿La gente ha malentendido algunas de sus palabras por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	67	80.70%	5	6.00%	7	8.40%	4	4.80%	0	0.00%	83
¿Su sueño ha sido interrumpido por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	75	90.40%	2	2.40%	6	7.20%	0	0.00%	0	0.00%	83
¿Ha tenido dificultades haciendo su trabajo habitual por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	82	98.80%	1	1.20%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	83
¿Ha sido totalmente incapaz de funcionar por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	78	94.00%	2	2.40%	2	2.40%	1	1.20%	0	0.00%	83
Mala											
¿Ha sentido que su digestión ha empeorado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	5	22.70%	3	13.60%	5	22.70%	3	13.60%	6	27.30%	22
¿Ha tenido dientes sensibles, al frío o algún alimento?	2	9.10%	0	0.00%	8	36.40%	5	22.70%	7	31.80%	22
¿Sus problemas dentales lo han hecho sentir infeliz?	1	4.50%	0	0.00%	7	31.80%	1	4.50%	13	59.10%	22
¿La gente ha malentendido algunas de sus palabras por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	7	31.80%	3	13.60%	8	36.40%	1	4.50%	3	13.60%	22
¿Su sueño ha sido interrumpido por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	11	50.00%	3	13.60%	5	22.70%	2	9.10%	1	4.50%	22
¿Ha tenido dificultades haciendo su trabajo habitual por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	15	68.20%	3	13.60%	2	9.10%	1	4.50%	1	4.50%	22
¿Ha sido totalmente incapaz de funcionar por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	17	77.30%	4	18.20%	0	0.00%	0	0.00%	1	4.50%	22

A continuación se describe la asociación entre la autopercepción de la calidad de vida relacionada con la salud bucal y el género de los participantes (ver Tabla 3). La

mala calidad de vida casi duplicó en porcentaje al género masculino respecto al femenino.

Tabla 3. Calidad de vida según el género.

Tabla cruzada Calidad de vida *Género							
		Género				Total	
		F		M			
		n	%	n	%	n	%
Calidad de vida	Buena	58	84.1%	25	69.4%	83	79.0%
	Mala	11	15.9%	11	30.6%	22	21.0%
Total		69	100.0%	36	100.0%	105	100.0%

La **distribución de la calidad de vida según los grupos de edad** reveló que (ver Tabla 4), si bien la mayoría de los participantes reportó una buena calidad de vida, **el grupo de 70 a 79 años presentó la proporción**

más alta de mala calidad de vida en comparación con los demás grupos etarios. Este resultado contrasta marcadamente con lo observado en los adultos de mayor edad, donde se identificó una tendencia consistentemente positiva. Es

particularmente notable que la buena totalidad por los participantes de 90 años y calidad de vida fue reportada en su más.

Tabla 4. Calidad de vida según el grupo etario.

Tabla cruzada Calidad de vida *Edad											
		Edad								Total	
		60-69		70-79		80-89		90 +			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Calidad de vida	Buena	44	81.5%	25	69.4%	10	90.9%	4	100.0%	83	79.0%
	Mala	10	18.5%	11	30.6%	1	9.1%	0	0.0%	22	21.0%
Total		54	100.0%	36	100.0%	11	100.0%	4	100.0%	105	100.0%

Discusión

Los hallazgos del presente estudio, obtenidos a través de la aplicación del índice **OHIP-7Sp**, evidencian la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud bucal en los adultos mayores evaluados. En términos generales, se observa una **tendencia positiva**, reflejada en la predominancia de la opción **“nunca”**

en la mayoría de los ítems del cuestionario.

Este patrón de respuestas coincide con lo reportado por Fuente et al.¹ en México y Duque et al.²³ en Colombia, quienes, mediante análisis de frecuencias, también identificaron una mayor proporción de respuestas **“nunca”**. No obstante, en la dimensión correspondiente al **malestar psicológico** —relacionada con la preocupación por los problemas de la boca

y los dientes— se observó una excepción, dado que la opción con más prevalencia fue **“frecuentemente”**, reportada por **56 participantes (37,3%)** del total de adultos mayores evaluados.

El análisis global del índice OHIP-7Sp evidenció que la mayoría de los participantes (79%) presentó una buena calidad de vida relacionada con salud bucal. Estos hallazgos coinciden con investigaciones realizadas por Padilla et al.³ en México y Espinoza et al.²⁴ en Perú 66.8% de buena calidad de vida, donde la condición bucal no ejercía una alta influencia negativa en la calidad de vida de la población estudiada. Este resultado sugiere que, en términos generales, la salud oral no representa un factor limitante significativo en la vida cotidiana de la

población evaluada. La alta proporción de individuos con buena calidad de vida indica una baja presencia de molestias funcionales, dolor, dificultades para hablar o alimentarse, y escasa repercusión emocional asociada con los dientes, la boca o las prótesis.

Si bien los resultados muestran una predominante buena calidad de vida relacionada con salud bucal, es importante considerar alternativas que podrían explicar estos hallazgos más allá del estado clínico real de los participantes. La deseabilidad social sugiere que los adultos mayores podrían haber reportado una mejor percepción de su salud bucal para asegurar su atención en la clínica integral del adulto. Asimismo, las limitaciones metodológicas en la aplicación del instrumento podrían

haber afectado la validez de las respuestas, particularmente si no se aseguró la comprensión plena de todos los participantes. Adicionalmente, en contextos de crisis y entornos con dificultades socioeconómicas, los problemas bucodentales son percibidos como secundarios frente a necesidades básicas insatisfechas.

No obstante, al analizar con mayor detalle el grupo que reportó una buena calidad de vida (n=83), se identificaron matices relevantes. Si bien en este grupo predominaron las respuestas "nunca" para la mayoría de los ítems, al agrupar las respuestas que indican algún grado de afectación ("algunas veces", "frecuentemente" o "siempre"), se observó que el 50.6% de estos participantes declaró

que los problemas dentales lo habían hecho sentir infeliz. Los resultados coinciden con las investigaciones realizadas por Padilla et al.³ y Duque et al.²³ quienes reportan que los peores resultados se presentaron en la dimensión malestar psicológico que considera la preocupación de los problemas de boca y dientes. Es claro que, los autores refieren al malestar psicológico como una de las dimensiones de mayor afectación asociada a problemas dentales, por lo que, el estado de dentición no sólo tiene impacto en odontología, sino que también se ve afectada la parte psicológica y emocional del paciente. Para la Organización Mundial de Salud³ las enfermedades bucales son causal de limitación psicológica y de problemas sociales, lo que genera alteraciones de personalidad y desenvolvimiento social.

Este hallazgo revela que la afectación emocional y psicosocial puede persistir como una dimensión independiente, incluso cuando la percepción global de la calidad de vida se cataloga como buena²³.

No obstante, aunque en nuestro estudio existía esta afectación psicológica, los participantes no reportaron problemas significativos en su capacidad funcional. Los datos muestran que las dificultades para realizar el trabajo habitual o la sensación de incapacidad, fueron casi inexistentes, afectando a menos del 4% de las personas que reportaron buena calidad de vida. Cabe destacar que este patrón coincide con lo documentado por Sánchez et al.¹⁹ en México, quienes igualmente identificaron la incapacidad para actividades cotidianas y la

discapacidad social como las dimensiones menos comprometidas.

Por el contrario, el grupo minoritario con mala calidad de vida (20.95%) refleja que existe un segmento de la población que experimenta afectaciones derivadas de su salud bucal, las cuales pueden influir negativamente en actividades básicas y en su bienestar psicológico. Estos resultados se diferencian con estudios realizados por Díaz et al.⁵ en Colombia, donde los participantes manifestaron un alto impacto de su salud bucal sobre su calidad de vida con un 74.1%, y Sánchez et al.¹⁹ en México, los cuales describen cómo los problemas dentales, acompañados de dolor y la ausencia de piezas dentarias, representan un impacto negativo en la calidad de vida de los adultos mayores. Esta situación

podría explicarse por la presencia de condiciones clínicas más severas que superan la capacidad de adaptación, por un acceso limitado a servicios odontológicos, o por la coexistencia con otras condiciones de salud que amplifican el impacto bucal.

Al examinar los casos que resultaron en mala calidad de vida, se observa que el hecho de que un 95.4% haya experimentado sentimientos de infelicidad asociados a problemas bucodentales refleja una afectación psicoemocional relevante, la cual persiste a pesar de la ausencia de limitaciones funcionales significativas. Este hallazgo coincide con lo documentado por Echeverría et al.²⁵, quienes destacan que el bienestar emocional puede verse comprometido de forma independiente a la funcionalidad física, subrayando la

multidimensionalidad de la calidad de vida relacionada con la salud bucal.

Asimismo, la sensibilidad dental reportada por el 90,9% de los encuestados emerge como una condición prevalente que podría incidir en hábitos alimenticios y en el bienestar general. Esta situación coincide con lo observado en estudios como el de Díaz et al.⁵ y Duque et al.²³, que aunque el porcentaje de sensibilidad dental no fue tan alto 42,5% pero significativo, la hipersensibilidad dentinaria se asoció con alteraciones en la selección de alimentos y una reducción en la satisfacción con la salud bucal. Esto sugiere que la percepción de mala calidad de vida está fuertemente asociada con síntomas orales y repercusiones emocionales.

En este estudio, las limitaciones funcionales son claramente más prevalentes en el grupo mala calidad de vida, que reporta un 18.2% de dificultades para desarrollar el trabajo habitual, lo que indica que la mala calidad de vida se asocia con mayor probabilidad (aunque sigue siendo baja) de limitación funcional relevante. Este resultado es similar al estudio de Fuente et al.¹, donde se observó experiencia con impacto en las preguntas sobre incapacidad total para realizar actividades diarias (14,7%) y dificultad para realizar actividades diarias (13,3%), En estos casos, existe una relación clara entre la percepción de la salud bucal y la presencia de limitaciones funcionales: a peor percepción, mayor afectación en funciones diarias.

El análisis de las diferencias por género reveló un patrón particular en la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud bucal. A diferencia de los hallazgos reportados en la literatura internacional por Barboza et al.¹⁵ en Costa Rica y Do K-Y et al.¹⁶ en Corea del Sur, donde la mayor afectación se concentra en mujeres posiblemente relacionado con una mayor conciencia sobre el autocuidado y una tendencia a reportar más detalladamente las molestias bucales, en nuestro estudio se observó una distribución inversa: los hombres presentaron una prevalencia notablemente superior de mala calidad de vida (30,6% frente a 15,9%). Este resultado podría deberse a que los roles de género tradicionales llevarían a los hombres a buscar atención odontológica solamente cuando los problemas bucales ya han

alcanzado niveles avanzados de severidad. De igual forma, en Costa Rica y Corea del Sur pudiese asociarse el resultado a los aspectos psicosociales en el primer caso y estético en el segundo y no necesariamente a un peor estado de salud bucal.

La evaluación del índice OHIP-7Sp según grupos etarios mostró que, si bien la mayoría de los participantes mantuvo una percepción favorable de su calidad de vida, el grupo de 70 a 79 años concentró la mayor proporción de mala calidad de vida en comparación con los demás estratos de edad. Este patrón podría relacionarse con que este grupo enfrenta simultáneamente procesos de adaptación a cambios fisiológicos y una mayor conciencia de limitaciones funcionales, lo que amplificaría el impacto de las condiciones bucales.

Contrario a lo documentado por Fuente et al.¹, no se identificaron diferencias significativas entre grupos, aunque sí se observó que el segmento de 60 a 69 años manifestó el mayor grado de afectación.

Resulta particularmente significativo que los adultos de 80 años y más presentaron una tendencia consistentemente positiva en su percepción, la cual se acentuó en el grupo de 90 años. Esta observación coincide con lo reportado por Fuente et al.¹ y Barboza et al.¹⁵ donde los adultos mayores de 80 años mostraron menores impactos en su calidad de vida. Estos hallazgos en conjunto sugieren que el incremento en la edad no constituye necesariamente un factor de deterioro en la percepción del bienestar bucal, pudiendo incluso observarse mecanismos de adaptación y resiliencia en

los grupos de mayor longevidad. Esto difiere con lo analizado por Duque et al.²³, quienes concluyen que a mayor edad las personas perciben un deterioro progresivo de su calidad de vida, influenciado por múltiples condicionantes (sistémicos, psicológicos, sociales, económicos, entre otros) que afectan su diario vivir.

Conclusiones

- El 79% de los adultos mayores atendidos en la Clínica integral del Adulto reportó una buena calidad de vida relacionada con la salud bucal, lo que puede indicar que, en general, los problemas bucales no afectan su funcionalidad cotidiana.
- La dimensión psicológica fue la más afectada: más del 50% de los participantes refirió que los

problemas bucales le generan infelicidad, incluso entre quienes perciben su calidad de vida como buena.

- La sensibilidad dental fue el síntoma físico más frecuente, especialmente en el grupo con mala calidad de vida (90,9%), lo que sugiere su relevancia en la percepción del bienestar bucal.
- Se identificaron diferencias según género y edad: los hombres y el grupo de 70 a 79 años presentaron la mayor proporción de mala calidad de vida, lo que señala la necesidad de enfoques diferenciados en la atención.

Recomendaciones

- Implementar el OHIP-7Sp de forma rutinaria en la historia de la Clínica

- Integral del Adulto para identificar impactos psicosociales.
- Desarrollar protocolos de manejo para la sensibilidad dental y el acompañamiento emocional en adultos mayores.
 - Capacitar a los estudiantes de odontología en el enfoque biopsicosocial del adulto mayor, con énfasis en las dimensiones emocional y funcional.
 - Realizar estudios cualitativos que exploren las causas de la infelicidad asociada a la salud bucal en esta población universitaria.
 - Replicar el estudio en otras clínicas odontológicas universitarias del país para comparar resultados y establecer estrategias nacionales.

- Desarrollar investigaciones longitudinales que evalúen el cambio en la calidad de vida antes y después de tratamientos odontológicos en adultos mayores.

REFERENCIAS

1. Fuente-Hernández J de la, Sumano-Moreno Ó, Sifuentes-Valenzuela MC, Zelocuatecatl-Aguilar A. Impacto de la salud bucal en la calidad de vida de adultos mayores demandantes de atención dental. Univ Odontológica. 2010;29(63):83-92. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2312/231216366010.pdf>
2. Díaz FMP, Cartes-Velásquez R, Vargas J, Cortez FM. Estado de salud oral y calidad de vida en pacientes dependientes moderados y severos, CESFAM Boca Sur, Chile. Rev médica electrón [Internet]. 2017 [citado el 19 de febrero de 2024];39(5):1073–1083. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242017000500007

3. Padilla-Sánchez M de L, Universidad Nacional Autónoma de México, Saucedo-Campos G, Ponce-Rosas ER, González-Pedraza A, Universidad Nacional Autónoma de México, et al. Estado de dentición y su impacto en la calidad de vida en adultos mayores. CES odontol [Internet]. 2017 [citado el 19 de febrero de 2024];30(2):16–22. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v30n2/0120-971X-ceso-30-02-00016.pdf>

4. Hernandez-Huayta J, Chavez-Meneses S, Carreazo NY. Salud y calidad de vida en adultos mayores de un área rural y urbana del Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2016 [citado el 19 de febrero de 2024];33(4):680–688. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342016000400010

5. Díaz Cárdenas S, Arrieta Vergara K, Ramos Martínez K. Impacto de la Salud Oral en la Calidad de Vida de Adultos Mayores. Rev clín med fam [Internet]. 2012 [citado el 19 de

febrero de 2024];5(1):9–16. Disponible en:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2012000100003

6. Yáñez Haro D, López-Alegría F. Influencia de la salud oral en la calidad de vida de los adultos mayores: una revisión sistemática. Int j interdiscip dent [Internet]. 2023 [citado el 19 de febrero de 2024];16(1):62–70. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452-55882023000100062

7. Murguiondo M, Velásquez M, Mendoza R, Avilés A. Salud bucal en pacientes adultos mayores y su asociación con la calidad de vida. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. 2011 [citado el 19 de febrero de 2024];16(2):110–115. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/473/47319326010.pdf>

8. Navarrete D, Georgudis G, Prieto D, O’Ryan JA, Salas C. Asociación entre la condición oral y sistémica con la calidad de vida en salud bucal de adultos mayores institucionalizados en Recoleta. Estudio piloto. Int j interdiscip dent [Internet]. 2022 [citado el 19 de febrero de

2024];15(2):120–124. Disponible en:

https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S2452-55882022000200120&script=sci_arttext

9. Quintanilla-Cohello MI, García-Rupaya CR.

Impact of oral health on quality of life in relation to dental caries and social determinants in Venezuelan migrants Lima-2019. *Odovtos - Int J Dent Sci* [Internet]. 2021 [citado el 19 de febrero de 2024];24(2):354–367. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2215-34112022000200122

10. Patrón CEE, Contreras WBE. Impacto de la salud bucal sobre la calidad de vida en escolares de 11 y 12 años de edad en la comuna de Los Álamos en la provincia de Arauco región Bio Bio, Chile en el año 2019 [Internet]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2020 [citado 19 feb 2024]. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/8517/Impacto_EspinosoPatron_Carlos.pdf?sequence=1

11. Soberanes FS, González PAA, Moreno CYC. Funcionalidad en adultos mayores y su calidad de vida. *Rev Esp Med Quir* [Internet]. 2009

[citado el 19 de febrero de 2024];14(4):161-175.

Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=30184>

12. Koistinen S, Olai L, Ståhltnacke K, Fält A, Ehrenberg A. Oral health-related quality of life and associated factors among older people in short-term care. *Int J Dent Hyg* [Internet]. 2020 [citado el 19 de febrero de 2024];18(2):163–172. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/idh.12424>

13. Cardona-Arias JA, Higuera-Gutiérrez LF. Aplicaciones de un instrumento diseñado por la OMS para la evaluación de la calidad de vida. *Rev Cub Salud Pública* [Internet]. 2014 [citado el 19 de febrero de 2024];40(2):175–189. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662014000200003

14. Melguizo-Herrera E, Vargas-Ricardo SR. Calidad de vida en adultos mayores en Cartagena, Colombia. *Rev Salud Pública (Bogotá)* [Internet]. 2017 [citado el 18 de febrero de 2024];19(4):549–554. Disponible en:

<https://www.scielosp.org/article/rsap/2017.v19n4/549-554/>

15. Barboza-Solís C, Araya-Jiménez MJ, Stradi-Granados S, Barahona-Cubillo J, García-Aguirre K, Carranza-Chacón C. Oral Health-Related Quality of life determinants in the elderly from a Costa rican Day Center: Findings of a pilot study. *Odovtos - Int J Dent Sci* [Internet]. 2020 [citado el 19 de febrero de 2024];343–356.

Disponible en:

<https://www.scielo.sa.cr/pdf/odovtos/v23n1/215-3411-odovtos-23-01-126.pdf>

16. Do K-Y, Moon S. Relationship between subjective oral discomfort and health-related quality of life in the south Korean elderly population. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 [citado el 19 de febrero de 2024];17(6):1906. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/6/1906>

17. Lindmark U, Ernsth Bravell M, Johansson L, Finkel D. Oral health is essential for quality of life in older adults: A Swedish National Quality Register Study. *Gerodontology* [Internet]. 2021 [citado el 19 de febrero de 2024];38(2):191–

198. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1111/ger.12514>

18. Meneses-Gómez EJ, Posada-López A, Agudelo-Suarez AA. Oral health-related quality of life in the elderly population receiving health care at the public hospital network in Medellín, Colombia, and its related factors. *Acta Odontol Latinoam*. 2016 Sep;29(2):151-161. English. PMID: 27731485.

19. Sánchez-García Sergio, Juárez-Cedillo Teresa, Reyes-Morales Hortensia, de la Fuente-Hernández Javier, Solórzano-Santos Fortino, García-Peña Carmen. Estado de la dentición y sus efectos en la capacidad de los ancianos para desempeñar sus actividades habituales. *Salud pública Méx* [Internet]. 2007 Jul [citado el 22 de febrero de 2024];49(3): 173-181. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342007000300002&lng=es

20. Torres-Vanegas M, Cardona-Arango D. Oral health-related quality of life in older adults in a health program in Envigado, Colombia, 2018.

Rev Fac Odontol Univ Antioq [Internet]. 2020 Jun. 11 [citado el 18 de febrero de 2024];32(1):36-47. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/odont/article/view/340507>

21. Bastos RS, Sá LM, Velasco SRM, Teixeira DF, Paino LS, Vettore MV. Frailty and oral health-related quality of life in community-dwelling older adults: a cross-sectional study. *Braz Oral Res* [Internet]. 2021 [citado el 19 de febrero de 2024];35:e139. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bor/a/kvb8rBG35kL6MkmZwrRSH7y/?lang=en>

22. Oliveira EJP, Alves LC, Duarte YA de O, Andrade FB de. Life expectancy with negative physical oral health impact on quality of life in older adults. *Cad Saude Pública* [Internet]. 2020 [citado el 19 de febrero de 2024];36(6):e00119119. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/csp/a/y7zqbKPtd44mxPRBC4hzzs/?lang=en>

23. Duque-Duque VE, Tamayo-Castrillón J, Echeverri-Cadavid PA, Gutiérrez-Osorio AY, Sepúlveda-Correa D, Giraldo-Ramírez O, et al.

Oral health related quality of life in older adults assisting "IPS Universitaria" of Medellin and associated factors. *Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia*. 2013;25(1):45-60. Disponible en <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4776848>

24. Espinoza DAK. Calidad de Vida en Relación a la Salud Bucal en Adultos Mayores Concurrentes al Centro del Adulto Mayor de San Isidro [Tesis de Maestría]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019. 85 p. Disponible en https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/1397/Calidad_EspinozaEspinoza_Diego.pdf?sequence=1

25. Echeverria MS, Wunsch IS, Langlois CO, Cascaes AM, Ribeiro Silva AE. Oral health-related quality of life in older adults-Longitudinal study. *Gerodontology*. 2019 Jun;36(2):118-124. doi: 10.1111/ger.12385.

26. León S, Correa-Beltrán G, De Marchi RJ, Giacaman RA. Ultra-short version of the oral health impact profile in elderly Chileans. *Geriatr*

Gerontol Int. 2017 Feb;17(2):277-285. doi:

10.1111/ggi.12711

ASSOCIATION OF SERUM MAGNESIUM WITH BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: A CROSS SECTIONAL STUDY

Kumar S. Sasi ¹, Devaki P.R. ², Shunmugavelu Karthik ³ 

1. Associate Professor. Physiology. Sree Balaji Medical College And Hospital Chrompet Chennai
Tamilnadu India
2. Professor Physiology. Sree Balaji Medical College And Hospital Chrompet Chennai Tamilnadu
India.
3. Faculty Affiliate RCS Ireland, Affiliate RCS Edinburgh, Associate Faculty of Faculty of Dental
Trainers Edinburgh, MCIP, FIBMS. USA, Masid Australia. Assistant Professor. Department of
Dentistry. PSP Medical College Hospital and Research Institute Tambaram Kanchipuram main
road Oragadam Panruti Kanchipuram district Tamilnadu 631604 India.

EMAIL: drkarthiks1981@gmail.com

CORRESPONDING AUTHOR: Shunmugavelu, Karthik. Department of Dentistry.PSP Medical
College Hospital and Research Institute Tambaram Kanchipuram main road.Oragadam Panruti
Kanchipuram district Tamilnadu 631604 India.

ABSTRACT

The role of magnesium supplement on blood pressure has been studied among hypertensive; however, there is lack of studies exploring the role of magnesium with blood pressure in Type 2 diabetic patients. The primary objective of this study was to evaluate the relationship between serum magnesium and blood pressure in Type 2 diabetic patients. The patients were

included if they were eighteen years of age or older and a documented magnesium level on their electronic medical record. The primary outcome of the study was the correlation between supplemented magnesium, and blood pressure in patients with Type 2 diabetes. Three hundred and fifty patients were included in the study. The primary outcome result showed that serum magnesium was negatively correlated with systolic (SBP) blood pressure ($r = -0.47$, $p = 0.01$), and diastolic (DBP) blood pressure ($r = -0.32$, $p = 0.05$). This study found a significant negative association between magnesium and systolic blood pressure, and diastolic blood pressure. This negative association of serum magnesium with SBP and DBP was maintained after adjusting for covariates. This study's findings suggest a potential role of magnesium in blood pressure among Type 2 diabetic patients.

KEYWORDS: magnesium; blood pressure; Type 2 diabetic patients.

ASOCIACIÓN ENTRE EL MAGNESIO SÉRICO Y LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS: UN ESTUDIO TRANSVERSAL

RESUMEN

Se ha estudiado el papel de los suplementos de magnesio en la presión arterial de pacientes hipertensos; sin embargo, existe una falta de estudios que exploren la relación entre el magnesio y la presión arterial en pacientes con diabetes tipo 2. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la relación entre el magnesio sérico y la presión arterial en pacientes con

diabetes tipo 2. Se incluyó a pacientes mayores de dieciocho años que contaban con un registro documentado de sus niveles de magnesio en su historia clínica electrónica. La variable principal del estudio fue la correlación entre el magnesio (administrado como suplemento) y la presión arterial en pacientes con diabetes tipo 2. En el estudio participaron trescientos cincuenta pacientes. Los resultados mostraron una correlación negativa entre el magnesio sérico y la presión arterial sistólica (PAS) ($r = -0,47$; $p = 0,01$), así como con la presión arterial diastólica (PAD) ($r = -0,32$; $p = 0,05$). El estudio halló una asociación negativa significativa entre el magnesio y tanto la presión arterial sistólica como la diastólica. Dicha asociación negativa del magnesio sérico con la PAS y la PAD se mantuvo tras ajustar por covariables. Los hallazgos de este estudio sugieren que el magnesio podría desempeñar un papel relevante en la presión arterial de los pacientes con diabetes tipo 2.

PALABRAS CLAVE: magnesio; presión arterial; pacientes con diabetes tipo 2.

INTRODUCTION

Diabetes mellitus, is a serious chronic metabolic disorder that develops when the body either generates insufficient or no insulin, or uses it in an inefficient manner. An important hormone generated by the pancreas is insulin. It enables circulatory

glucose to enter the body's cells, where it can be stored or transformed into energy. Additionally, the metabolism of fat and protein depends on insulin. Hyperglycemia, the clinical sign of diabetes, is caused by high blood glucose levels (hyperglycemia), which occur when there is insufficient

insulin or when cells are unable to respond to it (1). India had the highest rate of diabetes mellitus in the world in 2000. With over 62 million people in India already living with diabetes, the disease is quickly assuming the position of a possible epidemic. The prevalence of diabetes is expected to double globally from 171 million in 2000 to 366 million in 2030, with India experiencing the greatest growth. It is estimated that up to 79.4 million people in India could have diabetes mellitus by 2030. (2). In India, diabetes is thought to have directly contributed to 1.6 million mortality as of 2017. (2). The biggest number of cases of diabetes have been reported in South India's Kerala and Tamilnadu, followed by Karnataka and Andhra Pradesh. Magnesium is a physiologically significant electrolyte in the body. It is the second common cellular

ion in cells after potassium and the fourth cation in the human body, (3). Alteration in magnesium level is frequently present in type 2 diabetes mellitus patients. Magnesium deficiencies are more common in DM2 patients, particularly in those with poorly managed glycemic profiles. Important metabolic regulators of magnesium include insulin and glucose (4). Intracellular magnesium is significantly influenced by insulin action, insulin-mediated glucose absorption, and vascular tone. Diabetes patients show higher insulin resistance and impaired insulin action as a result of decreased intracellular Mg concentrations. The two most significant factors that may favour magnesium depletion in type 2 diabetic individuals are a low magnesium intake and an increased magnesium loss in urine (5). Low dietary

magnesium intake has been related to the development of type 2 diabetes and metabolic syndrome. Larger prospective studies are required to support the potential role of dietary magnesium supplementation as a potential public health strategy in reducing diabetes risk. Very few clinical studies have shown benefits of magnesium supplementation on metabolic profiles in diabetic patients, but still further exploration is required.

The vasoconstriction brought on by hypomagnesaemia results in hypertension in DM2 patients. But there is no study available on the effect of magnesium on blood pressure in diabetes mellitus. The aim of this study is to find the relationship between serum magnesium and blood pressure in type 2 diabetes patients.

Material & Methods

Study design

It is a cross sectional comparative study conducted following ‘Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology’ (STROBE) guidelines. Institutional ethical clearance also obtained (ethical number:) from the host institution.

Study population

Patients with diabetic attending General Medicine OPD and Endocrinology Clinic of the host institute were recruited for the study based on convenience sampling technique. Three hundred and thirty-three patients were included in the study of both the gender and between the age group of 20 to 50 years. Smokers, alcoholic, Type 1 Diabetes Mellitus, Coronary Heart Disease, patients on diuretic drugs and antacids were excluded from the study.

Outcome measurement

For each patient, 10 ml of blood from peripheral vein was collected after 8 to 12 h of fasting in the morning. Standard operating procedures regarding blood-sample collection, processing, and storage were followed. The primary predictor was

serum magnesium concentration, which was measured in mmol/L by the xylidyl-blue colorimetric method. Fasting and post prandial glucose was measured with the glucose oxidase-phenol aminophenazone method. Using a standard mercury manometer blood pressure was determined for each patient after 15 minutes of rest. The blood pressure measurement was repeated after 15 minutes and the mean value of two measurements was considered as the patient blood pressure value.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using R software version 4.2.0. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant in the two-tailed test. Descriptive statistical analysis was performed on

demographic characteristics. Measures of central tendency were obtained for continuous measures and frequency distribution for categorical measures. Simple linear regression was conducted to assess the correlation (r) between serum magnesium in relation to blood pressure (SBP and DBP).

Results

The details of the baseline demographics are presented in Table 1. The majority of patients were male (70%) and the average age of patients in the study was 46.7 years. Around 42% of patients had hypertension and the average BMI was 30.6 kg/m². The primary outcome result is presented in Table 2, and this reveals that serum

magnesium was negatively with SBP correlated ($r = -0.43$, $p\text{-value} = 0.01$) and DBP ($r=-0.38$, $p\text{-value}=0.05$). Table 3 assessed the relationship with serum magnesium and both SBP and DBP with adjusting for covariates. The results show that as serum magnesium increased by 1 mg/dL, SBP decreased 5.46 mmHg after adjusting for covariates in the model ($p\text{-value} = 0.04$). Similarly, significant association was found with serum magnesium and DBP after adjusting for covariates and found that serum magnesium increased by 1 mg/dL, DBP decreased 2.89 mmHg in the model.

Table: 1. Baseline demographical details of the patients included in the study

Demographic Variables	Details
Age (Mean $\pm$ SD years)	46.7 $\pm$ 11.28
Sex, n (%)	Male: 245(70%) Female: 135 (30%)
Hypertensive, n (%)	150 (42%)
Use of Proton Pump Inhibitors, n (%)	217 (62%)
Serum Magnesium at Crises (Mean $\pm$ SD mg/dL)	1.88 $\pm$ 0.92
Systolic Blood Pressure (Mean $\pm$ SD mmHg)	144.2 $\pm$ 11.31
Diastolic Blood Pressure (Mean $\pm$ SD mmHg)	89.56 $\pm$ 10.23

Discussion

The primary objective of our study was to evaluate the relationship between magnesium and blood pressure (SBP and DBP) in patients with Diabetic. Using correlation (Table 2) and linear regression

analyses (Table 3), our study found a significant negative correlation between serum magnesium and blood pressure (SBP and DBP).

Table 2. Association of serum magnesium with SBP and DBP

Variable	r	P value
Systolic Blood Pressure (Mean $\pm$ SD mmHg)	-0.43	0.01
Diastolic Blood Pressure (Mean $\pm$ SD mmHg)	-0.38	0.05

Table 3. Association of serum magnesium with SBP and DBP using linear model analysis (adjusted for covariates)

Variable	$\beta \pm SE$	P value
Systolic Blood Pressure (Mean $\pm$ SD mmHg)	5.46 $\pm$ 2.31	0.01
Diastolic Blood Pressure (Mean $\pm$ SD mmHg)	2.89 $\pm$ 0.59	0.02

Adjusted for covariates—Age, sex, and BMI.

According to previous research, magnesium is a crucial cofactor for various enzymes involved in the metabolism of glucose. It is important for bringing out phosphorylation of enzyme muscle insulin tyrosine. (6) Thus,

lack of magnesium affects the insulin's post receptor signaling, affecting glucose absorption resulting in hyperglycemia.(7) In a study conducted on maternal magnesium restricted rats, the metabolic disturbances

associated with insulin resistance, glucose intolerance, and irreversible alterations in body composition was seen in their pups (8)

The effects of magnesium supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes have varied. In a meta-analysis of nine randomised double-blind controlled studies, the advantages of oral magnesium supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes were evaluated (9). While a supplement was effective in lowering plasma fasting glucose levels and raising HDL cholesterol. On the other hand it did not have any effect on long-term glycemic control while measuring the glycated haemoglobin, weight control, and blood pressure [20]. But the published trials were of smaller sample size.

Magnesium alters the tone and contractility of vascular smooth muscle by altering calcium ion concentrations. As a moderate calcium-channel blocker, it works by preventing calcium-related excitation-contraction coupling and calcium dependent depolarization. By bringing this effect magnesium helps in relaxing the vascular system (10). In addition, the activated magnesium-ATP complex, which contains magnesium, is necessary for calcium ATPases and all other ATP and phosphate transfer-associated enzymes, including protein kinases (11). Therefore, hypertension may develop as a result of a magnesium deficiency and affect blood pressure measurements. There is an inverse correlation between blood pressure readings and magnesium levels, as established by numerous human studies on

serum level and dietary supplements of magnesium (12, 13). As discussed earlier the meta-analysis of 12 randomised controlled studies found that magnesium supplementation did not affect the diastolic readings and there was no significant changes observed in lowering the systolic blood pressure either (14) [35]. There are now strong events showing the direct impact of magnesium consumption on metabolic and cardiovascular risk factors. An intracellular magnesium depletion experiment also identified insulin resistance, affects vascular tone leading to hypertension, induces pro-inflammatory changes and endothelial dysfunction, and ultimately increases the risk for cardiovascular disease.

Our study's strengths include the use of statistical tests to explore for correlations between variables, the fact that it was a pilot study, and the achievement of the target sample size. To investigate the relationship between magnesium and blood pressure in Diabetic patients, regression analysis was used. This study, which is also a pilot/exploratory one, can give population estimates to help establish the right sample size to study the impact of magnesium on blood pressure in future research.

Our study has a number of limitations that affect both its internal and external validity. First of all, the fact that our study was conducted in a single center limits its applicability to patients at other institutions. The conclusions from this single-center study should therefore be cautiously generalised to specific patients

and patient demographics experiencing diabetics. Due to the fact that this study was retrospective in nature, data from the electronic medical record was not routinely obtained at predetermined intervals as would be the case in a prospective study. Because our study was retrospective and non-randomized, significant variables were not gathered or taken into consideration, which could have skewed the results.

Conclusion

This finding revealed a significant negative correlation between magnesium and blood pressure in diabetic patients. After controlling for confounders, the negative relationship between serum magnesium and systolic and diastolic blood pressure remained. The results of this study suggest

to a potential role for magnesium in reducing blood pressure in diabetic patients. We do not, however, advise altering current clinical practise with regard to the monitoring of magnesium in diabetic patients in context of the study's limitations and strengths.

REFERENCES

1. Sarah,W.,et .(2000) Global Prevelance of Diabetes Care,27,1047 -1053
2. Shaifque ,M., et al.(2002) Beneficial Effects of Magnesium Supplementation in Diabetes Mellitus
3. Pharm ,P.C ., et al. (2007) Hypomagnesaemia in patients with type 2 diabetes.

4. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and type 2 diabetes. *World journal of diabetes*. 2015 Aug 8;6(10):1152.
5. Barbagallo M, Dominguez LJ, Resnick LM. Magnesium metabolism in hypertension and type 2 diabetes mellitus. *American journal of therapeutics*. 2007 Jul 1;14(4):375-85.
6. Suarez A, Pulido N, Casla A, et al. Impaired tyrosine-kinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesaemic rats. *Diabetologia* 1995; 38:1262– 1270
7. Kandeel FR, Balon E, Scott S, Nadler JL. Magnesium deficiency and glucose metabolism in rat adipocytes. *Metabolism* 1996; 45:838– 843.
8. Venu L, Kishore YD, Raghunath M. Maternal and perinatal magnesium restriction predisposes rat pups to insulin resistance and glucose intolerance. *J Nutr* 2005; 135:1353– 1358.
9. Song Y, He K, Levitan EB, et al. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes. A meta-analysis of randomized doubleblind controlled trials. *Diabet Med* 2006; 23:1050–1056.
10. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance. The role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens* 1997; 10: 346–355
11. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 2003; 24:39–52.
12. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance. The role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens* 1997; 10: 346–355. 33 Ma J, Folsom AR, Melnick SL, et al.
13. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid

arterial wall thickness: the ARIC study. J Clin
Epidemiol 1995; 48:927–940.

14. Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, et al.
Magnesium supplementation for the
management of essential hypertension in
adults. Cochrane Database Sys Rev 2006;
3:CD004640.

EVALUACIÓN IN VITRO DE LA FILTRACIÓN MARGINAL: TÉCNICA DE BLOQUE CON RESINA BULK FILL FRENTE A TÉCNICA INCREMENTAL OBLICUA

Ocaña-Díaz, Jorge¹ , Lezama-Troconi, Paola² , Sanabria, Grecia³ ,
Izzedin-Soujaa, Dana⁴ , Izzeddin-Abou, Roba⁵ 

1. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.
2. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.
3. Facultad de Odontología. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.
4. Universidad José Antonio Páez. Valencia, Venezuela.
5. Instituto de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas. Facultad de Odontología. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

EMAIL: rizzedin@uc.edu.ve

CORRESPONDENCIA: Od. Roba Izzeddin-Abou. Investigador Principal Instituto de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas Universidad de Carabobo, Venezuela.

RESUMEN

Introducción: La microfiltración marginal es la causa principal de fracasos clínicos en restauraciones de resina compuesta. Las consecuencias incluyen sensibilidad postoperatoria, pigmentación y caries recurrente. Aunque tradicionalmente se emplea la técnica incremental para mitigar la contracción, han surgido resinas Bulk Fill diseñadas para aplicarse en monobloques de hasta 4 o 5 mm de profundidad. Objetivo: Comparar el grado de filtración

marginal in vitro entre la técnica incremental oblicua con resina convencional y la técnica en bloque con resina Bulk Fill en cavidades Clase I de 4 mm de profundidad. Metodología: Se realizó un estudio experimental con 40 molares humanos sanos divididos en dos grupos (n=20). El Grupo A se restauró con técnica incremental oblicua (Brilliant, Coltene) y el Grupo B con técnica en bloque (Fill up, Coltene). Las muestras fueron sometidas a termociclado simulado mediante inmersión en tinta china por 120 horas. Tras realizar cortes longitudinales, se midió la penetración del trazador utilizando un microscopio digital y el software ImageJ, siguiendo una escala de 0 a 4. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney. Resultados: Se hallaron diferencias significativas entre los grupos ($p=0,037$). El grupo de técnica incremental presentó un mayor promedio de filtración ($3,24 \pm 0,81$ mm), con un 45% de las muestras alcanzando el grado 4. El grupo Bulk Fill mostró una filtración menor ($2,43 \pm 1,11$ mm) y fue el único que logró un 10% de sellado total (grado 0). Conclusiones: La técnica en bloque con resina Bulk Fill ofrece un mejor comportamiento frente a la filtración marginal en cavidades profundas que la técnica incremental convencional. Estos materiales sugieren ser una alternativa clínica más predecible y eficiente para restauraciones en el sector posterior.

PALABRAS CLAVE: Microfiltración marginal; Resinas Compuestas; Materiales Dentales; Odontología Restauradora; Sellado Marginal.

IN VITRO EVALUATION OF MARGINAL LEAKAGE: BULK FILL RESIN BLOCK TECHNIQUE VERSUS OBLIQUE INCREMENTAL TECHNIQUE

ABSTRACT

Introduction: Marginal microleakage is the primary cause of clinical failure in composite resin restorations, leading to postoperative sensitivity, staining, and recurrent caries. Although the incremental technique is traditionally used to mitigate polymerization shrinkage, Bulk Fill resins have emerged, designed for application in monoblocks up to 4 or 5 mm deep. Objective: To compare the degree of in vitro marginal microleakage between the oblique incremental technique using conventional resin and the bulk-filling technique with Bulk Fill resin in 4 mm deep Class I cavities. Methodology: An experimental study was conducted using 40 healthy human molars divided into two groups (n=20). Group A was restored using an oblique incremental technique (Brilliant, Coltene), and Group B using a bulk-filling technique (Fill up, Coltene). Samples underwent simulated thermocycling by immersion in India ink for 120 hours. After longitudinal sectioning, tracer penetration was measured using a digital microscope and ImageJ software, following a scale from 0 to 4. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U test. Results: Significant differences were found between groups (p=0.037). The incremental technique group showed a higher average leakage (3.24 ± 0.81 mm), with 45% of samples reaching grade 4. The Bulk Fill group showed lower leakage (2.43 ± 1.11 mm) and was the only group to achieve 10% total sealing (grade 0). Conclusions: The bulk-filling

technique with Bulk Fill resin offers better performance against marginal microleakage in deep cavities compared to the conventional incremental technique. These materials suggest a more predictable and efficient clinical alternative for posterior restorations.

KEYWORDS: Marginal microleakage; Composite Resins; Dental Materials; Restorative Dentistry; Marginal Adaptation.

INTRODUCCIÓN

La evolución de la odontología restauradora se ha centrado en el desarrollo de materiales que garanticen no solo la estética, sino también la funcionalidad y longevidad clínica. Actualmente, las resinas compuestas son el material de elección para el sector posterior; no obstante, su principal limitación sigue siendo la contracción por polimerización. Este fenómeno físico genera tensiones en la interfaz diente-restauración, provocando la formación de brechas microscópicas conocidas como microfiltración marginal.

La microfiltración se define como el paso clínicamente indetectable de bacterias, fluidos e iones entre la pared cavitaria y el material restaurador. Sus consecuencias son críticas: sensibilidad posoperatoria, pigmentación marginal, degradación del adhesivo y caries recurrente, siendo esta última la causa principal de fracaso en restauraciones Clase I y II.

Históricamente, se ha empleado la técnica incremental para mitigar estos efectos, colocando capas no mayores a 2 mm para reducir el factor de configuración cavitaria

(Factor C) y asegurar una polimerización adecuada. Sin embargo, este protocolo demanda mayor tiempo clínico y aumenta el riesgo de incorporar burbujas o contaminantes entre las capas.

Como respuesta, surge la tecnología de resinas Bulk Fill, diseñadas para ser aplicadas en monobloques de hasta 4 o 5 mm. Gracias a fotoiniciadores de alta reactividad y moduladores de estrés, estos materiales prometen una polimerización profunda con una tensión de contracción reducida. A pesar de estas ventajas, persiste el debate sobre si una capa única de resina Bulk Fill puede ofrecer un sellado marginal equiparable o superior a la técnica incremental clásica en cavidades profundas. Por lo tanto, el propósito de esta investigación fue evaluar y comparar in

vitro el grado de filtración marginal en cavidades Clase I de 4 mm de profundidad, enfrentando la técnica incremental oblicua con resina convencional frente a la técnica en bloque con resina Bulk Fill. El estudio busca determinar si la simplificación del protocolo con materiales de nueva generación favorece la integridad marginal de la restauración.

Materiales y Métodos

Diseño del Estudio

Se realizó un estudio de tipo explicativo con un diseño experimental puro. Se evaluó la variable independiente "técnica de restauración" sobre la variable dependiente "grado de filtración marginal".

Selección de la Muestra

La muestra consistió en 40 molares humanos sanos, extraídos por razones terapéuticas, seleccionados mediante un muestreo no probabilístico intencional.

- **Criterios de inclusión:** Dientes con anatomía íntegra, sin caries ni restauraciones previas.
- **Criterios de exclusión:** Unidades con destrucción coronaria, caries profundas o presencia de materiales restauradores como amalgama o resina.

Protocolo Experimental

El procedimiento se estandarizó en las siguientes fases:

1. **Desinfección:** Las piezas fueron lavadas con agua y jabón, sometidas a profilaxis y sumergidas

en hipoclorito de sodio al 5% durante 30 minutos.

2. Estandarización de

Cavidades: Se prepararon cavidades Clase I oclusales (5 mm mesiodistal, 3 mm vestibulolingual y 4 mm de profundidad). La profundidad fue verificada rigurosamente con una sonda periodontal para asegurar la uniformidad.

3. **Conformación de Grupos:** La muestra se dividió aleatoriamente en dos grupos de 20 unidades cada uno:

○ **Grupo A (Incremental):**

Restaurado con resina convencional (Brilliant, Coltene) aplicando técnica incremental oblicua en capas de 1 mm, fotopolimerizadas por 20 segundos cada una.

○ **Grupo B (Bloque):**

Restaurado con resina Bulk Fill (Fill up, Coltene) en un único incremento de 4 mm, con una fotopolimerización de 20 segundos.

Evaluación de la Microfiltración

Tras la restauración, las muestras se sometieron a un proceso de tinción mediante inmersión en tinta china por un periodo de 120 horas (5 días) para permitir la penetración del trazador en la interfaz.

Posteriormente, se realizaron cortes longitudinales en sentido vestibulo-lingual con una cortadora Isomet 1000 y disco de diamante a 325 rpm. El análisis de la filtración se realizó mediante microscopía digital y el software ImageJ,

permitiendo una medición milimétrica precisa.

Escala de Medición

Se utilizó una escala cualitativa de 0 a 4 para registrar el grado de penetración del trazador:

- **Grado 0:** Sellado total (sin filtración).
- **Grado 1:** Filtración en el primer milímetro.
- **Grado 2:** Filtración hasta el segundo milímetro.
- **Grado 3:** Filtración hasta el tercer milímetro.
- **Grado 4:** Filtración que alcanza el cuarto milímetro o la pared pulpar.

Resultados

El análisis estadístico demostró que el grado de filtración marginal depende

significativamente de la técnica y el material empleado ($p=0,037$). Como se ilustra en la **Figura 1**, la profundidad del trazador varió considerablemente entre los grupos de estudio; mientras que el Grupo B (Bulk Fill) mostró una mayor prevalencia de sellado efectivo o filtración superficial, el Grupo A (Incremental) presentó una penetración más profunda hacia la pared pulpar.

La distribución de los resultados según la escala de 0 a 4 mm evidencia que la técnica

en bloque fue la única capaz de lograr un 10% de sellado total (Grado 0). Por el contrario, la técnica incremental presentó una filtración severa de 4 mm (Grado 4) en el 45% de las muestras evaluadas, lo cual se atribuye a la complejidad de la inserción de capas en cavidades de 4 mm de profundidad.



Figura 1. "Evaluación de la microfiliación marginal mediante técnica de tinción en cavidades de 4 mm. Se observa la penetración del trazador según los grados de la escala utilizada."

Análisis Comparativo de la Filtración

La distribución del grado de filtración, basada en la escala de 0 a 4 mm, se presenta en la siguiente tabla comparativa:

Grado de Filtración	Técnica Incremental (Resina Convencional)	Técnica en Bloque (Resina Bulk Fill)
Grado 0 (Sellado total)	0%	10%
Grado 1 (Primer mm)	10%	30%
Grado 2 (Segundo mm)	35%	25%
Grado 3 (Tercer mm)	10%	15%
Grado 4 (Cuarto mm)	45%	20%

Hallazgos Principales

- **Capacidad de Sellado:** El Grupo B (Bulk Fill) fue el único que presentó unidades con sellado hermético total (10%), mientras que en el Grupo A (Incremental) ninguna muestra logró el Grado 0.
- **Filtración Severa:** El 45% de las muestras restauradas con la técnica incremental clásica alcanzaron el nivel máximo de filtración (Grado 4), en contraste con el 20% observado en el grupo de técnica en bloque.

- **Promedios de Penetración:** Se observó una diferencia notable en las medias de filtración: el Grupo A obtuvo un promedio de $3,24 \pm 0,81$ mm, mientras que el Grupo B registró una media significativamente menor de $2,43 \pm 1,11$ mm.

Comprobación de Hipótesis

Los datos recolectados confirmaron la hipótesis de investigación: el grado de filtración marginal obtenido con la técnica incremental oblicua y resina convencional es mayor que el obtenido mediante la técnica en bloque con resina Bulk Fill en cavidades de 4 mm. Esta diferencia se atribuye a las propiedades físicas de la resina Bulk Fill, que permiten una mejor adaptación a las paredes cavitarias y un

menor estrés de contracción en bloques profundos.

Esta es la sección final del artículo, donde se contrastan los hallazgos con la evidencia científica existente y se cierra el estudio con las conclusiones definitivas.

Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran que la resina Bulk Fill aplicada mediante técnica en bloque presenta un comportamiento superior en términos de sellado marginal en comparación con la técnica incremental oblicua en cavidades de 4 mm. Este hallazgo es clínicamente relevante, ya que cuestiona la premisa tradicional de que la técnica incremental es siempre la opción óptima para gestionar la

contracción por polimerización en preparaciones profundas.

Al contrastar estos resultados con la literatura, se observan coincidencias con Gómez (2018) y García et al. (2021), quienes sostienen que las resinas Bulk Fill logran una mejor adaptación gracias a sus moduladores de estrés y una cinética de polimerización más lenta, lo que reduce la tensión en las paredes cavitarias. Por el contrario, autores como Cárdenas (2019) defienden la técnica incremental basándose en su capacidad para reducir el Factor C. No obstante, los datos del presente estudio sugieren que, en cavidades de 4 mm, la complejidad operativa de la técnica incremental y el riesgo de generar brechas entre capas pueden incrementar la microfiltración, tal como se evidenció en el

45% de las muestras del Grupo A que alcanzaron el grado máximo de filtración.

Un factor metodológico determinante fue el uso del software ImageJ y tinta china para la medición. A diferencia de trazadores con menor peso molecular como el azul de metileno, la tinta china permite una visualización más precisa de la brecha marginal, validando la eficacia del sistema Fill up (Coltene) utilizado en el Grupo B.

Conclusiones

Superioridad Clínica: La técnica en bloque con resina Bulk Fill es significativamente más eficaz para reducir la microfiltración marginal en cavidades Clase I de 4 mm de profundidad en comparación con la técnica incremental convencional.

Riesgos de la Técnica Incremental: El empleo de resinas convencionales en

múltiples capas para cavidades profundas se asocia con un mayor riesgo de filtración severa (Grado 4), lo que podría comprometer la integridad pulpar a largo plazo.

Eficiencia Operatoria: La tecnología Bulk Fill simplifica el protocolo clínico, reduciendo el tiempo de trabajo y minimizando el error humano asociado a la inserción de múltiples incrementos.

Validación Tecnológica: Los fotoiniciadores y moduladores de polimerización de las resinas de nueva generación cumplen efectivamente con el propósito de mitigar el estrés de contracción, incluso en espesores de 4 mm.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con las

marcas comerciales o materiales utilizados en este estudio.

Fuentes de financiamiento:

Autofinanciado por los investigadores.

REFERENCIAS

1. Álvarez Valle MJ, Cruz Irias JK. Estudio in vitro comparativo del grado de microfiltración marginal en cavidades clase II restauradas con resina 3M Filtek Z-350 y 3M Filtek One Bulk Fill [Internet]. [León]: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2022 [citado 10 de agosto de 2025]. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/9443>.
2. Chain MC, Baratieri LN. Restauraciones Estéticas con Resinas Compuestas en Dientes Posteriores [Internet]. 1ra ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2001 [citado 12 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://axon.es/ficha/libros/9788574040417/restauraciones-esteticas-con-resinas-compuestas-en-dientes-posteriores>.

3. Gutiérrez del Río S, García García VA, Espinosa Fernández R. Comparación de la filtración marginal en obturaciones posteriores con resinas Bulk-Fill en 1 y en 2 incrementos y el efecto del grabado selectivo; estudio in vitro. Revista RODYB [Internet]. 2022 [citado 10 de agosto de 2025];11(2):1-8. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=117135>.

4. Organización Mundial de la Salud. Constitución de la Organización Mundial de la Salud [Internet]. Nueva York: Conferencia Sanitaria Internacional; 1946 [citado 22 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/about/governance/constitution>.

5. Chávez Bravo AE, Navarro Carrillo HY. Evaluación de la profundidad de curado en resinas Bulk Fill de alta y mediana densidad polimerizadas con lámparas de fotocurado multi-onda y mono-onda [Internet]. [Bogotá]: Universidad del Bosque; 2023 [citado 11 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12495/11272>.

6. Campos Pardo MA. Análisis comparativo in vitro del sellado marginal de restauraciones clase II de resina compuesta realizadas con técnica incremental oblicua versus técnica incremental horizontal [Internet]. [Santiago]: Universidad de Chile; 2014 [citado 11 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/130131>.

7. Carrasquero G, Pérez G, Ramírez R. Estudio del grado de microfiltración en restauraciones clase V realizadas con resina bulk fill. Revista Odontológica de Los Andes [Internet]. 2022 [citado 11 de agosto de 2025];17(2):42-60. Disponible en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/odontologia/article/view/18612>.

8. Valdés Medina F, Roesch Ramos L, Moreno Marín F, Ledesma Velázquez M del P, Mantilla Ruiz M. Fenómeno de contracción en composites, bajo dos sistemas de fotocurado. Revista de Investigación en Ciencias de la Salud [Internet]. 2023 [citado 11 de agosto de 2025];18(2):153-6. Disponible en:

<https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=118641>.

9. Rodríguez AM del V, Álvarez NM del R, Christiani JJ. Filtración marginal y contracción en la polimerización en nuevas resinas bulk fill: una revisión de la literatura. Ateneo Argentino de Odontología [Internet]. 2021 [citado 11 de agosto de 2025];64(1):79-82. Disponible en: <http://repositorio.unne.edu.ar/xmlui/handle/123456789/47994>.

10. Iturriaga Rojas C, Montt Parada R. Análisis comparativo "Ex Vivo" de porcentaje de filtración marginal de restauraciones ocluso-proximales de resina compuesta versus resina compuesta monoincremental [Internet]. [Santiago]: Universidad Finis Terrae; 2018 [citado 11 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12254/1588>.

MIND–BODY INTERACTIONS IN DENTISTRY: PSYCHOSOMATIC DISORDERS AND ORAL HEALTH

Bharmal, Vaishnavi¹ , Ajila, Vidya¹ , Kashyap, Samrudhi¹ ,

1. Nitte AB Shetty Memorial Institute of Dental Sciences (ABSMIDS), Department of Oral
Medicine and Radiology, Mangalore, India.

EMAIL: drvidyaajila@nitte.edu.in

CORRESPONDENCIA: Vidya Ajila: Nitte, AB Shetty Memorial Institute of Dental Sciences
(ABSMIDS), Department of Oral Medicine and Radiology, Mangalore, India.

ABSTRACT

The oral cavity functions as a sensitive diagnostic barometer for an individual's psychoneuroimmunological state. Beyond its primary roles in mastication and phonation, the oral environment is highly responsive to the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Chronic psychological distress triggers a cascade of neurochemical changes that can significantly alter oral homeostasis. This review illuminates the often - overlooked connection between mental well-being and oral health and emphasizes the crucial role of dental practitioners and psychiatrists in recognizing this relationship.

KEYWORDS: Psychosomatic disorders; oral health; dentist; psychiatrist.

INTERACCIONES MENTE-CUERPO EN ODONTOLOGÍA: TRASTORNOS PSICOSOMÁTICOS Y SALUD BUCODENTAL

RESUMEN

La cavidad oral funciona como un sensible barómetro diagnóstico del estado psiconeuroinmunológico de un individuo. Más allá de sus funciones primarias en la masticación y la fonación, el entorno oral es altamente sensible al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). El estrés psicológico crónico desencadena una cascada de cambios neuroquímicos que pueden alterar de manera significativa la homeostasis oral.

Esta revisión pone de relieve la conexión, a menudo pasada por alto, entre el bienestar mental y la salud bucal, y enfatiza el papel crucial de los profesionales de la odontología y la psiquiatría en el reconocimiento de esta relación.

PALABRAS CLAVE: Trastornos psicosomáticos; salud bucal; odontólogo, psiquiatra.

INTRODUCTION

“What mental health needs is more sunlight, more candor and more unashamed conversations.” Globally, persons with mental illnesses endure

greatly poorer physical health that reveals a strong link between medical and social determinants of health. It is clear that this group faces the highest risk of many chronic physical ailments and that they

have suffered considerably from oral diseases, among others. Comorbidity leads to a host of problems. One of these is the difficulty in managing mental illnesses; another is an extremely shortened lifespan of patients. (1,2,3)

The reality described by the World Health Organization in 2013 is the alarming risk of early death that people with severe mental illness (SMI) experience when they have a possible increase of up to 60% in mortality risks. The degree of loss between 10 to 20 years of life in developed countries or even 30 years in low-income countries for SMI patients. Sadly, many of these deaths are often seen in mortality statistics just because of the mental health condition itself; instead, the mortality rates can often be attributed to preventable physical

illnesses where poor oral health is often overlooked in many patients with SMI. (2,3)

The increased prevalence and complexity of oral diseases in individuals with mental illnesses are not spontaneous but the consequence of a complex interrelationship of factors. First, the very psychotropic medications used to manage these diseases have been found to directly produce negative impacts on oral health. (1-4) A common adverse effect of many psychotropic medications is xerostomia, or dry mouth. Saliva plays a major role in maintaining a healthy oral environment. Saliva neutralises acids, removes bacteria and food particles from teeth and remineralises enamel. Dental issues may arise when the salivary gland cells are unable to produce enough saliva. (2,3)

Second, a person's manifestation of mental illness can also have a significant impact on their oral hygiene practices. When someone is cognitively impaired, it can also be difficult to keep up with their oral hygiene guidelines. Maintaining a diet high cariogenic substances can be difficult, Financial difficulties and social stigma may prevent a patient from routinely receiving dental care. (1-4)

Thirdly, there is growing evidence that physical and mental well-being are related. Most people with mental health issues may have stress related disorders. The body is impacted by this. Periodontal issues may occur in certain situations. For instance, the way the body and brain interact illustrates the relationship between them. (1,2)

The challenges in the current healthcare system have resulted in the situation are highlighted by the fact that large scale, practical solutions for handling concurrent dental care issues have not yet been developed. The focus of future studies needs to be geared towards the risk factors underlying this disparity in order to address this imperative problem accordingly. These comprise examining the effects of various types of psychotropic drugs on one's oral health, designing strategies related to personal hygiene practices suited to meet the requirements of mentally ill patients, examining the effects of dietary practices, lifestyle factors, and finally designing healthcare frameworks to efficiently include treatments related to oral health in facilities designated to address mental health issues.

⁽¹⁻⁴⁾ This important issue is being addressed

in this review not only to improve the standards of oral health care but to eliminate deaths that could have been prevented because of health issues related to mental health conditions, ultimately prolonging the lives of this susceptible section of society significantly. (1,2)

What Are Psychologic Disorders?

The other name of the psychologic disorders is mental illness or mental disorders. The American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (APA DSM-5) defines a mental disorder as “a syndrome characterized by clinically significant disturbance in an individual’s cognition, emotion regulation, or behaviour that reflects a dysfunction in the psychological,

biological, or developmental processes underlying mental functioning”. (5) It is known that many diseases are affected due to the psychologic factors. The reasons are heart rate, digestion, immune system, as well as the healing mechanism. This gives hint about the oral area where the psychologic stress/distress manifests itself in the body. (6,7)

The mental health problems can present in terms of symptoms in the oral cavity in the form of: Facial pain or oral dysesthesia and extensive erosions of the teeth .In about 30% of patients, the psychopathologic symptoms make it difficult for the individual to interact in daily life.⁽⁴⁾In this manuscript, different factors that influence the oral cavity, some psychological disorders that are known, and the part of the dentist and

the psychiatrist in treating psychosomatic

disorders shall be discussed.(6,7,8) [Fig 1]

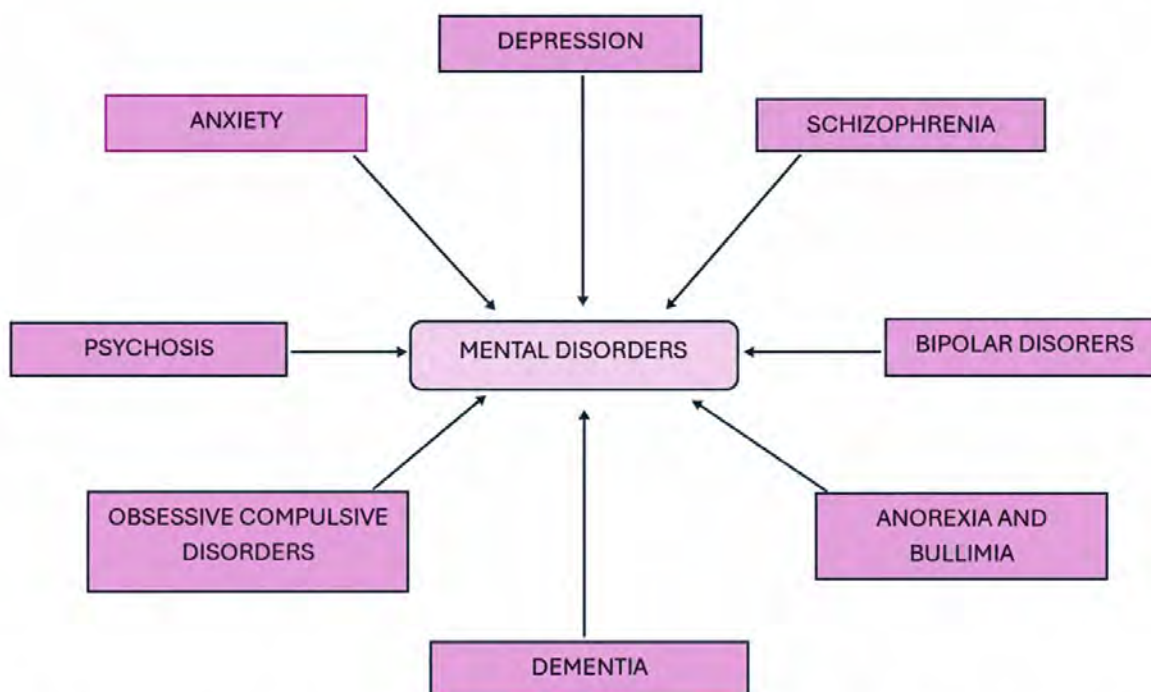


Figure 1: Conceptual Framework of Common Mental Health Disorders. This diagram illustrates the relationship between the central category of Mental Disorders and its various specific manifestations.

Psychosomatic Disorders

‘Psyche’ means ‘mind’ and ‘soma’ means ‘body’. Thus, psychosomatic means related to mind and body. (5)

“Psychosomatic disorders” refer to situations whereby people exhibit physical

symptoms, which could be distressing, along with significant disruption in daily life, in which case psychological factors are thought to have contributed to such symptoms. (DSM-5: APA) (5)

“Psychosomatic disorders constitute a group of clinical disorders in which there

are prominent manifestations of physical symptoms or exacerbation of the existing organic diseases in which the mental factor is recognized as an important contributing cause.” The complex interplay of communications from the central nervous system, endocrine system, and immune system influences physiological phenomena. (8,9)

Stress and Mental Health

Stress essentially symbolizes the complex nature of the body's reaction to events that disturb the equilibrium of the body's physiological and psychological systems. Such events are known as stressors and pose a continuous threat to the natural ability of the body to maintain the state of homeostasis in it; that is, overall stability in

the body is very important for living organisms. (8,9)

The autonomic nervous system, especially through the release of catecholamines like adrenaline and noradrenaline, is a major aspect in the acute stress response. This, in turn, activates neurotransmitter systems of the central nervous system, notably increasing serotonin turnover and affecting dopaminergic pathways. Moreover, there is the release of corticotrophin-releasing factor from the hypothalamus, as well as glutamate and gamma-aminobutyric acid, setting off a complex neurochemical cascade. (6)

Non-stressful conditions present the pattern of CRH and AVP release in a regular circadian rhythm. It includes pulsatile secretion, which is estimated at about two

to three events within an hour. This level usually peaks during the early morning hours during rest and then gradually declines throughout the day. On the other hand, the diurnal variations in this carefully orchestrated process are disrupted after the imposition of stress. (8,9,10)

Acute stress results in a sudden and transient increase in the secretion of adrenocorticotrophic hormone and cortisol. This response mainly stems from the frequent and large pulsation of CRH and AVP in the hypothalamus. Nevertheless, variations in the level of gonadal steroids can permanently alter the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, the body's central stress response mechanism, and trigger lifelong variations in the secretion of glucocorticoids or cortisol. Disrupted levels of cortisol can

have disastrous effects on neurons in the body and might form the background for neurological and psychological pathologies. Furthermore, there exists overwhelming evidence indicating trans placentally transmitted stress in pregnant women can form the background for offspring's predisposition towards an excessive cortisol response in life, owing to the long-lasting effects of stress. (9,10)

Psychological Factors and Oral Health

The correlation between psychosomatic disorders and oral health is complex because of the close influence that a state of mind has on physiological processes and behaviours. In the centre of the psychosomatic condition is psychological distress, leading to the neuroendocrine

events that include the HPA axis and autonomic nervous system. (11) The changes in hormone and neurotransmitter levels that result have the potential to affect the immune system and inflammatory processes in the oral cavity, thereby predisposing that individual to or exacerbating conditions like oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. (10,11)

In addition to the previously listed elements, psychological stress can manifest as altered behaviour, which could have negative impact on oral health. Stress and tension can lead to unintentional para functional habits like bruxism or clenching of jaw; in these cases, the occlusal forces are so strong that they not only wear down enamel but also cause painful temporomandibular joint disorders. (10, 11)

Furthermore, oral health may be indirectly impacted by the wider physical consequences of stress brought on by psychosomatic disorders. Stress-related gastrointestinal problems and consequent eating habits may cause vomiting, thereby exposing the dental enamel to highly acidic gastric juices. (10,11,12) In parallel, patients suffering from the mental aspect of psychosomatic disorders often manifest low motivation for personal hygiene practices, including poor oral hygiene practices, thereby enhancing the potential for the development of dental caries and periodontitis. The interplay of various factors makes it imperative for there to be a comprehensive approach in the perception and management of oral health in patients with psychosomatic disorders due to the strong bidirectional relationship existing in

these afflictions between the mind and the oral health of patients. (10,11)

Psychosomatic Disorders affecting the Oral Cavity

Burning Mouth Syndrome (BMS): The trigeminal nerve is regarded as the main sensory nerve of the face and oral cavity and is important for carrying sensations such as touch, pressure, temperature, and pain. The role of particular nerve fibres looks important here in BMS. (1,2,10,11)

Large myelinated A β afferents normally relate to light touch and pressure. Damage or dysfunction in such fibres might result in abnormal sensory processing and could thus contribute to the disturbed taste sensation-an important complaint of many

BMS patients. This damage is further conjectured to disturb normal inhibitory control, usually by these fibres on pain pathways, leading indirectly to the burning sensation. (11,12)

An interesting observation is the decrease in the A δ fibre signal, which signals sharp and localized pain, as well as sensations of hot and cold. Although one may think that the decrease in A δ fibre signal would not make sense in a burning pain condition, it may represent an imbalance in sensory input that results in increased or misinterpreted signals from C fibre signalling, which could lead to increased intensity of pain from those nerve fibres.

Xerostomia: A complicated condition that has a major impact on oral and general health is hyposalivation, or decreased saliva

production, which results in xerostomia, a persistent dry mouth sensation. Psychological factors, especially stress and depression, play an important but often disregarded role in its development, even though physical factors like aging, medication, or systemic diseases are frequently blamed. By activating anticholinergic pathways, depressive disorders like bipolar disorders, dysrhythmia, major depressive disorders can reduce the production of saliva in the mouth. This reduction exacerbates the symptoms of dry mouth making daily activities like speaking eating and swallowing more challenging. (1, 2, 11, 12, 13)

Stress worsens the matter because it raises salivary cortisol, a hormone produced during stressful conditions. Chronic stress

maintains this level of cortisol continuously, thereby affecting the salivary glands making them dormant and incapable of producing adequate saliva, Also, apart from xerostomia being more physically uncomfortable, the dual action of stress and depression places affected individuals under extra emotional and social stress, which can reduce their quality of life. (10, 11, 12)

The connection that clearly relates the psychological wellness of individuals with cases of xerostomia only underscores the importance of having a comprehensive management program. The production of saliva, therefore could be improved, reducing even the occurrence of the illness, through the management of psychological disorders through counselling and anti-psychological illness medication, coupled

with stress management through various techniques including mindfulness and stress relief. Additionally, many illnesses relating to xerostomia are also addressable through proper models of dental care. The interconnection of psychological wellness and physical conditions is evident through this relationship. (1,2,11)

Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS):

Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) may be characterised as the most common ulcerative disease of the oral cavity, with an intentional prevalence of approximately 20% of individuals within the normal population. The defining feature of RAS is the experience of pain resulting from ulcers, where the ulcers have a recurring cycle. The ulcers may become a major limitation to the

patients, where normal oral functions are barely enough to participate in daily activities, e.g. eating, speaking. The exact etiology of RAS remains unknown; however, stress was recognised to play a major role in the occurrence of RAS, RAS lesions have actually been recognised to occur following stressful activities, e.g. school examination stress, unpleasant dental, major life changes etc. (1,2,3)

Also, psychological stress, by virtue of its role in the immune system, partly contributes to the pathophysiology of RAS. An elevated leukocyte count is noted during inflammatory sites, which is an indicator of an intensification of immunoregulatory activity during stress. Development of aphthous ulcers is partly attributable to an intensified immunoregulatory response, which facilitates the progression of

inflammation. Also, changes in cytokine levels caused by stress may exacerbate deterioration of mucosa. (1,2)

Besides its physiological impact, RAS may also lead to psychological or emotional distress, especially when ulcers are very severe or keep returning. Traditional treatments for RAS might be complemented by methods aimed at reducing stress such as exercises or cognitive behavioural therapy, to further improve results. Physical symptoms are ameliorated by topical corticosteroids, antimicrobial rinses and painkillers; stress management prevents recurrence. An appreciation of the multifactorial nature of RAS, including psychological components, underscores the importance of a holistic approach to the treatment of this common but disruptive condition. (11, 12)

Oral Lichen Planus (OLP): Generally, the most affected areas of the human body by the chronic inflammatory state known as oral lichen planus (OLP) in the oral mucosa. Oral lichen planus most commonly occurs on the gums, tongue, or inside the cheek. Its manifest itself as white lace like or reticular patches or lines. Stress, anxieties or other related psychological factors play major role in the development or exacerbation of OLP. Increased inflammatory activity; one of the most observable factors occur due to alteration or changes that take place within the immune system brought on by stress. (1,2,3)

Research findings indicated that psychic stress can be considered as an initiating factor in the transformation of moderate reticular type of OLP into severe erosive

types. Chronic injury of the mucosa due to stress and hindrance in the healing process can make the disease challenging to manage. (10-12)

The relationship between emotional health and OLP is not restricted to pain and discomfort, as OLP may also influence the mental health of the patients. Managing both mental and physical health is necessary for proper treatment. Stress management tools such as relaxation therapy, mindfulness, and therapy may be used along with other therapies such as corticosteroid therapy and immunomodulator therapy. (1,2,3,10)

Such an approach not only aims at bettering symptoms but also works to improve the lives of patients living with OLP. The strong link between psychological stress and

inflammatory diseases such as OLP makes it imperative to adopt such an approach towards providing treatment to patients. (10,11,12)

Morsicatio Labiorum and Morsicatio

Buccarum: "Morsicatio" is a term designating the habitual act of mechanical trauma that the patient inflicts on the oral tissues with repetitive biting, sucking, or chewing. According to the site involved, it is termed morsicatio labiorum when it affects the lips, morsicatio buccarum when the involvement is the buccal mucosa, and morsicatio linguarum when it affects the tongue. Clinical presentation shows these lesions as white irregular thickened or shredded patches as the result of chronic

irritation due to the continuous nature of the trauma and delayed healing. (10,11)

Psychological stress and emotional instability are the main etiologic factors, with the majority being linked to unconscious coping mechanisms during periods of psychological distress. Besides that, characteristics of emotions may lead to the problem such as aggression, loneliness, identity conflicts, or jealousy that might make compulsive behaviours. Continuous psychological tension leads to the repetition of such behaviour, thus causing the beginning and the continuation of these lesions. (4,5,6)

Recent studies have shown a strong link between depression and morsicatio buccarum. The neurobehavioral mechanisms associated with depression

may cause an individual to develop this habit of biting, thus forming a vicious cycle of continuous deterioration of the tissues. Not only is the condition evident in its presentation in the mouth, but it is also an aspect of strong psychosomatic relationships between the emotions and the body. (9-12)

Effective management of the condition needs an inter-disciplinary approach. While the dental interventions of protective barriers and topical agents act as an effective means of physically alleviating the symptoms of the condition, it is necessary to work on the psychological aspects as well. Cognitive-behavioural therapies, management of stress, and psychological counselling have proven to be highly effective in lowering the possibilities of the condition or its intensity. Such approaches

in psychology underscore the complex relationship between mental health and dental conditions. (9-12)

Bruxism: Bruxism refers to the involuntary clenching or grinding of teeth, occurring during either sleep or wakefulness.

Symptoms in humans range from mild morning parafunction with little or no symptoms to serious damage to the masticatory system. Although being a multifactor disease, psychological factors contribute to the development and maintenance of bruxism. Various studies have further confirmed stress, anxiety, hyperactivity, behavioural disturbances, and maladjustment to change as triggering factors. Other pathogenic elements include emotional syndromes and learning disabilities contributing to the development of an increased psychological tension that is

manifested somatically by occlusal parafunctions. (9,10) TMDs, a collection of disorders that involves TMJ, muscles, and the adjacent structures, have been reported to be caused majorly by mental stress and depression.

In due time, habitual grinding and clenching of the teeth lay more stress on the TMJ and give rise to pain, muscles spasm, and dysfunction of the joint. The induced stress itself, on the other hand, increases these parafunctional activities through central nervous system hyperactivation, so a vicious cycle is formed that leads to further destruction of dental and oral tissues. (10-12)

Treatment protocol for bruxism needs to be versatile. Dental care methods such as occlusal splints assist in guarding against

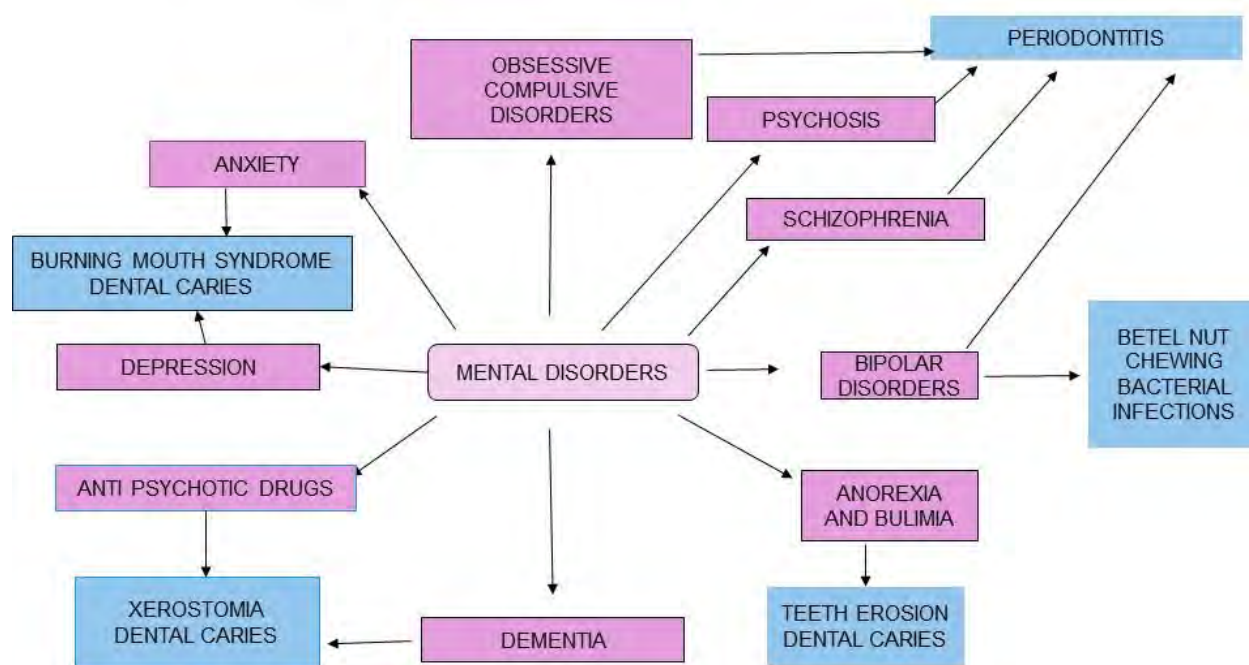
tooth damage and reducing TMJ stress. Nevertheless, it is critical to acknowledge psychological factors as contributing causes to help stabilize it. Stress management strategies, cognitive-behavioural therapies, and life management requirements like better sleep and stress-relieving activities may assist in this process. (11,12,13)

Phantom Tooth Pain (PTP): Phantom Tooth Pain (PTP), also known as atypical odontalgia, is a condition entailing a chronic condition of pain attributed to nerve dysfunction and resulting from oral dental pathology and/or surgical intervention sites where substantial pain is experienced in these areas despite there being no visible signs of any abnormalities or oral/dental pathology. PTP patients are also commonly

misdiagnosed with patients suffering from atypical facial pain because these people express similar complaints and manifestations. (13,14)

Pathophysiology for PTP is believed to occur because of abnormalities in the central mechanisms for pain processing. Chronic exposure to pain stimuli along with chronic stress is believed to cause abnormal neuroplastic changes in the central nervous system, especially in pathways involving pain modulation, thereby causing increased sensitivity towards pain. [Fig 2] The role of psychological stress is of paramount importance while speaking of this aspect. This gives rise to the emotional pain caused by pain stimuli. hence increasing the pain itself. this gives rise to the cycle of pain and stress. (11,12)

Figure 2: Impact of Mental Health Disorders and Related Factors on Oral health



This increased activity of hypothalamic pituitary adrenal axis due to stress and the resultant increase in stress hormone levels, such as cortisol, would thereby increase the pain. These studies thereby point towards the importance of a multidisciplinary

approach for the management of PTP. (1,2,3)

The treatment methods in the management of such conditions are the following: the use of pharmacological drugs such as tricyclic antidepressants, serotonin and

norepinephrine reuptake inhibitors, or anticonvulsants in the management of the patient's neuropathic pain. Moreover, psychological approaches of cognitive behavioural therapy and stress management would be a huge opportunity in managing the patients' psychosomatic aspect within the context of PTP. (3,4,5)

Myofascial Pain Dysfunction Syndrome

(MPDS): Myofascial Pain Dysfunction Syndrome has a very intimate relationship between the psychological factors and the oral conditions. MPDS is a chronic condition that involves the masticatory muscles and TMJ and can manifest itself in signs such as facial pain, tenderness and inability to move jaw. The most important of the psychological factors are stress, anxiety,

and depression associated with the development and progression of MPDS. These factors can result in muscle tension and parafunction such as bruxism, which further irritates the TMJ and masticatory muscles. (1,2,9,10,11)

The relationship between psychological mechanism and MPDS is based on the neuroendocrine system. Stress results in the activation of hypothalamic-pituitary adrenal axis and an increase in cortisol levels, the utilisation of this stress response can result in increased pain perception and muscle dysfunction. Psychological distress has also been suggested to result in the alteration of central pathways associated with pain perception, resulting in increased pain sensitivity. (9,10)

MPDS is also associated with several conditions of the mouth, including bruxism. Burning mouth syndrome, and conditions of the mucous membranes of the mouth that include recurrent aphthous stomatitis [RAS] and oral lichen planus [OLP]. These conditions are associated with psychological factors such as stress and mood instability that may trigger the inflammation and ulceration that occurs in the mouth. (10,11)

In managing MPDS an interdisciplinary approach is required. In addition to managing the psychological problems in MPDS through cognitive and behavioural techniques, stress management and relaxation techniques, oral therapies such as occlusal splints and physical therapy techniques can also help in managing MPDS. The importance of managing oral problems, along with the psychological

problems in MPDS, is thus emphasised. (1,2,3,4)

Relation between Physical, Mental and Dental Health

The current state of modern healthcare continues to perpetuate a chasm that results in the separation of psychiatry from general medicine. This separation generates problems when dealing with a host of disorders that both mentally and physically connect. This has resulted in patients suffering from these disorders presently being overlooked because their specific requirements cannot be placed squarely within treatment guidelines established through generalized information. This separation is seen in disorders where stress-related disorders result in somatic

symptoms, including those dealing with dental problems. (1-5)

Stress, as measured using instruments such as the Perceived Stress Scale (PSS), provides valuable information regarding personal emotional experiences. (1,2,3) However, due to stress having a single dimension, there is certainly room for improvement and has therefore driven researches to discover different methods to determine stress levels using different biomarkers such as heat shock proteins (HSPs), oxidative stress levels, and acute phase proteins (APPs). The methods above give information about stress at a more objective and tangible level and indicate stress as a bridge between mental and physical health issues. (1,2,10,11)

Where the relationship between the two disciplines is particularly evident is in the field of dental care. A meta-analysis conducted by Kisley, et al. (15) highlights the relationship between serious mental health and dental conditions, such as dental caries or complete tooth loss. These conditions arise from a variety of sources, including poor dental habits, the effects of medication on saliva levels in the mouth, and psychosocial factors that contribute to poor patients' reluctance to seek care. Dentists have the unique opportunity to spot signs of poor mental health in patients who would not, under ordinary circumstances, seek out a mental health practitioner. (4-6)

The challenges that arise from the need to solve these issues extend beyond the healthcare providers to include the families

of patients. The families play a crucial; role in motivating the patients to maintain good oral and genera; healthcare. The unconcerned behaviour and fear of treatment of patients with mental disorders create a significant shift in the role of the families. They can serve as a link between the healthcare providers and patients. (4,5,6)

However, the families themselves also experience a lot of stress in taking care of their loved ones who are suffering from illnesses. This, in turn, could weaken their capacity to offer long term support which could be a vicious cycle that could make the lives of both patients and families unbearable. Family dynamics, on the other hand, must also be taken into consideration by the healthcare providers in their holistic plan of care. Counselling and training can

help the families and caregivers overcome these challenges and make sure that their support results in an improvement in the health condition. (1,2,10,11,12,13)

It is necessary that a collaborative approach be adopted for the treatment of such highly interlinked issues. Dentists and mental health practitioners should work together and adopt a common treatment strategy to tackle this problem. Another very important aspect would be to communicate with patients and their families and ensure that their views are taken into account and their demands are also met. Family- based strategies such as involving them in oral health teaching and financial planning, may also help eliminate obstacles to treatment. (10,11)

Management of Psychosomatic Disorders of the Oral cavity

Patients with severe psychiatric disorders, such as schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorders, have long been recognised to be highly vulnerable to poor oral health. Vulnerability to poor oral health has been identified by a wide range of factors such as psychological behavioural as well as pharmacologic considerations. These patients face a wide range of challenges in ensuring that they follow good oral hygiene habits in their daily lives, such as psychological considerations. These patients face wide range of challenges in ensuring that they follow good oral health to their overall wellbeing, as well as dental fear. Apart from these challenges, the side effects of psychotropic medications, such as the development of dry mouth symptoms

due to xerostomia, make them prone to conditions such as carious lesions and periodontal diseases. (11-14)

The link between oral health and mental health makes a unique niche for dentists to become an essential part of the diagnostic and care process. Oral problems such as grinding of teeth (bruxism), ulcers or unusual pain can often be a symptom of mental discomfort or mental illness. The dentist has a unique opportunity to diagnose such cases, often because the patients reluctant to approach mental health professionals. (10-14)

Various approaches are being employed and have proved highly effective in creating effective ways to manage oral issues related to such groups of people. These are:

1. Preventive Interventions: Routine dental visits, individualised oral hygiene instruction, and use of fluoride applications or rinses to prevent caries.

2. Dry Mouth: Distribution of saliva substitutes, fluid consumptions, and sugar-free chewing gum to help manage dryness of mouth.

3. Behavioural Therapies: Techniques such as desensitization for reducing dental anxiety and motivational interviewing for improving compliance with oral care practices.

4. Restorative and Specialized Care: Provides services to patients through dental fillings, extraction, periodontal procedures, and prosthetic care in relation to their restoration.

It is essential to note that equal weightage should be given to the support that can be provided by caregivers and the family. They play a very important role in ensuring that patients adhere to good practices of oral hygiene and also that they follow through with their appointments regarding dentistry and mental health care, thus addressing any issues they may be facing. (16,17,18,19)

Giving emphasis to oral health requirements of patients suffering from severe cases of mental illness has implications in enhancing their quality of life, as it emphasises the importance of physical health being a part of mental health services. (19,20)

Conclusion

In light of above, it is clear that the problem of integration in mental and physical

healthcare needs systemic changes, which are working together and focusing on patients and family centred care. It is only by recognising and addressing these issues that is possible to ensure that patients are diagnosed and managed appropriately.

REFERENCES

1. Tripathi RM, Seth P, Awasthi P. Psychosomatic disorders affecting the oral cavity: a review article. *Pharma Innovation*. 2018, 7:327-32.

2. Kaur D, Behl AB, Isher PP. Oral manifestations of stress-related disorders in the general population of Ludhiana. *J. Indian Acad. Oral Med. Radiol*. 2016; 28:262-9. DOI: 10.4103/0972-1363.195671

3. Joury E, Kisely S, Watt RG, Ahmed N, Morris AJ, Fortune F, Bhui K. Mental disorders and oral diseases: future research directions. *J Dent Res*.

2023; 102:5-12. doi:

10.1177/00220345221120510. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36081351.

4. Kumar NN, Panchaksharappa MG, Annigeri RG. Psychosomatic disorders: An overview for oral physician. *J. Indian Acad. Oral Med. Radiol*. 2016; 28:24-9. DOI: 10.4103/0972-1363.189979

5. Bandyopadhyay Prasanta S, Forster Malcolm R, Oxford E, Barkow Jerome H, Leda C, John T, William B, Richardson Robert C, Beck Aaron T, John RA, et.al *Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5*, Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2013.

6. Rezazadeh F, Farahmand F, Hosseinpour H, Shahriarirad R, Sabet Eghlidi A. The association between emotional stress, sleep disturbance, depression, and burning mouth syndrome. *BioMed Research International*. 2021; 2021:5555316. doi: 10.1155/2021/5555316. PMID: 33791363; PMCID: PMC7984884.

7. Kumuda R, Suchetha K, Babu S, Shetty U, Harshini U. Estimation of salivary cortisol level in post-menopausal women with psychosomatic disorders. *Afr Health Sci.* 2018; 18:244-52. doi: 10.4314/ahs.v18i2.7. PMID: 30602949; PMCID: PMC6306962.
8. Dangore-Khasbage S, Khairkar PH, Degwekar SS, Bhowate RR, Bhake AS, Singh A, Lohe VK. Prevalence of oral mucosal disorders in institutionalized and non-institutionalized psychiatric patients: a study from AVBR Hospital in central India. *J Oral Sci.* 2012; 54:85-91. doi: 10.2334/josnusd.54.85. PMID: 22466891.
9. Kandagal VS, Shenai P, Chatra L, Ronad YA, Kumar M. Effect of stress on oral mucosa. *Biol Biomed Rep* 2012; 1:13 6.
10. Uma Maheshwari TN, Gnanasundaram N. Stress related oral diseases A research study. *Int J Phar Bio Sci* 2010; 1:1 10.
11. Bhushan K, Sandhu PK, Sandhu S. Psychological stress related oral health problems Dental perspective. *Int J Res Dent* 2014; 4:43 7
12. Nagabhushan D, Rao BB, Mamatha GP, Annigeri R, Raviraj J. Stress related oral disorders A review. *J Indian Acad Oral Med Radiol* 2004; 16:197 200.
13. Sanadi RM, Vandana KL. Stress and its implication in periodontics A review. *J Indian Acad Oral Med Radiol* 2005; 17:8 10
14. Makino M, Masaki C, Tomoeda K, Kharouf E, Nakamoto T, Hosokawa R. The relationship between sleep, bruxism behaviour and salivary stress biomarker level. *Int J Prosthodont* 2009; 22:43 8. PMID: 19260426.
15. Kisely S, Baghaie H, Lalloo R, Siskind D, Johnson NW. A systematic review and meta-analysis of the association between poor oral health and severe mental illness. *Psychosom Med.* 2015; 77:83-92. doi: 10.1097/PSY.000000000000135. PMID: 25526527.

16. Moore DA, Nunns M, Shaw L, Rogers M, Walker E, et.al. Interventions to improve the mental health of children and young people with long-term physical conditions: linked evidence syntheses. *Health Technol Assess.* 2019; 23:1-164. doi: 10.3310/hta23220. PMID: 31122334; PMCID: PMC6556821.

17. Z K, Siluvai S, Kanakavelan K, Agnes L, Kp I, G K. Mental and Oral Health: A Dual Frontier in Healthcare Integration and Prevention. *Cureus.* 2024 23;16: e76264. doi: 10.7759/cureus.76264. PMID: 39845207; PMCID: PMC11753583.

18. Tiwari T, Kelly A, Randall CL, Tranby E, Franstve-Hawley J. Association between mental health and oral health status and care utilization. *Front Oral Health.* 2021; 2:732882. doi: 10.3389/froh.2021.732882. PMID: 35199101; PMCID: PMC8859414.

19. Afroz T, Beyene J, Zaheer K, Alameddine M, Nabi MH, Hawlader MDH, Hossain A. Oral health care challenges in individuals with severe

mental illness: a qualitative meta-synthesis.

Front Oral Health. 2025;12; 6:1655450. doi: 10.3389/froh.2025.1655450. PMID: 41019451; PMCID: PMC12464039.

20. Slack-Smith L, Hearn L, Scrine C, Durey A. Barriers and enablers for oral health care for people affected by mental health disorders. *Aust Dent J.* 2017; 62:6–13. doi: 10.1111/adj.12429. Epub 2017 Feb 1. PMID: 27164018.

**DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO POR MÉTODO CROMATOGRÁFICO DE LA
ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE
DE ARCE EN CUBA: 2023-2025**

Jessica Laura Páez Campos ¹ , Gretel Riverón Forment ² ,
Tatiana Acosta Sánchez ³ , Gretell Huertas Pérez ⁴ , Laritza Martínez Rey ⁵ ,
Víctor Jesús Tamayo Chang ⁶ , Dulce María Charón Savón ⁷ ,
Lilia Caridad Marín Padrón ⁸ , Ivette Camayd Viera ⁹ 

1. Lic. en Bioquímica y Biología Molecular. Laboratorio de Genética Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica.
2. Lic. en Bioquímica. MsC. Bioquímica Clínica. Investigador Auxiliar y Profesor Auxiliar. Laboratorio de Genética Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica.
3. Lic. en Bioquímica. Dra. C. Ciencias de la Salud. Profesora Titular e Investigador Auxiliar. Laboratorio de Genética Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica.
4. Médico Especialista 1er Grado Genética Clínica. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana". La Habana, Cuba.
5. Médico Especialista 2do Grado Genética Clínica. Profesora Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.
6. Médico Especialista 2do Grado Genética Clínica. Dr. C. Ciencias de la Salud. Profesor Auxiliar. Hospital Pediátrico Universitario Provincial de Holguín.
7. Lic. en Tecnología de la Salud. Perfil Laboratorio Clínico. Laboratorio de Genética Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica.
8. Lic. en Tecnología de la Salud. Perfil Laboratorio Clínico. MsC. Laboratorio Clínico. Laboratorio de Genética Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica.

9. Lic. en Bioquímica. MsC. Bioinformática. Investigador Auxiliar y Profesor Asistente. Laboratorio de Genética Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica.

EMAIL: griveron352@gmail.com

CORRESPONDENCIA: MsC. Gretel Riverón Forment. Licenciada en Bioquímica, MsC. Bioquímica. Investigador y Profesor Auxiliar. Laboratorio de Genética Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica. ICBP Victoria de Girón. Universidad Médica de la Habana. Ave 31 No. 3102 esq. 146. Cubanacán, Playa. La Habana.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce es un trastorno hereditario, causado por deficiencias en el complejo deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada, lo que provoca acumulación de valina, isoleucina y leucina en el organismo, generando daño neurológico severo. En Cuba el diagnóstico se ha basado en hallazgos clínicos y en la detección en orina de los α -hidroxiácidos y α -cetoácidos correspondientes, sin la cuantificación de los aminoácidos ramificados a nivel sistémico. **Objetivo:** Analizar los resultados obtenidos a partir del año 2023 en el diagnóstico de esta enfermedad en el país, a partir de la implementación de este método cromatográfico para la cuantificación de los niveles séricos de los aminoácidos ramificados. **Métodos:** Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, prospectivo de serie de casos en el laboratorio de Genética Bioquímica del Centro Nacional de Genética Médica (2023-2025). Se desarrolló un método isocrático de cromatografía líquida de alta resolución con derivatización precolumna (o-ftaldehído) y detección fluorescente para la cuantificación de los

aminoácidos de interés para el diagnóstico de la enfermedad. Fueron analizadas cuatro muestras de suero de pacientes con sospecha clínica de la enfermedad. **Resultados:** El método permitió una separación eficiente de los aminoácidos ramificados logrando cuantificaciones precisas. En los pacientes estudiados existieron alteraciones en los niveles de los aminoácidos ramificados y en la relación de Fischer, coincidente con lo descrito en la literatura. Los perfiles bioquímicos obtenidos permitieron proponer la posible variante de la enfermedad en las muestras analizadas. **Conclusiones:** La Cromatografía Líquida de Alta Resolución demostró ser metodología de alto impacto clínico, con potencial para integrarse a protocolos de diagnóstico neonatal y al seguimiento terapéutico de los pacientes con la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce en el país.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; EOOJA, Perfil de aminoácidos; HPLC-RP; Diagnóstico Bioquímico.

BIOCHEMICAL DIAGNOSIS BY CHROMATOGRAPHIC METHOD OF MAPLE SYRUP URINE DISEASE IN CUBA: 2023-2025

ABSTRACT

Introduction: Maple syrup urine disease is a hereditary disorder caused by deficiencies in the branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex, which leads to the accumulation of valine, isoleucine, and leucine in the body, generating severe neurological damage. In Cuba, the diagnosis is based on clinical findings and the detection of the corresponding α -hydroxy acids and α -keto acids in urine without quantification of the branched-chain amino acids in biological fluids. **Objective:** Implementation of a chromatographic method for the diagnosis of maple syrup urine disease in Cuba. **Methods:** An observational, descriptive, prospective case series study was conducted in the Biochemical Genetics Laboratory of the National Center for Medical Genetics (2023-2025). An isocratic high-performance liquid chromatography method with precolumn derivatization using o-phthaldehyde and fluorescent detection was developed. Four serum samples from patients with clinically suspected disease were analyzed. **Results:** The method allowed efficient separation of branched-chain amino acids, achieving precise quantifications. The patients studied showed alterations in branched-chain amino acid levels and Fisher ratio, consistent with those described in the literature. The biochemical profiles obtained suggested the presence of some variants of disease in the analyzed samples. **Conclusions:** High-performance liquid chromatography has proven to be a high-impact clinical methodology, with the potential to be integrated into neonatal diagnostic protocols.

KEYWORDS: Maple Syrup Urine Disease; MSUD; amino acid profiles; HPLC-RP; Biochemical Diagnostic.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA) es un trastorno en el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, específicamente aparece por un déficit en la actividad complejo deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKDH), implicado en la segunda reacción del catabolismo de los aminoácidos ramificados (AAR): valina, isoleucina y leucina. (1, 2)

La EOOJA se produce por mutaciones patogénicas en los genes que codifican para cada una de las subunidades la BCKDH, estas presentan un modo de herencia autosómico recesivo. Clínicamente se

describen cinco variantes de la enfermedad: clásica, intermedia, intermitente, sensible a tiamina y deficiencia de subunidad E3. La variante clásica inicia en el período neonatal con niveles muy elevados tanto de los aminoácidos ramificados como de sus α -cetoácidos correspondientes y suele provocar crisis metabólicas graves y muerte temprana. (3, 4)

La forma intermedia aparece en edades variables, con retraso en el desarrollo psicomotor, convulsiones y episodios de descompensación; mientras que la intermitente se manifiesta en episodios agudos desencadenados por infecciones, ayuno o cambios dietéticos, los pacientes se

encuentran asintomáticos fuera de crisis. La forma sensible a tiamina y la deficiencia de la subunidad E3 son menos frecuentes, en el caso de la primera no se presenta enfermedad neonatal aguda, la suplementación con tiamina permite controlar los síntomas; la segunda es la forma más severa de la enfermedad ya compromete otros complejos deshidrogenasas dependientes de E3, esenciales en el metabolismo celular. (4)

En varios países ya se ha introducido la EOOJA dentro de los programas de pesquisa neonatal. En Cuba el diagnóstico de esta entidad se ha basado históricamente en los hallazgos clínicos (olor dulce en la orina y el cerumen, letargo, acidosis metabólica, hipotonía, vómitos, convulsiones y retraso en el neurodesarrollo), complementado con la detección cualitativa de los α -

hidroxiácidos y los α -cetoácidos correspondientes en orina mediante cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas (CG-EM).(5) Sin embargo, esta estrategia presenta una limitación crucial, no se dispone de un método que permita la cuantificación de los aminoácidos ramificados séricos. La determinación de estos aminoácidos es indispensable para realizar un diagnóstico bioquímico robusto y un monitoreo metabólico preciso, especialmente en las variantes menos severas o intermitentes.

En este contexto el Centro Nacional de Genética Médica ha trabajado en la introducción de un método para el análisis de los niveles séricos de los AAR mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). De ahí que, el objetivo del presente trabajo sea analizar los resultados

obtenidos a partir del año 2023 en el diagnóstico de la EOOJA en el país, a partir de la implementación de este método cromatográfico para la cuantificación de los niveles séricos de los aminoácidos ramificados.

Metodología

La presente investigación se desarrolló durante el período comprendido entre enero 2023 a diciembre 2024. Se trata de un estudio observacional, descriptivo, prospectivo de serie de casos.

Selección de la muestra

La muestra en estudio fue seleccionada a partir de los 203 participantes en un proyecto de investigación aprobado por el Comité de Ética del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), llevado a cabo por el Laboratorio de Genética Bioquímica en el período comprendido entre los años

2023 y 2025. Del total de casos estudiados, solo 4 de ellos tenían indicación del estudio por la sospecha clínica de EOOJA.

Reactivos

Todos los reactivos empleados estaban aptos para el uso: acetato de sodio 99% (BDH), ácido Bórico (Panreac), hidróxido de sodio (Sigma-Aldrich), o-ftalaldehído (OPA) (Sigma-Aldrich), ácido 3-mercaptopropiónico (3-MPA) (Alfa Aesar), metanol grado HPLC (Titolchimica), L-aminoácidos (Leu, Val, Ile, Orn) (Sigma-Aldrich), ácido acético (Sigma-Aldrich).

Los reactivos y soluciones de trabajo empleadas fueron preparadas según la técnica descrita por Babu et al., 2002. (6) Para la preparación del buffer acetato 0,05 M pH=6,5 se pesaron 4,101 g de acetato de sodio para 1 L de H₂O y la misma se ajusta

añadiendo a esta solución ácido acético glacial. El buffer borato 0,5 M se preparó a partir de una solución de ácido bórico (15,45 g en 500 mL de H₂O), la que se ajustó a pH=10,5 añadiendo una solución de hidróxido de sodio 0.5 M (10,0 g /500 mL). El reactivo derivatizante se preparó pesando 0,020 g de OPA, al que se le añadieron 1800 µL de metanol, 200 µL de buffer borato 0,5 M y 10 µL de 3-MPA.

Muestras biológicas

Las muestras de suero fueron remitidas desde los servicios de Genética Clínica de hospitales y centros provinciales que conforman la Red Nacional de Genética Médica del país ante la hipótesis diagnóstica de la EOOJA, en uno de los casos se colectó suero en dos momentos

(en crisis e intercrisis), dada la sospecha por el especialista de la variante intermitente de la EOOJA.

Los sueros fueron trasladados al laboratorio en condiciones de conservación adecuadas para su posterior procesamiento.

Pre-tratamiento y derivatización de las muestras

Todas las muestras fueron desproteinizadas con acetonitrilo, en relación 2:1 (v:v), se almacenaron a -20 °C hasta la determinación de los niveles de aminoácidos. Previo al ensayo las muestras son centrifugadas a 10000 r.p.m. durante 15 minutos. Posteriormente, se extraen 100 µL del sobrenadante. En los tubos de inyección de HPLC son añadidos 10 µL de acetonitrilo (blanco reactivo), soluciones estándares de aminoácidos o muestra

desproteínizada, a lo que se adicionan 500 μ L de metanol, 200 μ L de buffer borato 0,5 M y 100 μ L de reactivo derivatizante para ser analizados.

Condiciones cromatográficas

El análisis de las muestras se realizó en un equipo de HPLC (Shimadzu) compuesto por: una bomba cuaternaria LC-20AT, un autoinyector SIL-20A, detector de fluorescencia RF-10AXL y un horno CTO-20AC. El método cromatográfico empleado fue descrito por Liu, 2006. (7) El mismo consistió en un método isocrático en fase inversa con derivatización precolumna, empleando OPA, al que se le introdujeron cambios en la composición de la fase móvil y el método de elución para la determinación de las concentraciones séricas de los aminoácidos: leucina (Leu),

isoleucina (Ile), valina (Val) y Ornitina (Orn).

La separación cromatográfica se llevó a cabo en una columna Lichrosorb RP-18 (Supelco) de 250 mm de longitud y 5 μ m de tamaño de partícula. Para separar estos aminoácidos se utilizó como fase móvil una solución de Buffer Acetato 0,05 M y Metanol en una proporción 60:40 (v/v), respectivamente. El flujo de la fase móvil fue 1 ml/min. La temperatura de la columna se controló a 40°C y el volumen de inyección fue de 20 μ L. La detección se realizó a una longitud de onda de excitación 330 nm y de emisión de 440 nm. La adquisición y procesamiento de las señales cromatográficas se realizó con el programa *LCSolution ver. 1.25 SP 3, 2011*.

Adicionalmente se determinaron las concentraciones séricas de tirosina y fenilalanina mediante un método

cromatográfico descrito previamente por el grupo de trabajo del Laboratorio. (8)

aromáticos (fenilalanina y tirosina). Según la siguiente fórmula:

Análisis de los resultados

La cuantificación de los aminoácidos se realizó mediante el método del patrón externo empleando curvas de calibración a partir de soluciones estándar de los aminoácidos correspondientes en el rango de 50 a 1500 $\mu\text{mol/L}$. Las concentraciones se expresaron en $\mu\text{mol/L}$ y se compararon con los valores de referencia internacionales reportados en la literatura para métodos de HPLC-RP similares al empleado en la presente investigación. (9) También se calculó la relación de Fischer dada por la sumatoria de los niveles de los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina) dividida por la sumatoria de los niveles séricos de los aminoácidos

$$\text{Relación Fisher} = \frac{(\text{Leu} + \text{Ile} + \text{Val})}{(\text{Tyr} + \text{Phe})}$$

Aspectos éticos

El proyecto de investigación de los cuales se derivan los resultados presentados fue revisado y aprobado por los órganos científicos del CNGM. En todo momento el proyecto se rigió por los principios éticos para la investigación médica con seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki. (10)

Resultados

El método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución implementado para el

diagnóstico bioquímico de la enfermedad EOOJA permitió la cuantificación precisa de aminoácidos ramificados (AAR) y la ornitina en las muestras de suero procesadas. En la figura 1 se ilustran los cromatogramas obtenidos mediante el método por HPLC-RP implementado en el Laboratorio del CNGM. El método introducido presentó tiempos de retención claramente definidos para los AAR y la ornitina, los cuales mostraron picos cromatográficos bien resueltos sin

interferencias compuestos endógenos (Figura 1A). Como se puede evidenciar, en los cromatogramas obtenidos para los pacientes (Figura 1 B al D), se obtienen picos anchos y asimétricos, así como fenómenos de sobresaturación del detector en las muestras de los pacientes, lo que es indicativo de la presencia de elevadas concentraciones de estos aminoácidos en las muestras analizadas.

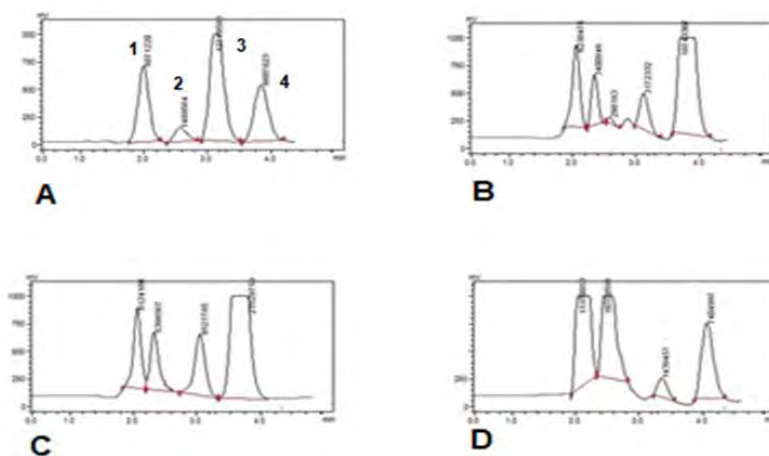


Figura 1. A: Cromatograma con estándares de los aminoácidos ramificados y ornitina. (1: Val; 2: Orn; 3: Ile; 4: Leu). **B al D:** Cromatogramas de los pacientes P1, P3 y P64, respectivamente. Todos fueron obtenidos por el método de HPLC-RP implementado en el Laboratorio.

En la tabla 1 se resumen las concentraciones séricas de leucina, isoleucina, valina y la relación de Fischer obtenidas en las muestras de los cuatro pacientes con sospecha clínica de EOOJA. Estos hallazgos analíticos permitieron proponer como posible diagnóstico la presencia de EOOJA en las muestras analizadas. Así mismo, teniendo en cuenta

el perfil bioquímico obtenido se propuso una posible clasificación del subtipo que pudieran presentar los pacientes identificados.

Tabla 1. Concentraciones séricas de aminoácidos ramificados en los pacientes con sospecha de EOOJA y valores de referencia internacionales.

Aminoácido	Valor de referencia internacional ($\mu\text{mol/L}$)	Muestras de los pacientes codificadas			
		P1	P3	P64	P108
Leucina (Leu)	60-230	1657,4*	1025,7*	448,3*	441,7*
Valina (Val)	140 – 350	372,6*	274,4	661,9*	269,0
Isoleucina (Ile)	30-130	331,1*	173,7*	78,8	116,5
Relación de Fischer	0,7-3,3	9,2*	3,8*	0,8	3,6*
Aminoácido	Valor de referencia internacional ($\mu\text{mol/L}$)	Muestras de los pacientes codificadas			
		P1	P3	P64	P108
Leucina (Leu)	60-230	1657,4*	1025,7*	448,3*	441,7*
Valina (Val)	140 – 350	372,6*	274,4	661,9*	269,0
Isoleucina (Ile)	30-130	331,1*	173,7*	78,8	116,5
Relación de Fischer	0,7-3,3	9,2*	3,8*	0,8	3,6*
Aminoácido	Valor de referencia internacional ($\mu\text{mol/L}$)	Muestras de los pacientes codificadas			
		P1	P3	P64	P108
Leucina (Leu)	60-230	1657,4*	1025,7*	448,3*	441,7*
Valina (Val)	140 – 350	372,6*	274,4	661,9*	269,0
Isoleucina (Ile)	30-130	331,1*	173,7*	78,8	116,5

Relación de Fischer	0,7-3,3	9,2*	3,8*	0,8	3,6*
----------------------------	---------	------	------	-----	------

Leyenda: *Valores elevados

Fuente: Elaboración propia

Se resalta que los resultados del paciente P1 mostraron una elevación marcada de los tres aminoácidos ramificados, superando ampliamente los valores de referencia establecidos, con una relación de Fischer de 9,2, indicativa de un desbalance metabólico severo. Este perfil bioquímico pudiera corresponderse con la presencia de la forma clásica de la EOOJA en este caso, atendiendo además que la enfermedad tuvo un debut neonatal con un desenlace fatal.

Por otra parte, como se refleja en la Tabla 2, el paciente P3, muestra un aumento significativo de las concentraciones séricas

de los AAR, así como alteraciones en la relación de Fischer, en el momento de la crisis, pero posterior a la implementación de una dieta restringida en proteínas, se observó un descenso significativo de las concentraciones séricas de estos aminoácidos y normalización de la relación de Fischer, por lo que se pudiera plantear como posible diagnóstico la presencia de la variante intermitente de la enfermedad, además de que el momento de la presentación de la crisis no fue neonatal según se refiere la indicación enviada al laboratorio.

Tabla 2. Niveles séricos de aminoácidos ($\mu\text{mol/L}$) en la muestra del paciente P3 y relación de Fischer en el momento de la crisis y posterior a las correcciones dietéticas.

Aminoácidos	P3 (muestra en crisis)	P3 (muestra luego de tratamiento)
Leucina (Leu)	1025,7	31,1
Valina (Val)	274,4	76,9
Isoleucina (Ile)	173,7	55,1
Relación de Fischer	3,8	1,9

Fuente: Elaboración propia

Los pacientes P64 y P108 presentaron perfiles bioquímicos más compatibles con la forma intermedia de la enfermedad con elevaciones moderadas de leucina y valina. La relación de Fischer se encontraba elevada en uno de los casos (P108), pero sin alcanzar los niveles observados en el caso clásico. En ambos casos el debut fue neonatal.

Discusión

La cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (HPLC-RP) se ha consolidado como una herramienta analítica de alta precisión y especificidad para la cuantificación de los aminoácidos de cadena ramificada en pacientes con EOOJA.

En el contexto cubano, esta primera experiencia de implementación de la

metodología permitió identificar perfiles bioquímicos característicos de algunas de las variantes clínicas de la enfermedad, demostrando su aplicabilidad tanto para el diagnóstico como para el monitoreo terapéutico. Desde el punto de vista metodológico, la elección del OPA como agente derivatizante resultó ser altamente eficiente para la detección fluorométrica de aminoácidos en suero, lo que permitió obtener de cromatogramas con excelente resolución y sensibilidad. Este aspecto es fundamental para la aplicación rutinaria en laboratorios clínicos, especialmente en contextos donde tecnologías como la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) no están disponibles. (11)

En relación con los valores de los AAR encontrados en las muestras analizadas estas son compatibles con la alteración del

metabolismo de estos aminoácidos, lo que sugiere la presencia de la EOOJA. En este sentido las concentraciones séricas de leucina superiores a 1500 $\mu\text{mol/L}$, es característico de la forma clásica de esta enfermedad según lo descrito en la literatura. (12,13) Estos niveles de leucina se consideran neurotóxicos y responsables de las manifestaciones clínicas severas descritas para esta variante, como la encefalopatía progresiva, la acidosis metabólica y el coma. (12,13) Este perfil bioquímico es típico en individuos con deficiencia casi total de la actividad del complejo deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKDH), lo cual justifica la sintomatología de inicio neonatal, como resultó en el caso identificado en el presente estudio.

Por otra parte, los pacientes con las formas intermedias pueden presentar niveles de AAR elevados ($>400 \mu\text{mol/L}$), los que resultan inferiores a los observados en la variante clásica, lo cual es congruente con una actividad residual parcial del complejo enzimático BCKDH, lo que podría estar evidenciado en dos de las muestras analizadas. Esta correlación entre la actividad enzimática y la severidad bioquímica ha sido ampliamente descrita en cohortes recientes, donde se reporta que pacientes con actividad enzimática entre el 3% y el 30% suelen presentar un fenotipo intermedio, caracterizado por episodios de descompensación metabólica ante estrés catabólico, pero con mejor pronóstico neurológico. (14,15)

Los casos con la variante intermitente presentan en fase de crisis valores AAR

elevados de manera similar a los casos con las variantes clásicas. Strauss y colaboradores, señalan que las formas intermitentes pueden alcanzar concentraciones propias de las variantes clásicas en situaciones de catabolismo acelerado. (16) Este pudiera ser el contexto de presentación del caso analizado en el presente estudio, con la posible forma de presentación intermitente de esta enfermedad. Lo más relevante fue el comportamiento bioquímico de este paciente tras la instauración de restricción proteica estricta, donde presentó valores de AAR dentro del rango de referencia y una relación de Fischer próxima a la de pacientes sanos. Esto respalda la eficacia de la intervención dietética como estrategia terapéutica primaria en las formas menos severas de EOOJA, como se ha evidenciado

en estudios longitudinales donde la adherencia a la dieta hipoproteica reduce significativamente las crisis metabólicas y mejora la calidad de vida. (17)

Un aspecto a resaltar es la introducción en el algoritmo de diagnóstico bioquímico, el calculo de la Relación de Fischer como un segundo criterio, parámetro que se podría emplear además como un marcador indirecto del estado neurotóxico en los pacientes con sospecha clínica de la presencia de la EOOJA. En este sentido se describe que la acumulación masiva de AAR desplaza competitivamente a otros aminoácidos neutros y aromáticos en los sistemas de transporte a través de la barrera hematoencefálica, alterando la síntesis de neurotransmisores y exacerbando la encefalopatía. (18) El aumento de esta relación en los pacientes

con EOOJA confirma su utilidad como biomarcador de gravedad metabólica, en concordancia con estudios metabólicos recientes que la proponen como indicador pronóstico. (16, 19)

Cabe destacar que, aunque la espectrometría de masas ofrece una mayor sensibilidad, el uso de HPLC-RP continúa siendo la técnica de elección en numerosos centros de referencia debido a su menor costo operativo, menor complejidad técnica y su capacidad para realizar un análisis detallado de perfiles de aminoácidos sin requerir equipamiento de alta gama. La implementación de este método en el contexto del diagnóstico neonatal precoz en Cuba podría impactar significativamente en la identificación temprana de esta enfermedad así como disminuir la morbilidad asociada a la EOOJA,

permitiendo llevar a cabo un abordaje terapéutico temprano y dirigido.

En conclusión, los hallazgos de este estudio reafirman la importancia de la utilización de la cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa como herramienta diagnóstica y de seguimiento clínico en pacientes con sospecha clínica de EOOJA. Lo que la posicionan como una metodología de alto impacto clínico, con un potencial para integrarse a protocolos de diagnóstico neonatal ampliado y de vigilancia terapéutica en el país. A pesar de la robustez del método, se reconoce la limitación del pequeño tamaño muestral analizado. Futuros estudios deberán ampliar el número de casos para consolidar la utilidad de esta metodología y validar su integración en el programa de pesquisa neonatal.

REFERENCIAS

1. Wasim M, Awan FR, Khan HN, Tawab A, Iqbal M, Ayesha H. Aminoacidopathies: Prevalence, etiology, screening, and treatment options. *Biochemical Genetics*, 2018; 56(1):7–21. <https://doi.org/10.1007/s10528-017-9825-6>
2. Khalifa OA, Imtiaz F, Ramzan K, Zaki O, Gamal R, Elbaik L. Genotype-phenotype correlation of 33 patients with maple syrup urine disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2020;182(11):2486–2500.
3. Amaral AU, Wajner M. Pathophysiology of maple syrup urine disease: Focus on the neurotoxic role of the accumulated branched-chain amino acids and branched-chain α -keto acids. *Neurochemistry International* 2022;157:105360. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2022.105360>
4. Álvarez A, Bermejo S, Stapper S. Reporte de caso y revisión de literatura: Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce. *Revista*

Pediatría 2020;53(1):30.

<https://doi.org/10.14295/rp.v53i1.158>

5. Camayd I, Martínez L, Pacheco B, Concepción A. Diagnóstico de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce en Cuba en el período 2013-2022. En Convención Internacional de Salud 2022 [Congreso]. La Habana, Cuba. <https://convencionsalud.sld.cu/index.php/convencionsalud22/2022/paper/download/2617/1357>

6. Liu, H. Measurement of blood plasma amino acids in ultrafiltrates by high-performance liquid chromatography with automatic precolumn o-phthaldialdehyde derivatization. En H. Cooper (Ed.) Amino Acid Analysis Protocols 2000:pp.123–140. Humana Press. Disponible en: <https://www.fbise.edu.pk/LIBRARY/3455.pdf>

7. Babu SS, Shareef M, Shetty APK, Shetty KT. HPLC method for amino acids profile in biological fluids and inborn metabolic disorders of aminoacidopathies. Indian Journal of Clinical Biochemistry 2002;17(1):7–26. <https://doi.org/10.1007/BF02867967>

8. Contreras J, Alonso E, Fuentes, LE. HPLC for confirmatory diagnosis and biochemical monitoring of Cuban patients with hyperphenylalaninemias. MEDICC Review 2015;17(1):23–8.

9. Imanzadeh F, Emadi B, Rohani P, Hosseini A, Khatami K, Dara N. Assessment of serum amino acid chromatography in children with inflammatory bowel diseases. Iranian Journal of Pediatrics 2019;7(1):8853–60. <https://doi.org/10.22038/ijp.2018.33721.2981>

10. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human participants 2013. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>

11. Marino MA, Raggi MA, Bugamelli F. High-performance liquid chromatography in the clinical laboratory: Role in the analysis of amino acids. Clin Chim Acta 2018;484, 82–92. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.018>

12. Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). En D. Valle, S. Antonarakis, A. Ballabio, et al. (Eds.), The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 2020. McGraw-Hill.

13. van Karnebeek CDM. Metabolic evaluation of encephalopathy: What does HPLC offer today? Molecular Genetics and Metabolism 2019;128(4), 329–337.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.10.003>

14. Qu W, Zhang Y, Bai Y, Li Y, Wang Z. Clinical and biochemical heterogeneity in maple syrup urine disease: A review. Journal of Clinical Laboratory Analysis 2019;33(1), e22616.
<https://doi.org/10.1002/jcla.22616>

15. Zhou Y, Li H, Wang J. Advances in dietary intervention and gene therapy for branched-chain amino acid metabolism disorders. Frontiers in Nutrition 2023;10, 1163421.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1163421>

16. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG, Brigatti KW,

Williams KB, Robinson DL, Hendrickson C, Beiler K, Taylor CM, Haas-Givler B, Chopko S, Hailey J, Muelly ER, Shellmer DA, Radcliff Z, Rodrigues A, Loeven K, Heaps AD, Mazariegos GV, Morton DH. Branched-chain a-ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes.

Molecular Genetics and Metabolism 2020;129(3), 193–206.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.01.006>

17. Saad SM, Fahim MA, Yassin AS. Nutritional management in MSUD: New perspectives and challenges. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2020: 24, 100627.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100627>

18. Tsunekawa K, Matsumoto R, Ushiki K, Martha L, Shoho Y, Yanagawa Y, Ishigaki H, Yoshida A, Araki O, Nakajima K, Kimura T, Murakami M. Significance of serum branched-chain amino acid to tyrosine ratio measurement in athletes with high skeletal muscle mass. BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation 2021;13(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13102-020-00229-1>

19. Reinecke CJ, Smuts I, Louw R. Amino acid disorders: Diagnosis and monitoring using advanced analytical techniques. *Bioanalysis* 2022;14(2):125–36.
<https://doi.org/10.4155/bio-2021-0204>

20. Abdenur JE, Chamoles NA, Schenone AB. Diagnosis of maple syrup urine disease by newborn screening: A biochemical and molecular overview. *Clinical Biochemistry* 2016;49(18):1269-77. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.06.007>.

ARMONIZACIÓN INTEGRAL DEL TERCIO INFERIOR: PROTOCOLO COMBINADO CON NEAUVIA STATEMENT® Y NEAUVIA HYDRO DELUXE® PARA LA CORRECCIÓN DE ASIMETRÍA CONGÉNITA E HIPERPIGMENTACIÓN PERIORAL

Sánchez, Walter¹

1. Unidad Médica Caracas Aesthetic, Caracas, Venezuela.

EMAIL: drwaltersanchez424@gmail.com

RESUMEN

El manejo de la armonización facial compleja, como la asimetría labial congénita y la hiperpigmentación perioral (HPI), exige un protocolo multimodal. Presentamos el caso de una paciente de 40 años tratada con una estrategia híbrida en cuatro sesiones bimestrales. La técnica combinó el anclaje estructural con ácido hialurónico de alta reticulación (Neauvia Statement®) para corregir la asimetría y el volumen, junto con la bio-remodelación cutánea mediante un hidrogel no reticulado enriquecido con CaHA (Neauvia Hydro Deluxe®). El protocolo fue suplementado con toxina botulínica. A los seis meses, los resultados mostraron una armonización estructural superior, la resolución de la asimetría congénita y una notable remisión de la HPI. No se reportaron eventos adversos graves. Este caso valida que la integración del soporte volumétrico y la bioestimulación cutánea es esencial para lograr resultados estéticos óptimos en diagnósticos complejos.

PALABRAS CLAVE: armonización facial; asimetría congénita; bio-remodelación híbrida; hiperpigmentación perioral.

**COMPREHENSIVE HARMONIZATION OF THE LOWER THIRD: COMBINED PROTOCOL
WITH NEAUVIA STATEMENT® AND NEAUVIA HYDRO DELUXE® FOR THE CORRECTION
OF CONGENITAL ASYMMETRY AND PERIORAL HYPERPIGMENTATION**

ABSTRACT

A multimodal protocol is required for complex facial harmonization, such as congenital labial asymmetry combined with persistent perioral hyperpigmentation (HPI). We report the case of a 40-year-old female treated over four bimonthly sessions using a hybrid strategy. The technique combined structural anchoring with high-crosslinked HA (e.g., Neauvia Statement) to correct asymmetry and volume, along with cutaneous bio-remodeling using a non-crosslinked hydrogel enriched with CaHA (Neauvia Hydro Deluxe). The protocol was supplemented with botulinum toxin. At six months, results showed superior structural harmonization, resolution of the congenital asymmetry, and marked remission of the HPI. No serious adverse events were reported. This case validates that integrating volumetric support and cutaneous biostimulation is essential to achieve optimal aesthetic outcomes in complex diagnoses.

KEYWORDS: facial harmonization; congenital asymmetry; hybrid bio-remodeling; perioral hyperpigmentation.

INTRODUCCIÓN

El manejo estético del tercio inferior del rostro se considera un desafío cuando coexisten problemas estructurales y de calidad de piel, como la asimetría labial congénita y la hiperpigmentación perioral difusa¹. La asimetría congénita labial, originada en variaciones sutiles de la inserción muscular o el soporte óseo desde el nacimiento, requiere un enfoque de anclaje preciso y multifocal para lograr simetría y armonía². Presentamos un caso que ilustra la eficacia de un protocolo integrado, combinando la reestructuración profunda con ácido hialurónico de alta reticulación para soporte estructural, y la bio-remodelación cutánea con un hidrogel no reticulado enriquecido con Hidroxiapatita de Calcio (Neauvia Hydro Deluxe®). Esta estrategia dual,

complementada con toxina botulínica, fue crucial para abordar simultáneamente la asimetría congénita y la mejora significativa del tono y la textura de la piel, así como la hiperpigmentación.

Reporte del Caso

Historia clínica y evaluación inicial

Paciente femenina de 40 años, fototipo III, originaria de Caracas, Venezuela, sin antecedentes de patologías médicas de base relevantes. Acude a consulta con el deseo primario de armonizar el tercio inferior del rostro y corregir una notable hiperpigmentación difusa en la zona perioral (Figura 1).

La evaluación clínica inicial reveló los siguientes hallazgos:

Estructural: Asimetría leve pero evidente en el contorno labial de naturaleza congénita.

Pérdida de volumen característica del envejecimiento incipiente en labios y surcos nasogenianos.

Calidad de Piel: Hiperpigmentación postinflamatoria difusa y persistente en la región perioral y malar inferior. Tono cutáneo irregular.

Condición: Sin signos inflamatorios ni lesiones activas.



Figura 1. Vista facial completa de la paciente antes del tratamiento.

Diagnóstico estético

Asimetría Labial Congénita Leve.

Hiperpigmentación Postinflamatoria

Perioral (HPI) / Melasma incipiente.

Volumen Labial Disminuido.

Envejecimiento Cutáneo Incipiente del
Tercio Inferior.

Protocolo terapéutico y técnica de inyección

El tratamiento fue diseñado bajo un protocolo multimodal de cuatro sesiones con un intervalo de dos meses entre cada una, buscando abordar simultáneamente la corrección estructural y la mejora de la calidad de la piel. El enfoque se centró en la reestructuración del soporte óseo del tercio inferior y medio, seguido por la

bioestimulación dérmica y la modulación muscular.

Reestructuración estructural y volumétrica

Se inició con la reposición de volumen y anclaje óseo en el tercio inferior y medio, utilizando un total de cinco a diez jeringas de ácido hialurónico de alta reticulación y alto soporte (AH de alto G', Neauvia Statement®).

Los sitios de inyección estratégicos incluyeron:

Mandíbula Periosteal: Para redefinir el contorno mandibular y proporcionar soporte estructural.

Pómulo Central: Para restaurar la proyección del tercio medio.

Rellenado de Surcos Nasogenianos y Rinomodelación: Para suavizar líneas y armonizar el perfil.

Bio-remodelación Cutánea y Manejo de la Hiperpigmentación

Para tratar la hiperpigmentación perioral y mejorar la textura cutánea, se implementó un protocolo de bio-remodelación en las tres sesiones con Neauvia Hydro Deluxe (hidrogel no reticulado con Hidroxiapatita de Calcio, Glicina y L-Prolina). Este enfoque dual:

Proporcionó hidratación profunda y estimuló la producción endógena de colágeno y elastina.

Fue crucial para la resolución de la hiperpigmentación difusa observada en las vistas post-tratamiento.

Modulación dinámica y mantenimiento

Se utilizó Toxina Botulínica Tipo A (con un retoque de 15 unidades a los 15 días) para la modulación de los músculos depresores del tercio inferior. La aplicación estratégica se centró en la relajación de los músculos Depresores del Ángulo de la Boca (DAO) y del mentón (Mentoniano) para optimizar el efecto lifting estructural y suavizar las líneas dinámicas periorales.

Evolución y resultados

La evolución clínica de la paciente se monitoreó a lo largo de las cuatro sesiones bimestrales, demostrando una progresión de mejora sostenida tanto en la estructura como en la calidad cutánea (figura 2).

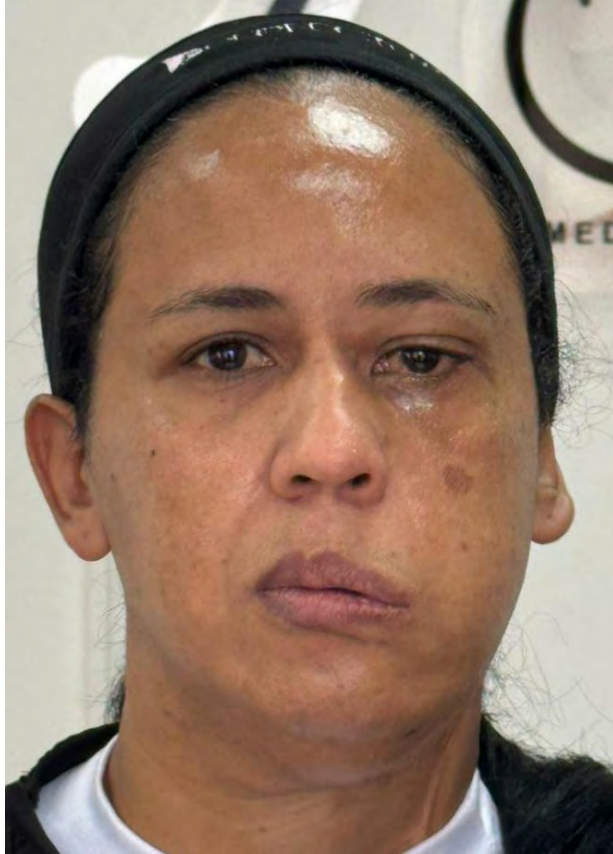


Figura 2. Vista facial completa de la paciente en el control final (A los seis meses post-tratamiento).

Resultados estructurales

Simetría Labial: La corrección de la asimetría labial congénita fue el primer resultado notable, alcanzándose una

mejoría significativa entre los 7 y 10 días posteriores a la primera intervención volumétrica. Se logró definir el arco de Cupido y la proporción labial de forma natural y armónica (Figura 3).

Armonización del tercio inferior: El anclaje estructural profundo proporcionado por el AH de alta reticulación en la mandíbula y el pómulos central (Figura 1) resultó en una restauración del volumen y una redefinición del contorno facial, sin signos de sobrecorrección (Figura 2).

Mejora de la calidad cutánea (Bio-remodelación)

El resultado más significativo fue la mejora integral en la calidad de la piel:

Hiperpigmentación: A las tres semanas de iniciado el protocolo, el tono cutáneo comenzó a ser visiblemente más uniforme. Al finalizar el ciclo de cuatro sesiones, la hiperpigmentación difusa perioral se había resuelto casi por completo (Figura 3).

Textura y tono: La acción bioestimuladora del Neauvia Hydro Deluxe fue clave, resultando en una textura cutánea suavizada, mayor luminosidad y una

reducción de la irregularidad del tono cutáneo.

Mejora a largo plazo: El protocolo multimodal demostró que el tratamiento de la etiología sistémica subyacente de la HPI, combinando el soporte dérmico con la bioestimulación a través de CaHA y aminoácidos, es superior a los enfoques meramente tópicos.



Figura 3. Comparación del tercio inferior del rostro (izquierda: antes y derecha: después). Nótese la corrección lograda en la asimetría labial congénita y la resolución de la hiperpigmentación perioral tras el protocolo híbrido.

Seguridad y satisfacción del paciente

El resultado final es armónico, natural. A nivel de seguridad, el protocolo fue altamente tolerable. No se reportaron efectos adversos graves o inesperados durante el seguimiento. Las únicas manifestaciones transitorias se limitaron a las reacciones esperadas en el sitio de punción, como eritema y equimosis leves y puntuales, las cuales se resolvieron espontáneamente en los días posteriores sin requerir intervención. La paciente finalizó el ciclo de tratamiento con una alta tasa de satisfacción, confirmando que la armonización lograda restauró su seguridad y presencia.

Discusión y conclusión

El presente caso clínico subraya la limitación de los enfoques terapéuticos mono-objetivo en la medicina estética avanzada. La paciente combinaba dos desafíos clínicos complejos: una asimetría labial congénita, que exigía un anclaje estructural preciso para lograr simetría, y una hiperpigmentación perioral persistente, cuya etiología requiere un manejo que trasciende la aplicación tópica.

El éxito de este protocolo radicó en la estrategia híbrida y multimodal. La corrección estructural inicial, mediante la inyección precisa de ácido hialurónico de alta reticulación en puntos de soporte óseo (mandíbula y pómulos)³, fue fundamental para superar la asimetría congénita. Sin

embargo, el factor diferenciador que condujo a la resolución espectacular de la hiperpigmentación fue el protocolo de bio-remodelación cutánea con Neauvia Hydro Deluxe®.

El uso de este hidrogel no reticulado, enriquecido con Hidroxiapatita de Calcio, Glicina y L-Prolina, permitió: Estimular la neo-colagenogénesis, mejorando la matriz extracelular dérmica, así como corregir la calidad de la piel desde un nivel profundo, lo que sinérgicamente reduce el componente inflamatorio y sistémico asociado a la hiperpigmentación y al tono irregular⁴.

Esta integración del soporte volumétrico (AH estructural), la bioremodelación

cutánea (Hydro Deluxe) y la modulación dinámica (Toxina Botulínica) demuestra que la armonización facial moderna no se trata solo de añadir volumen. Se trata de restaurar la simetría, la estructura y la salud dérmica simultáneamente, logrando un resultado final que es armónico, natural y duradero.

En conclusión, la estrategia combinada del soporte estructural con ácido hialurónico de alta reticulación (Neauvia Statement®) junto con la incorporación de agentes bioestimuladores híbridos (Neauvia Hydro Deluxe®) es indispensable en protocolos avanzados para alcanzar la excelencia estética en casos complejos con compromiso de la calidad de la piel.

REFERENCIAS

1. Mariwalla K, Fabi S, Belkin D, Montes JR, Fitzgerald R, Hausauer A, et al. Assessing the Lower Face: Lips, Chin, and Jawline. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 8];51(12S):S23–30. Available from: https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2025/12001/assessing_the_lower_face__lips,_chin,_and_jawline.4.aspx?context=latest-articles
2. Qu S, Shen S, Ji K, Zhou Y, Chen J, Wang C. Evaluation of Facial Symmetry in Congenital Unilateral Lower Lip Palsy Patients with Depressor Labii Inferioris Muscle Resection. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 8];49(5):1205–16. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-024-04607-9>
3. Li Z, Xia Z, Qiu Z, Ting W, Dong R, Wang X, et al. Studying Dynamics of Mid-face Lifting During Hyaluronic Acid Filler Injection Using Ultrasound Imaging. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2023 [cited 2025 Dec 8];47(6):2661–76. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-022-03221-x>
4. Liu S, Song L, Huang S, Liu Z, Xu Y, Wang Z, et al. Hydroxyapatite microspheres encapsulated within hybrid hydrogel promote skin regeneration through the activation of Calcium Signaling and Motor Protein pathway. *Bioact Mater* [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 8];50:287–304. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X25001410>

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF WARM CUPPING ON THE CLINICAL SYMPTOMS OF ASTHMA IN ADULTS AGED 18–60: A RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL STUDY

Barzegary Leily¹, Najafi, Mohammad Hassan², Zare, Asghar³

1. Department of Persian Medicine, School of Persian Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Ardakan, Yazd, Iran.

2. Specialized Clinic of Rahnamoon Hospital, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

3. Deputy Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

EMAIL: hadizarezardini@gmail.com

ABSTRACT

Background: Asthma is a widespread chronic respiratory condition that impacts patients' quality of life worldwide. Warm cupping, a traditional therapy in Iranian medicine, may help alleviate respiratory symptoms; however, there is limited clinical evidence to support this claim. Objectives: This randomized controlled trial aimed to assess the effect of warm cupping on asthma symptoms and control in adults aged 18–60 years with mild to moderate asthma.

Methods: In this randomized controlled clinical trial, 64 participants were randomly assigned to two groups: the intervention group received warm cupping (two sessions in the first week) plus standard care. In contrast, the control group received only standard care. Asthma control was evaluated using the Asthma Control Test (ACT) at baseline, and at weeks 2, 5, and 8. **Results:** The intervention group experienced a significant increase in ACT scores (from 10.37 to 27.03, $P < 0.001$), indicating improved asthma control. Conversely, the control group showed no notable change. The intervention group also reported higher satisfaction and minimal side effects, mainly temporary bruising. **Conclusions:** Adding warm cupping to standard care improved asthma control, daily activities, and patient satisfaction, with few side effects. It may be a helpful complementary therapy, but more studies with placebo controls are necessary.

KEYWORDS: Warm cupping; Asthma; Asthma control; Complementary medicine; Iranian Medicine.

INVESTIGACIÓN DEL EFECTO DE LA VENTOSATERAPIA CALIENTE SOBRE LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS DEL ASMA EN ADULTOS DE 18 A 60 AÑOS: UN ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO Y CONTROLADO

RESUMEN

Antecedentes: El asma es una afección respiratoria crónica muy extendida que afecta la calidad de vida de los pacientes en todo el mundo. La ventosaterapia, una terapia tradicional de la medicina iraní, podría ayudar a aliviar los síntomas respiratorios; sin embargo, la evidencia clínica que respalda esta afirmación es limitada. **Objetivos:** Este ensayo clínico aleatorizado y controlado tuvo como objetivo evaluar el efecto de la ventosaterapia sobre los síntomas y el control del asma en adultos de 18 a 60 años con asma leve a moderada. **Métodos:** En este ensayo clínico aleatorizado y controlado, 64 participantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: el grupo de intervención recibió ventosaterapia (dos sesiones en la primera semana) más atención estándar. El grupo de control recibió únicamente atención estándar. El control del asma se evaluó mediante la Prueba de Control del Asma (ACT) al inicio del estudio y en las semanas 2, 5 y 8. **Resultados:** El grupo de intervención experimentó un aumento significativo en las puntuaciones de la ACT (de 10,37 a 27,03, $p < 0,001$), lo que indica una mejoría en el control del asma. Por el contrario, el grupo de control no mostró cambios significativos. El grupo de intervención también reportó mayor satisfacción y mínimos efectos secundarios, principalmente hematomas temporales. **Conclusiones:** La incorporación de la ventosaterapia caliente al tratamiento estándar mejoró el control del asma, las actividades diarias y la satisfacción del paciente, con pocos efectos secundarios. Podría ser

una terapia complementaria útil, pero se necesitan más estudios con grupos de control con placebo.

PALABRAS CLAVE: Ventosaterapia; Asma; Control del asma; Medicina complementaria; Medicina iraní.

INTRODUCTION

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, characterized by episodic symptoms such as wheezing, dyspnea, chest tightness, and coughing (1). These symptoms result from reversible airflow obstruction and bronchial hyperresponsiveness, with their frequency ranging from occasional to persistent, significantly impacting patients' quality of life (2). According to the World Health Organization, approximately 262 million people worldwide had asthma in 2019, and it caused 461,000 deaths, with most of the

mortality occurring in low- and middle-income countries (3).

Despite advances in pharmacological treatments—including inhaled corticosteroids, long-acting beta-agonists, and leukotriene modifiers—many patients still face suboptimal symptom control, side effects from medications, and challenges with medication adherence. These limitations highlight the ongoing need to explore complementary and alternative approaches that may improve asthma management and patient outcomes (4, 5).

Cupping therapy, especially warm cupping, is a traditional treatment frequently used in

various cultures, including Iranian medicine, to manage respiratory diseases. It involves creating suction on the skin, which is believed to help remove "stagnant blood" and improve circulation (6, 7). While cupping has been practiced for centuries, its proposed mechanisms remain mostly theoretical and lack solid scientific proof (8). Previous studies examining the effects of cupping on respiratory conditions have shown mixed results and are often limited by methodological flaws, small sample sizes, or a lack of proper controls (9-11). Therefore, the clinical effectiveness and biological basis of cupping therapy for asthma remain uncertain, and well-designed randomized controlled trials are necessary to provide more conclusive evidence.

This study aims to fill this gap by systematically evaluating how warm cupping therapy affects symptoms and quality of life in adults with asthma aged 18–60. Using a randomized controlled trial design, it strives to generate high-quality evidence about the potential benefits or limitations of warm cupping as an additional treatment for asthma. The findings could enhance understanding of alternative therapies for asthma and guide future clinical practice and research.

Materials and Methods

Study Design and Setting

This study was a parallel-group, randomized controlled clinical trial conducted at the

respiratory clinic of Shahid Rahnamoon Hospital in Yazd, Iran, from February to July 2025. The trial protocol was approved at Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and received ethical approval from the university's Medical Ethics Committee (Ethics code: IR.SSU.SRH.REC.1401.025). It was registered in the Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT code: IRCT20230413057896N1). Participants who satisfied the eligibility criteria provided written informed consent after being thoroughly briefed on the study procedures, including the potential risks and benefits of the intervention.

Participants

Adults aged 18 to 60 years with a confirmed diagnosis of mild-to-moderate asthma by a pulmonary specialist were recruited.

Inclusion criteria included: stable clinical condition without the need for hospitalization, willingness to participate and provide informed consent, fluency in Persian, and no history of underlying diseases such as cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, heart failure, pulmonary embolism, bronchiotracheomalacia, bronchiectasis, sarcoidosis, or diabetes. Exclusion criteria included use of medications such as aspirin, beta-blockers, or NSAIDs; recent cupping therapy within the last month; history of coagulation disorders or immunodeficiency; current smoking, lactation, or pregnancy.

Sample Size

The sample size was calculated using the formula $n = [(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)]/d^2$, with $\sigma_1 = \sigma_2 = 4$, $\alpha = 0.05$ (95% confidence),

$\beta = 0.2$ (80% power), and a minimum detectable difference of 3 points in ACT score between groups. This calculation yielded an initial estimate of 29 participants per group. To account for a 10% dropout rate, the final sample size was increased to 32 per group (total $n = 64$).

Randomization and Blinding

Participants were randomly assigned to either the intervention (warm cupping) or control group in a 1:1 ratio using a computer-generated randomization list. An independent researcher who was not involved in patient recruitment, data collection, or analysis prepared the randomization sequence. Allocation concealment was maintained with sealed, opaque, sequentially numbered envelopes.

Blinding of participants was not possible because of the nature of the intervention. However, outcome assessors and data analysts were blinded to group assignment to reduce bias. All clinical assessments and questionnaire scoring were carried out by independent evaluators who were unaware of the participants' group assignments.

Interventions

Both groups received standard asthma treatment as prescribed by their pulmonary specialist, including inhaled bronchodilators and corticosteroids. The intervention group also received warm cupping therapy, conducted in two sessions during the first week (with a three-day interval). The cupping involved placing five specialized cups (6 cm in diameter, 8 cm in depth)

along each side of the spine, from the level of the clavicle to above the last rib. The procedure was performed with the patient in a prone position, and each cup was applied for 10 minutes after creating a vacuum using an ignited alcohol-soaked cotton ball.

Outcome Measures

The primary outcome was the change in asthma control, measured by the Asthma Control Test (ACT) questionnaire at baseline and at weeks 0, 1, 2, 4, 6, and 8 after the intervention. The ACT is a validated five-item questionnaire with total scores ranging from 5 to 25, where scores above 20 indicate complete asthma control, 16–19 indicate partial control, and below 15 reflect uncontrolled asthma.

Secondary outcomes included patient-reported improvements in respiratory symptoms, satisfaction with treatment, and quality of life, measured using Visual Analogue Scales (VAS). Adverse effects related to cupping were recorded in a dedicated reporting form.

Data Collection and Follow-up

Data were gathered through patient interviews, phone calls, physical exams, and standardized forms. All enrolled patients had their baseline demographic and clinical data recorded. Follow-up assessments were scheduled for weeks 1, 5, and 9. At each point, a pulmonary specialist (blinded to group assignment) re-evaluated participants and administered the relevant questionnaires.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 22. Descriptive statistics summarized baseline characteristics. Between-group comparisons were conducted with Independent T-tests, Chi-square tests, Fisher's exact test, and Mann-Whitney U tests as appropriate. The Kolmogorov-Smirnov test was employed to evaluate data normality. Within-group changes over time were analyzed with paired T-tests and the Friedman test. A p-

value <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 64 participants were randomized, with 62 completing the study (31 in each group). The participant flow is summarized in **Figure 1**, illustrating the distribution of participants from screening through to study completion.

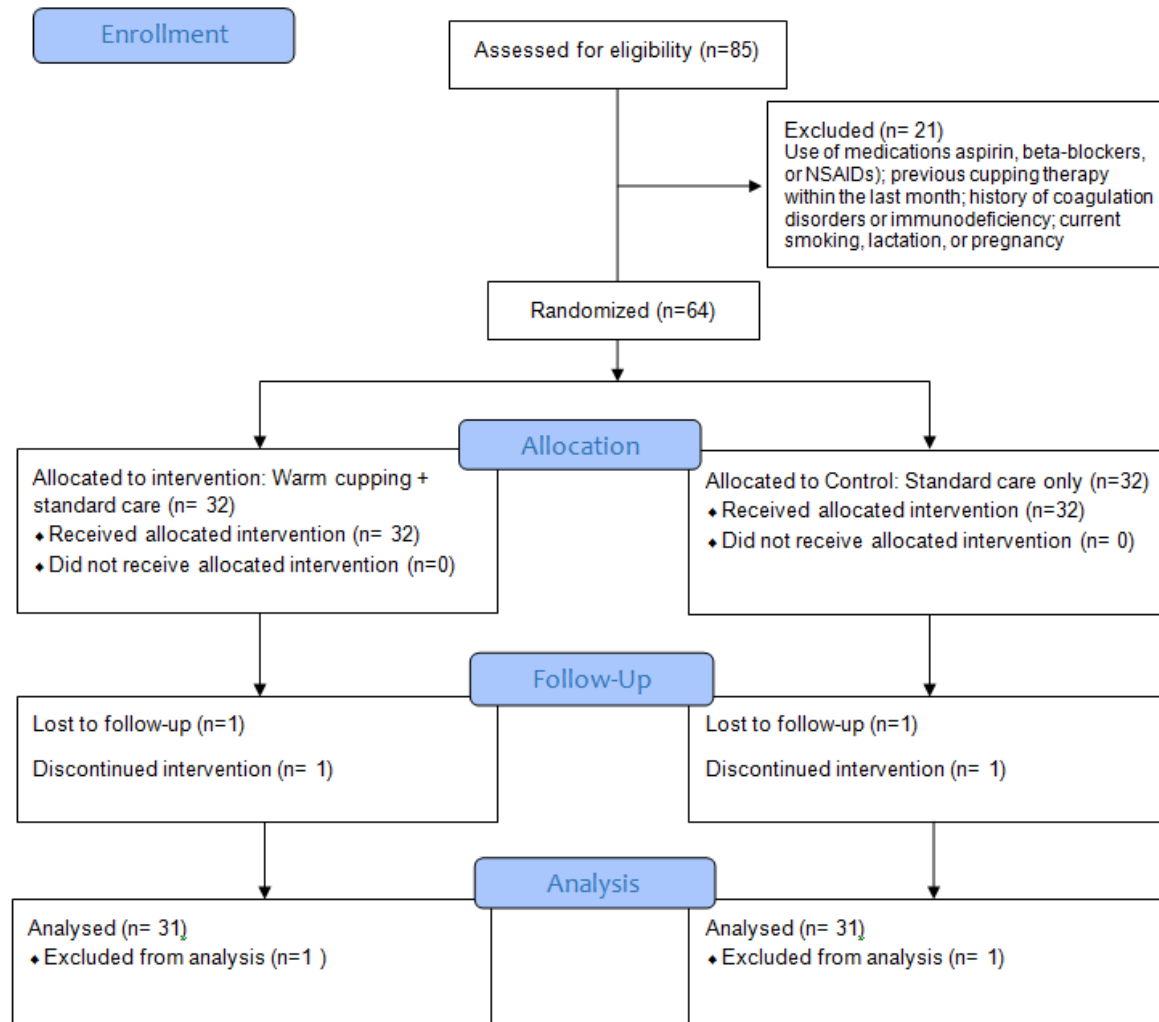


Figure 1. Flowchart of participant progress through the trial

The mean age was 45.14 ± 8.27 years, and 53.1% of participants were male and 46.9% were female. No statistically significant differences were observed between the

intervention and control groups in terms of age, gender, BMI, education level, marital status, or occupation ($P > 0.05$) (**Table 1**).

Table 1. Comparison of Demographic Characteristics Between Study Groups

Variable	Index	Control Group	Intervention Group	Total	p-value
Age	Mean (SD)	44.56 (8.10)	45.72 (8.53)	45.14 (8.27)	0.580
BMI	Mean (SD)	26.65 (4.98)	25.75 (3.86)	26.20 (4.45)	0.426
Gender	Male	17 (53.1%)	17 (53.1%)	34 (53.1%)	1
	Female	15 (46.9%)	15 (46.9%)	30 (46.9%)	
Education	Elementary	12 (37.5%)	11 (34.4%)	23 (35.9%)	0.794
	Middle School	17 (53.1%)	11 (34.4%)	28 (43.8%)	
	High School	3 (9.4%)	10 (31.2%)	13 (20.3%)	
Marital Status	Without Spouse	5 (15.6%)	0 (0%)	5 (7.8%)	0.053
	With Spouse	27 (84.4%)	32 (100%)	59 (92.2%)	
Occupation	1	10 (31.3%)	11 (34.4%)	21 (32.8%)	0.434
	2	14 (43.8%)	17 (53.1%)	31 (48.4%)	
	3	8 (25%)	4 (12.5%)	12 (18.8%)	

SD: Standard Deviation; BMI: Body Mass Index. Data are presented as mean (SD) for continuous variables and number (%) for categorical variables. P-values were calculated using Independent T-tests for continuous variables and Chi-square tests or Fisher's exact test for categorical variables.

Kolmogorov-Smirnov tests indicated that ACT scores at each measurement stage were not normally distributed ($P < 0.05$). Therefore, nonparametric statistical tests were used for analysis. **Table 2** shows the mean ACT scores at baseline and follow-up for each group. At baseline, there was no

significant difference in ACT scores between the groups. During the study, the intervention group demonstrated a statistically significant increase in ACT scores compared to the control group.

Table 2. The mean ACT scores at baseline and follow-up points for each group

Time Point	Control Group (Mean $\pm$ SD)	Intervention Group (Mean $\pm$ SD)	Effect Size (Cohen's d)	p-value (between groups)
Baseline	10.09 $\pm$ 4.27	10.37 $\pm$ 4.42	0.07	0.81
Week 2	9.96 $\pm$ 4.66	24.81 $\pm$ 6.03	2.91	<0.001
Week 5	10.09 $\pm$ 4.61	26.12 $\pm$ 9.52	2.37	<0.001
Week 8	10.87 $\pm$ 4.70	27.03 $\pm$ 8.01	2.43	<0.001

ACT: Asthma Control Test; SD: Standard Deviation. P-values were calculated using nonparametric statistical tests due to non-normal distribution of ACT scores. Cohen's d is a measure of effect size, with values > 0.8 considered large.

The average increase in ACT score for the intervention group from baseline to week 8 was 16.66 points (rising from 10.37 to 27.03), indicating a large effect size (Cohen's d = 2.43). This improvement is clinically meaningful, changing the typical participant from the "uncontrolled" to the "completely controlled" asthma category. Meanwhile, the control group's ACT score stayed mostly the same.

To determine whether warm cupping's effect varied by baseline asthma severity, gender, and age, subgroup analyses were conducted. The improvement in ACT scores in the intervention group was consistent across all subgroups (all P < 0.01), with no significant interaction effects. No notable differences were found in effect size between males and females or between participants above or below the median

age. **Table 3** displays the distribution of asthma control categories (uncontrolled, partially controlled, fully controlled) over time.

Table 3. Distribution of asthma control categories (uncontrolled, partially controlled, completely controlled) over time.

Stage	Uncontrolled	Partially Controlled	Completely Controlled	p-value
Baseline	68.8%	20.3%	10.9%	0.013
Week 2	32.8%	45.3%	21.8%	
Week 5	23.5%	32.8%	43.7%	
Week 8	12.6%	29.6%	57.8%	

Categories are based on ACT scores: uncontrolled (ACT < 15), partially controlled (ACT 16-19), and completely controlled (ACT ≥ 20). P-value was calculated using the Friedman test to assess changes over time.

The proportion of patients with uncontrolled asthma decreased significantly in the intervention group, while the distribution in the control group showed no notable change (data not shown). The difference between the groups was statistically significant (P = 0.013, Friedman test). **Table 4** provides details on the adverse events observed in the intervention group.

Table 4. The adverse events observed in the intervention group

Side Effect	Number (%)	Median Duration (days)	Pain Severity (VAS, 0-10)
Ecchymosis	24 (75.0)	6 (range: 3–13)	2 (mild)
Blister	1 (3.1)	4	3
Pain	1 (3.1)	1	4
No side effects	6 (18.8)	—	—

VAS: Visual Analogue Scale. Adverse events were recorded in a dedicated reporting form. Pain severity was measured on a scale from 0 to 10, with 0 being no pain and 10 being the worst pain imaginable.

Most adverse events were mild and temporary. Ecchymosis was the most common side effect, usually resolving within 1–2 weeks. Only one patient experienced moderate pain (VAS 4) during the procedure, which cleared up within 24 hours. No serious adverse events or infections were reported. The average satisfaction score with cupping therapy among participants in the intervention group was 7.09 ± 1.51 on a 10-point VAS

scale. Notably, 17 participants (54.8%) rated their satisfaction as 8 or higher, indicating generally high satisfaction.

Discussion

This randomized controlled trial assessed the impact of warm cupping therapy on clinical and respiratory symptoms in adults with asthma over nine weeks. The findings indicate that adding warm cupping to standard asthma treatment results in

significant improvements in asthma control (as measured by ACT scores), daily functioning, and patient satisfaction compared to standard care alone. These results support the potential of warm cupping as a complementary approach for managing asthma.

Several previous studies have evaluated the effectiveness of cupping therapy for different health conditions, with some evidence indicating benefits for pain syndromes, hypertension, and certain respiratory disorders (12, 13). In the context of respiratory health, a small number of clinical investigations have reported that cupping may enhance oxygen saturation and subjective breathing quality, especially in smokers and patients with chronic

pulmonary diseases. For example, one study found that warm cupping increased arterial oxygen saturation in smokers for up to 12 hours after the intervention, along with improvements in subjective breathing (14). Similarly, studies involving pediatric asthma populations have shown improved lung function and quality of life following cupping therapy, although intervention protocols and outcome measures have varied across studies (15-17). Our results align with these findings, showing a significant and lasting improvement in both clinical asthma control and patient-reported outcomes in adults. It is important to note that, unlike some earlier studies that used intensive multi-session cupping protocols (18-20), Our study implemented a more practical two-session intervention. This

streamlined approach may improve the feasibility and acceptability of cupping as an adjunct to conventional asthma treatments care.

While complementary therapies such as acupuncture and massage therapy have also been studied for asthma, direct comparisons are limited. Meta-analyses of acupuncture, for example, have shown some benefit in reducing asthma symptoms and inflammatory markers, but the effects on objective lung function are inconsistent and often require many sessions in specialized settings (21). In contrast, our study indicates that a short cupping protocol may provide comparable or even greater improvements in patient-reported asthma control, along with the benefit of

being easier to administer. However, future research should include direct comparisons with other complementary modalities to determine their relative effectiveness and impact on patients' preference.

The precise mechanisms by which warm cupping affects asthma are still not fully understood. Proposed mechanisms include altering inflammatory mediators, decreasing oxidative stress, and improving immune function (22, 23). Some experimental studies suggest that cupping can affect levels of immunoglobulins, inflammatory cytokines, and markers of oxidative stress in conditions like COPD (24, 25). However, our study did not include paraclinical assessments—such as spirometry, laboratory markers, or

measurement of oxidative stress biomarkers—that are necessary to test these mechanistic hypotheses directly. Therefore, our findings are limited to clinical and patient-reported outcomes, and the biological plausibility of cupping in asthma management requires further investigation with more rigorous experimental designs.

A major strength of this study is its randomized controlled design, which boosts the internal validity of our findings. Using standardized assessment tools for asthma control and patient satisfaction also supports the reliability of our results. However, several important limitations should be recognized: 1) no paraclinical tests, such as spirometry or laboratory

analyses, were performed in our study, which limits our ability to evaluate changes in lung function or explore mechanistic pathways objectively; 2) the study did not include a placebo or sham cupping group, which may influence patient expectations or placebo responses and induce bias; 3) the study population was limited to adults with mild-to-moderate asthma, and results may not generalize to those with severe disease or pediatric populations; 4) the study did not include biochemical or immunological assessments, or direct comparisons with other complementary therapies such as acupuncture or massage therapy, limiting the scope of mechanistic and comparative efficacy conclusions.

Given these limitations, our findings should be viewed as preliminary evidence of potential benefit rather than definitive proof of efficacy. Larger, multi-center trials with sham controls, objective paraclinical endpoints (e.g., spirometry, biomarkers), and direct comparisons with other complementary and alternative therapies are necessary. Future research should also investigate the mechanisms behind cupping's effects in asthma, ideally by integrating clinical, biochemical, and imaging data.

Conclusion

In summary, warm cupping therapy was linked to notable improvements in asthma control and quality of life in adults with asthma, along with minimal and self-

limiting adverse effects. However, because of the lack of placebo controls and objective paraclinical assessments, these results should be viewed as preliminary. More rigorous research is needed to verify the effectiveness and understand the mechanisms of warm cupping in managing asthma.

REFERENCES

1. Holgate ST, Thomas M. Chapter 7 - Asthma. In: O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A, editors. Middleton's Allergy Essentials: Elsevier; 2017. p. 151-204.
2. Volcheck GW. Asthma. In: Volcheck GW, editor. Clinical Allergy: Diagnosis and Management. Totowa, NJ: Humana Press; 2009. p. 189-278.

3. Kapri A, Pant S, Gupta N, Paliwal S, Nain S. Asthma History, Current Situation, an Overview of Its Control History, Challenges, and Ongoing Management Programs: An Updated Review. *Proc Natl Acad Sci India Sect B Biol Sci.* 2022;1-13.
4. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):Cd003137.
5. Currie GP, Lee DK, Srivastava P. Long-acting bronchodilator or leukotriene modifier as add-on therapy to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Chest.* 2005;128(4):2954-62.
6. Lee MS, Choi T-Y, Shin B-C, Kim J-I, Nam S-S. Cupping for hypertension: a systematic review. *Clinical and experimental hypertension.* 2010;32(7):423-5.
7. Sajid MI. Hijama therapy (wet cupping)—its potential use to complement British healthcare in practice, understanding, evidence and regulation. *Complementary therapies in clinical practice.* 2016;23:9-13.
8. Al-Bedah AMN, Elsubai IS, Qureshi NA, Aboushanab TS, Ali GIM, El-Olemy AT, et al. The medical perspective of cupping therapy: Effects and mechanisms of action. *Journal of Traditional and Complementary Medicine.* 2019;9(2):90-7.
9. Ren Y, Qi L, Zhang L, Xu J, Ma J, Lv Y, et al. Cupping alleviates lung injury through the adenosine/A(2B)AR pathway. *Heliyon.* 2022;8(12):e12141.
10. Joushan A, Hatami HR, Agin K, Mohammadi Kenari H, Sadeghi S, Choopani R. The effect of wet cupping therapy on the clinical symptoms of adult-onset asthma: a randomized clinical trial. *Turk J Med Sci.* 2024;54(4):838-46.
11. Li W, Chung SL, Lei M, Yang X, Jin Z. Dry cupping as an adjuvant treatment of individuals with severe pneumonia: study protocol for a

placebo-controlled, randomised study. *BMJ Open*. 2024;14(4):e082081.

12. Rahman HS, Ahmad GA, Mustapha B, Al-Rawi HA, Hussein RH, Amin K, et al. Wet cupping therapy ameliorates pain in patients with hyperlipidemia, hypertension, and diabetes: A controlled clinical study. *International Journal of Surgery Open*. 2020;26:10-5.

13. Al-Bedah AMN, Elsubai IS, Qureshi NA, Aboushanab TS, Ali GIM, El-Olemy AT, et al. The medical perspective of cupping therapy: Effects and mechanisms of action. *J Tradit Complement Med*. 2019;9(2):90-7.

14. D H, L M, S HN. The effectiveness of wet cupping vs. venesection on arterial O₂ saturation level of cigarette smokers: A randomized controlled clinical trial. *Pak J Med Sci*. 2013;29(6):1349-53.

15. Guo L, Wang L, Wang Z, Wei L, Ding L, Kong Y, et al. Evaluation of the effectiveness and

safety of cupping therapy in the treatment of asthma: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(41):e27518.

16. Abd al-Jawad MEM, Mohamed S, Elsayed B, Mohamed A. Evaluation of wet cupping therapy (Hijama) as an adjuvant therapy in the management of bronchial asthma. *Indian Journal of Physiotherapy and Occupational Therapy*. 2011;5(4):122-6.

17. Aboushanab TS, Daif M, Mahmoud R. The role of cupping therapy as a complementary therapy on the pulmonary functions and quality of life of asthmatic children. Egypt: Childhood Postgraduate Institute Ain Shams University. 2010.

18. Zhang Z, Pasapula M, Wang Z, Edwards K, Norrish A. The effectiveness of cupping therapy on low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Complementary Therapies in Medicine*. 2024;80:103013.

19. Harper B, Dudek A, Williamson J, Siyufy A, Smith JA. Combining Static and Dynamic Myofascial Dry Cupping Therapy to Improve Local and Regional Symptoms in Individuals with Low Back Pain: A Case Series. *Int J Sports Phys Ther*. 2024;19(2):227-37.
20. Dergaa I, Ghouili H, Clark CCT, Taheri M, Fessi MS, Souissi N, et al. Impact of wet and dry cupping therapy on endurance, perceived wellness, and exertion in recreational male runners. *Sports Medicine and Health Science*. 2024.
21. Martin J, Donaldson AN, Villarroel R, Parmar MK, Ernst E, Higginson IJ. Efficacy of acupuncture in asthma: systematic review and meta-analysis of published data from 11 randomised controlled trials. *Eur Respir J*. 2002;20(4):846-52.
22. Mashak KA, Agin K, Emaratkar E, Gholami Fesharaki M, Namdar H. The effect of wet cupping on reactive airway dysfunction syndrome (RADS) caused by early exposure to chlorine gas: A randomized clinical trial. *Avicenna J Phytomed*. 2025;15(2):997-1015.
23. Abbas J, Sadegh R, Khosrow A, Mohammad Hossein A, Fatemeh J, Babak D, et al. Wet Cupping Therapy Ameliorates the Inflammatory Responses in Mice Model of Allergic Asthma: An Experimental Histopathological Study. *Traditional and Integrative Medicine*. 2022;7(1).
24. Ekrami N, Ahmadian M, Nourshahi M, Shakouri G H. Wet-cupping induces anti-inflammatory action in response to vigorous exercise among martial arts athletes: A pilot study. *Complementary Therapies in Medicine*. 2021;56:102611.
25. Al-Tawarah NM. Long-Term after-Effects of Wet Cupping Therapy on Some Inflammatory Mediators and Antioxidant parameters in Jordanian Healthy Adult Men. *Bahrain Medical Bulletin*. 2022;44(3).

REDUCCIÓN DEL DOLOR EN SÍNDROME DE ARDOR BUCAL MEDIANTE FOTOBIMODULACIÓN: REPORTE DE UN ABORDAJE CLÍNICO EXITOSO

Avilés Daymar¹ , Sánchez, Any^{1,2} , Villarroel-Dorrego Mariana^{1,2} 

1. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

2. Universidad Santa María. Caracas, Venezuela.

EMAIL: mariana.villarroel@ucv.ve

CORRESPONDENCIA: Mariana Villarroel-Dorrego. Instituto de Investigaciones Odontológicas. Universidad Central de Venezuela. Caracas 1040.

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Boca Ardiente (SBA) es una afección crónica e idiopática caracterizada por una sensación urente persistente en la mucosa oral, sin hallazgos clínicos de lesiones locales o sistémicas. Debido a su etiología desconocida, el diagnóstico se establece por exclusión. Presentación del caso: Se describe el caso de un paciente masculino de 68 años, edéntulo total rehabilitado con prótesis bimaxilar, quien presentaba dolor urente localizado en el reborde alveolar superior izquierdo y el borde lateral de la lengua, con más de un año de evolución. Tras el fracaso del tratamiento farmacológico con carbamazepina, se implementó un protocolo de fotobiomodulación consistente en 12 sesiones. El seguimiento del dolor se realizó mediante la Escala Visual Análoga en cada intervención. Se observó una reducción

progresiva y significativa de los niveles de dolor, acompañada de una mejora sustancial en la calidad de vida del paciente. Estos hallazgos sugieren que la fotobiomodulación es una alternativa terapéutica viable y eficaz para el manejo del SBA. Conclusión: El manejo del SBA sigue siendo un desafío clínico debido a su complejidad sintomática. En este caso, la fotobiomodulación demostró ser superior al tratamiento farmacológico convencional, ofreciendo una alternativa mínimamente invasiva, sin efectos secundarios sistémicos y con resultados sostenidos en la reducción del dolor urente. Se recomienda considerar la fotobiomodulación como parte del protocolo terapéutico de en pacientes con refractariedad a neuromoduladores.

PALABRAS CLAVE: síndrome de boca ardiente; fotobiomodulación; láser de baja intensidad; dolor oral crónico.

PAIN REDUCTION IN BURNING MOUTH SYNDROME USING PHOTOBIMODULATION: REPORT OF A SUCCESSFUL CLINICAL APPROACH

ABSTRACT

Introduction: Burning Mouth Syndrome (BMS) is a chronic, idiopathic condition characterized by a persistent burning sensation in the oral mucosa, in the absence of clinical findings of local or systemic lesions. Due to its unknown etiology, the diagnosis is established by exclusion.

Case Presentation: We describe the case of a 68-year-old completely edentulous male patient, rehabilitated with bimaxillary prostheses, who presented with burning pain localized to the

left maxillary alveolar ridge and the lateral border of the tongue, persisting for over a year. Following the failure of pharmacological treatment with carbamazepine, a photobiomodulation protocol consisting of 12 sessions was implemented. Pain levels were monitored using the Visual Analog Scale at each intervention. A progressive and significant reduction in pain levels was observed, accompanied by a substantial improvement in the patient's quality of life. These findings suggest that photobiomodulation is a viable and effective therapeutic alternative for the management of BMS. Conclusion: Managing BMS remains a clinical challenge due to the complexity of its symptoms. In this case, photobiomodulation proved superior to conventional pharmacological treatment, offering a minimally invasive alternative free from systemic side effects and yielding sustained results in reducing burning pain. It is recommended that photobiomodulation be considered as part of the therapeutic protocol for patients who are refractory to neuromodulators.

KEYWORDS: burning mouth syndrome; photobiomodulation; low-level laser; chronic oral pain.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de boca ardiente (SBA) es una condición crónica, de afección médica

debilitante que se caracteriza por sensaciones dolorosas de ardor o quemazón en la mucosa intraoral en ausencia de una

causa local o sistémica [1,2]. El diagnóstico es principalmente de exclusión basado en síntomas subjetivos.

La Clasificación Internacional de Trastornos por Cefalea estipula que para realizar un diagnóstico de SBA la sensación de ardor o disestesia debe reaparecer diariamente durante más de 2 horas durante más de 3 meses, sin ninguna causa clínicamente evidente. La Organización Mundial de la Salud agrega que el SBA se caracteriza por una angustia emocional significativa o una interferencia con las funciones orofaciales, y reduce el umbral de los síntomas a recurrencia durante 2 horas al día el 50 % de los días durante más de 3 meses [3]. Fue caracterizado por primera vez como una enfermedad verdadera en el 2004 por la

Sociedad Internacional de Dolor de Cabeza, que definió el SBA primario como " *una sensación de ardor intraoral para la que no se puede encontrar una causa médica o dental*"[4].

La etiología exacta del SBA sigue siendo imprecisa y es probable que sea multifactorial, incluidas causas neuropsiquiátricas, endocrinas, inmunológicas, nutricionales, infecciosas y hasta iatrogénicas. El trastorno se ha asociado con varias enfermedades psiquiátricas [5,6].

Para manejar de manera efectiva el SBA, se debe realizar su historial médico, clínico y odontológico completo, así como realizar

los exámenes clínicos y de laboratorio correspondientes que descarten un listado extenso de enfermedades que pueden producir ardor bucal. El tratamiento actual del SBA se centra en la reducción del dolor y la eliminación de los síntomas concomitantes, de forma farmacológica acompañado de apoyo psicológico. Los tratamientos farmacológicos incluyen antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivos y analgésicos [7]. El clonazepam es el fármaco más utilizado y estudiado, y su eficacia se ha demostrado en algunos estudios, aunque aún persiste controversia al respecto. Otros medicamentos incluyen ácido alfa lipoico, gabapentina, capsaicina y antidepresivos tricíclicos [8,9]. Sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado una resolución

completa en todos los pacientes del dolor producido en el SBA.

En los últimos años se ha propuesto el uso de la bioestimulación con láser para el tratamiento del dolor crónico. La fotobiomodulación con Terapia Láser de Baja Intensidad (TLBI) se ha convertido en una interesante opción de manejo en pacientes con SBA [10,11]. Se ha demostrado que la TLBI reduce el dolor crónico relacionado con trastornos articulares como el dolor de espalda crónico, el síndrome de dolor miofascial, el dolor cervical crónico y la osteoartritis.

La terapia TLBI aparece como una herramienta no invasiva para el manejo del

dolor crónico, por lo cual, el objetivo del presente reporte es describir el manejo exitoso con TLBI en un paciente diagnosticado con SBA.

REPORTE DEL CASO

Historia clínica (anamnesis y antecedentes)

Paciente masculino de 68 años, edéntulo total rehabilitado con prótesis bimaxilar, acude a consulta refiriendo un cuadro de dolor urente (ardor) persistente de 18 meses de evolución. Los síntomas se localizan específicamente en el reborde alveolar superior izquierdo y el borde lateral de la lengua.

Como antecedentes personales de relevancia, presenta hipertensión arterial controlada con losartán potásico (10

mg/día) y suplementación con Omega 3; niega hábito tabáquico. En 2021, tras evaluación por medicina interna, recibió suplementoterapia con vitaminas C, D y complejo B12 durante tres meses, percibiendo una mejoría parcial transitoria que revirtió al cesar la medicación. Posteriormente, se administraron 12 dosis interdiarias de complejo B12 parenteral sin obtener respuesta terapéutica.

Ante la persistencia del dolor, le fue realizada una biopsia de la zona afectada, cuyo reporte histopatológico describió tejido dentro de los límites de la normalidad. Previo a la consulta actual, el paciente inició tratamiento con carbamazepina (200 mg, tres veces al día) sin lograr la remisión de la sintomatología.

Examen clínico

A la inspección intraoral no se observaron lesiones primarias ni secundarias en la mucosa (figura 1). Se evidenció un reborde alveolar delgado (atrófico) en los sectores anterior y posterior izquierdo. Como hallazgo incidental, se identificaron múltiples máculas de color violáceo en la cara interna del labio inferior, sugestivas de lagos venosos o várices labiales.

los siguientes parámetros, todos dentro de los rangos de normalidad: hemograma completo, perfil tiroideo, niveles séricos de hierro, ferritina, vitamina D, vitamina B12, ácido fólico y glucosa basal. Asimismo, la evaluación del flujo salival (sialometría) y el perfil inmunológico para la detección de anticuerpos asociados al síndrome de Sjögren resultaron negativos.

Estudios complementarios

Para descartar etiologías sistémicas de la sensación urente, se solicitaron y analizaron

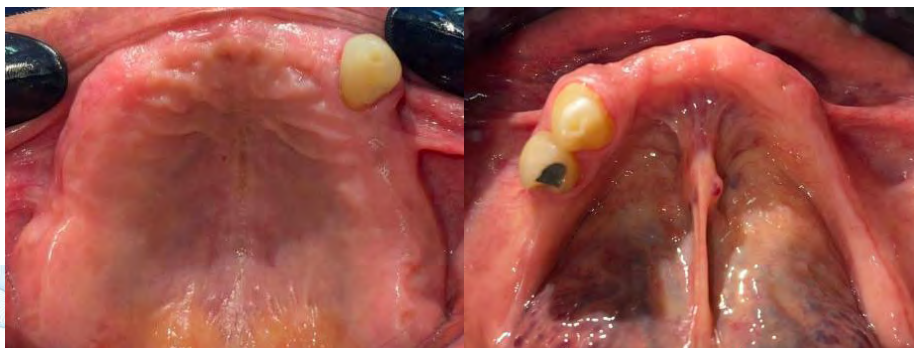


Figura 1. Imagen clínica de mucosa oral. No se aprecian cambios en la misma, ausencia de lesiones de la mucosa oral.

Protocolo de Fotobiomodulación

Se implementó un protocolo de TLBI utilizando un láser de diodo de 976 nm. Los parámetros aplicados fueron: potencia de 0.5 W, usando punta de 7 mm de diámetro y una fluencia de 42.85 J/cm². La técnica consistió en una combinación de aplicación puntual y de barrido sobre las zonas afectadas (reborde alveolar superior izquierdo y borde lateral izquierdo de la lengua). Se completó un total de 12 sesiones con una frecuencia semanal, bajo estrictas medidas de bioseguridad (uso de

gafas de protección específica para el paciente y el operador).

Primer ciclo de tratamiento (sesiones 1-6)

Durante las primeras tres semanas, el paciente mantuvo una intensidad de dolor de 8/10 EVA, bajo una dosis de carbamazepina de 600 mg/día. A partir de la cuarta sesión, se observó una respuesta clínica favorable con un descenso del EVA a 6/10, permitiendo reducir la medicación a 400 mg/día. Al finalizar la sexta sesión (primer ciclo), el dolor disminuyó a un EVA de 2/10, con una dosis mínima de

mantenimiento de carbamazepina de 200 mg/día (figura 2). Tras este ciclo, se estableció un periodo de descanso terapéutico de dos meses.

Segundo ciclo y alta (sesiones 7-12)

Al retomar el tratamiento, el paciente refirió una recidiva de la sintomatología (EVA 8/10), aunque se mantuvo la dosis reducida de carbamazepina (200 mg/día). Entre las semanas 8 y 10, el dolor descendió gradualmente de 7/10 a 5/10. En la undécima sesión, se alcanzó un EVA de 1/10 con una reducción drástica de la medicación a una dosis semanal de 200 mg. Finalmente, en la duodécima sesión, el paciente reportó

ausencia total de dolor (EVA 0/10) (figura 2).

Seguimiento y resultados a largo plazo

Tras el alta, se indicaron medidas complementarias como restricción de irritantes dietéticos, hidratación constante y soporte mediante terapia cognitivo-conductual. El paciente fue referido para la rehabilitación protésica definitiva. En el control clínico a los seis meses, el paciente manifestó estabilidad con un EVA de 1/10, sin requerir fármacos neuromoduladores y manteniendo únicamente la suplementación con Omega 3.

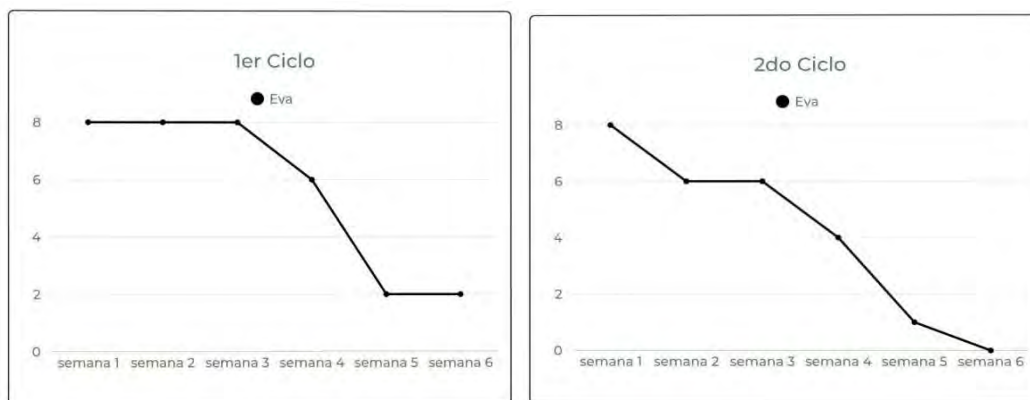


Fig. 2. Escala de dolor durante el tratamiento de fotobiomodulación.

DISCUSIÓN

El SBA es una condición crónica caracterizada por una sensación de ardor en la mucosa intraoral en ausencia de una causa local o sistémica. Se puede clasificar como primario o secundario, en este modelo, el SBA primario se refiere a una sensación de ardor persistente en ausencia de hallazgos clínicos, y el SBA secundario se refiere a una sensación de ardor relacionada con una afección subyacente

identificable. Desde entonces, las definiciones de consenso se han alejado de este modelo a favor de criterios más estrictos en los que la sensación de ardor atribuible a una afección subyacente no se considera [8,9].

Para algunos pacientes, la sensación de ardor se exagera con el consumo de alimentos o bebidas calientes y se alivia con el frío. La xerostomía es común en estos

pacientes, aunque no parece haber diferencias en el flujo salival estimulado entre pacientes con SBA y controles. Muchos pacientes con SBA experimentan alteraciones del gusto, incluido un sabor metálico o amargo persistente y alteraciones en los sabores salado, dulce o amargo. Existe alguna evidencia de que el SBA y la disfunción del gusto están vinculados a través de la hipofunción, el daño o la pérdida de inhibición de la cuerda del tímpano, una rama del nervio facial que lleva la sensación del gusto a los dos tercios anteriores de la lengua [9,10].

En estos pacientes se han propuesto enfoques multidisciplinario porque el dolor es real, aunque no se vea. Su uso para pacientes con SBA se describió por primera

vez en 2010 en un estudio piloto [11-13].

Para esta primera observación el sitio de irradiación se estableció arbitrariamente en los lados de la lengua, de acuerdo con la distribución anatómica de las fibras gustativas, independientemente de los sitios de síntomas referidos, teniendo como resultado una efectividad del 68%.

La eficacia de la TLBI en la regeneración de nervios periféricos ha sido ampliamente documentada tanto en modelos *in vitro* como en ensayos experimentales con animales [14]. A nivel celular, la TLBI optimiza el metabolismo mitocondrial al incrementar la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP), colágeno y neurotransmisores como la serotonina y las endorfinas. Estos efectos bioestimuladores

y antiinflamatorios actúan de forma sinérgica para promover la analgesia y la reparación tisular [15-16].

Cuando nos enfocamos en los tratamientos, más específicamente en TLBI, la evidencia científica respalda el uso de la terapia láser para la reducción del dolor, a pesar de la marcada heterogeneidad existente en los parámetros y protocolos clínicos reportados. La remisión de la sintomatología urente se atribuye a diversos mecanismos neurobiológicos. En primer lugar, la modulación química, el efecto analgésico se asocia a la liberación de péptidos opioides endógenos, como beta-endorfinas y encefalinas, junto con una disminución significativa en la secreción de mediadores algogénicos (bradicinina e

histamina). Y en segundo lugar, la modulación neural, donde ha descrito una reducción en la excitabilidad y la actividad de las fibras nerviosas nociceptivas (fibras C), lo cual eleva el umbral del dolor y estabiliza la transmisión del impulso nervioso en la mucosa oral [17].

CONCLUSIÓN

El SBA representa un desafío clínico complejo cuya etiología idiopática exige un abordaje diagnóstico riguroso mediante la exclusión sistemática de patologías locales y sistémicas. Como se demostró en este caso, el manejo convencional con neuromoduladores (carbamazepina) puede resultar insuficiente o generar una respuesta transitoria, lo que subraya la

necesidad de terapias alternativas más eficaces.

La fotobiomodulación emergió en este reporte como una herramienta terapéutica de primera elección, logrando una reducción significativa y sostenida del dolor y permitiendo la eliminación gradual de la carga farmacológica. Este éxito clínico resalta que el tratamiento del SBA debe ser multidisciplinario, integrando la bioestimulación con el soporte psicológico, la terapia cognitivo-conductual y una rehabilitación protésica adecuada. En conclusión, la TLBI ofrece una alternativa no invasiva y segura que mejora drásticamente la calidad de vida de los pacientes refractarios a tratamientos tradicionales.

REFERENCIAS

1. Klein B, Thoppay JR, De Rossi SS, Ciarrocca K. Burning Mouth Syndrome. *Dermatol Clin.* 2020 Oct;38(4):477-483. doi: 10.1016/j.det.2020.05.008.
2. Feller L, Fourie J, Bouckaert M, Khammissa RAG, Ballyram R, Lemmer J. Burning Mouth Syndrome: Aetiopathogenesis and Principles of Management. *Pain Res Manag.* 2017;2017:1926269. doi: 10.1155/2017/1926269.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
4. Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2013 Feb 7;19(5):665-72. doi: 10.3748/wjg.v19.i5.665.

5. Lamey PJ, Lamb AB, Hughes A, Milligan KA, Forsyth A. Type 3 burning mouth syndrome: psychological and allergic aspects. *J Oral Pathol Med.* 1994 May;23(5):216-9. doi: 10.1111/j.1600-0714.1994.tb01116.x.

6. Nagamine T. A Pharmacological and Critical Review of Caffeine and Alpha-Lipoic Acid for Burning Mouth Syndrome. *J Oral Rehabil.* 2026 Feb;53(2):603-605. doi: 10.1111/joor.70126.

7. Krief G, Haviv Y, Deutsch O, Keshet N, Almozni G, Zacks B, Palmon A, Aframian DJ. Proteomic profiling of whole-saliva reveals correlation between Burning Mouth Syndrome and the neurotrophin signaling pathway. *Sci Rep.* 2019 Mar 18;9(1):4794. doi: 10.1038/s41598-019-41297-9.

8. Romeo U, Del Vecchio A, Capocci M, Maggiore C, Ripari M. The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome. A pilot study. *Ann Stomatol (Roma).* 2010 Jan;1(1):14-8.

9. Cui Y, Xu H, Chen FM, Liu JL, Jiang L, Zhou Y, Chen QM. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis.* 2016 Sep;22(6):503-11. doi: 10.1111/odi.12422.

10. Hanna R, Chow R, Dalvi S, Arany PR, Bensadoun RJ, Santos-Silva AR, Tunér J, Carroll JD, Hamblin MR, Anders J, Rochkind S, Heiskanen V, Raber-Durlacher JE, Laakso EL. Photobiomodulation Therapy in the Management of Orofacial Neuropathic Pain- WALT Position Paper 2026. *J Clin Med.* 2026 Feb 6;15(3):1304. doi: 10.3390/jcm15031304.

11. Lu C, Zhang X, Jiang X, Jiang M, Li X, Du Q, Tang G. Long-term efficacy of photobiomodulation in burning mouth syndrome: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Dent.* 2026 Feb;165:106275. doi: 10.1016/j.jdent.2025.106275.

12. de Pedro M, López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G. Effects of photobiomodulation

with low-level laser therapy in burning mouth syndrome: A randomized clinical trial. Oral Dis. 2020 Nov;26(8):1764-1776. doi: 10.1111/odi.13443.

13. Arbabi-Kalati F, Bakhshani NM, Rasti M. Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome. J Clin Exp Dent. 2015 Oct 1;7(4):e524-7. doi: 10.4317/jced.52298.

14. Orliaguet M, Misery L. Neuropathic and Psychogenic Components of Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review. Biomolecules. 2021 Aug 18;11(8):1237. doi: 10.3390/biom11081237.

15. Sikora M, Vcev A, Siber S, Vucicevic Boras V, Rotim Ž, Matijevic M. The Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Burning Mouth Syndrome - A Pilot Study. Acta Clin Croat. 2018 Jun;57(2):312-315. doi: 10.20471/acc.2018.57.02.12.

16. Garcia-Martinez A, Alguazas I, López-Jornet P. Patient satisfaction with treatments for

burning mouth syndrome: A retrospective study using the self-assessment of treatment questionnaire and visual analogue scale. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2026 Feb;127(1):102622. doi:10.1016/j.jormas.2025.102622.

17. Pandeshwar P, Roa MD, Das R, Shastry SP, Kaul R, Srinivasreddy MB. Photobiomodulation in oral medicine: a review. J Investig Clin Dent. 2016 May;7(2):114-26. doi: 10.1111/jicd.12148.

**MANEJO CLÍNICO Y QUIRÚRGICO DE TRAUMA DENTOALVEOLAR: FRACTURA
RADICULAR HORIZONTAL, PERIODONTITIS APICAL Y CIRUGÍA ENDODÓNTICA.
REPORTE DE CASO**

Espinosa Argumedo María José¹ , Marín Torrente, Tiany² ,
Padilla Arteaga Mayra Melisa³ , Alvear Pérez, Javier⁴ ,
Plazas-Roman, Jaime⁵ 

1. Estudiante del Posgrado de Endodoncia, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.
2. Estudiante del Posgrado de Endodoncia, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.
3. Estudiante del Posgrado de Endodoncia, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.
4. Especialista en Endodoncia, docente de pregrado y postgrado de la Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.
5. Magíster en Bioinformática. Especialista en odontopediatría y ortopedia maxilar. Docente de la Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena. Docente de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena.

EMAIL: jplazasr@unicartagena.edu.co

CORRESPONDENCIA: Jaime Plazas-Román. Universidad de Cartagena. Colombia.

RESUMEN

Introducción: Las fracturas radiculares horizontales representan entre el 0,5 % y 7% de todas las lesiones traumáticas dentales, siendo significativamente más frecuentes en incisivos maxilares. Su manejo constituye un desafío clínico que requiere un abordaje multidisciplinario e integración de herramientas diagnósticas avanzadas como la tomografía computarizada de haz cónico. **Objetivo:** Describir el manejo clínico y quirúrgico secuencial de una fractura radicular horizontal compleja en un paciente adolescente, destacando las decisiones terapéuticas adoptadas y los resultados obtenidos. **Reporte de caso clínico:** Paciente masculino de 13 años que presentó fractura radicular horizontal en tercio medio del incisivo central superior izquierdo (diente 21) con separación completa de fragmentos y extrusión de 2 mm, asociada a periodontitis apical asintomática en el incisivo lateral superior izquierdo (diente 22), como consecuencia de agresión física. Se implementó un protocolo secuencial de cuatro fases: ferulización semirrígida, tratamiento endodóntico del fragmento coronario con medicación intraconducto prolongada a base de hidróxido de calcio, obturación apical con MTA, y cirugía apical para remoción del fragmento radicular separado ante la persistencia de fístula activa a las 12 semanas. **Conclusiones:** La combinación de tratamiento endodóntico conservador con cirugía apical representa un abordaje eficaz para el manejo de fracturas radiculares horizontales complejas con separación de fragmentos. El protocolo secuencial preservó la estructura dentaria y logró estabilización funcional completa con reparación ósea

evidente a los 5 meses de seguimiento, aunque se requiere seguimiento prolongado para confirmar estabilidad a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Fractura radicular horizontal; trauma dental; endodoncia; cirugía apical; MTA.

**CLINICAL AND SURGICAL MANAGEMENT OF DENTOALVEOLAR TRAUMA:
HORIZONTAL ROOT FRACTURE, APICAL PERIODONTITIS, AND ENDODONTIC
SURGERY. CASE REPORT**

ABSTRACT

Background: Horizontal root fractures account for 0.5% to 7% of all traumatic dental injuries, occurring most frequently in maxillary incisors. Their management represents a significant clinical challenge requiring a multidisciplinary approach and integration of advanced diagnostic tools such as cone-beam computed tomography. **Objective:** To describe the sequential clinical and surgical management of a complex horizontal root fracture in an adolescent patient, highlighting the therapeutic decisions adopted and the outcomes obtained. **Case Report:** A 13-year-old male patient presented with a horizontal root fracture in the middle third of the left maxillary central incisor (tooth 21) with complete fragment separation and 2 mm extrusion, associated with asymptomatic apical periodontitis in the left maxillary lateral incisor (tooth 22), following physical assault. A four-phase sequential protocol was implemented: semi-rigid splinting, endodontic treatment of the coronal fragment with

prolonged intracanal calcium hydroxide medication, apical obturation with MTA, and apical surgery for removal of the separated root fragment due to persistence of an active fistula at 12 weeks. **Conclusions:** The combination of conservative endodontic treatment with apical surgery represents an effective approach for managing complex horizontal root fractures with fragment separation. The sequential protocol preserved tooth structure and achieved complete functional stabilization with evident bone repair at 5 months of follow-up, although prolonged follow-up is required to confirm long-term stability.

KEYWORDS: Horizontal root fracture; dental trauma; endodontics; apical surgery; MTA.

INTRODUCCIÓN

Las fracturas radiculares horizontales constituyen una lesión compleja que afecta cemento, dentina y pulpa como resultado de un traumatismo directo sobre los dientes y estructuras de soporte periodontal¹. Su incidencia es relativamente baja, reportándose entre 0,5 % y 7% del total de lesiones por trauma dental, siendo significativamente más frecuente en

incisivos maxilares debido a su posición anterior prominente y mayor exposición a traumatismos directos^{2,3}.

Los incisivos centrales maxilares representan el 68% de los casos, los laterales, el 27%, mientras que solo el 5% ocurre en incisivos mandibulares⁴. Esta distribución se relaciona directamente con la anatomía facial y la prominencia de los

dientes anterosuperiores, que los hacen más susceptibles a impactos directos durante actividades cotidianas o traumatismos intencionales.

El diagnóstico de fracturas radiculares horizontales presenta desafíos significativos debido a las limitaciones de la radiografía convencional para detectar líneas de fractura no desplazadas o cuando el rayo central no es perpendicular al plano de fractura⁵. La tomografía computarizada de haz cónico ha revolucionado el diagnóstico, permitiendo la evaluación tridimensional precisa de la fractura, la localización exacta de fragmentos y la planificación del tratamiento^{6,7}.

El pronóstico de los dientes con fracturas radiculares horizontales varía considerablemente según múltiples

factores, incluyendo el tiempo transcurrido entre el trauma y el tratamiento, la etapa de desarrollo radicular, la ubicación de la fractura y la presencia de desplazamiento inicial⁸. Cvek y colaboradores reportaron que aproximadamente el 20% de los dientes con fracturas radiculares desarrollan necrosis pulpar sin evidencia de cicatrización⁹. Las fracturas del tercio medio radicular generalmente presentan mejor pronóstico que aquellas localizadas en el tercio cervical¹⁰.

El manejo contemporáneo de estas lesiones ha evolucionado hacia enfoques más conservadores que priorizan la preservación de la estructura dentaria natural. La ferulización flexible se ha establecido como el tratamiento de elección para la estabilización inicial, mientras que las

decisiones sobre tratamiento endodóntico se basan en la evaluación de la vitalidad pulpar y la presencia de signos de infección¹¹.

El objetivo del presente reporte es describir el manejo clínico y quirúrgico secuencial de una fractura radicular horizontal compleja en un paciente adolescente, destacando las decisiones terapéuticas adoptadas y los resultados obtenidos.

Presentación del Caso

Información del paciente

Paciente masculino de 13 años de edad acudió al Posgrado de Endodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Cartagena, acompañado de su abuela, refiriendo trauma dentoalveolar tras

agresión física ocurrida 1 semana antes de la consulta. El menor sufrió un impacto facial directo con afectación de dientes anterosuperiores, manifestando dolor leve en la zona traumatizada. El paciente no reportó antecedentes médicos sistémicos relevantes ni alergias farmacológicas conocidas.

Hallazgos clínicos

Al examen extraoral no se evidenciaron edema, hematomas o asimetrías faciales. El examen intraoral reveló dentición permanente completa con adecuada higiene oral. El incisivo central superior izquierdo (diente 21) presentaba extrusión de 2 mm, fuera de la línea de oclusión, con movilidad grado III según Miller. Se observó

un ligero sangrado del surco gingival. El incisivo lateral superior izquierdo (diente 22) mantuvo posición normal sin movilidad. (Tabla 1). No se realizaron pruebas de

sensibilidad ni percusión al momento de la consulta.

Tabla 1. Evaluación clínica inicial

Parámetro clínico	Diente 21	Diente 22
Movilidad dental	Grado III	Grado 0
Palpación apical	No dolorosa	No dolorosa
Extrusión	2mm	Ausente

Fuente: elaboración propia.

Cronología y evaluación diagnóstica

Los síntomas se presentaron inmediatamente después del trauma ocurrido. El examen radiográfico periapical reveló separación evidente del fragmento

apical del diente 21 en el tercio medio radicular, con línea de fractura horizontal transversal. Se evidenció ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal en zona de fractura, con desplazamiento del

fragmento apical en dirección distal. (Tabla 2).Figura (1A).

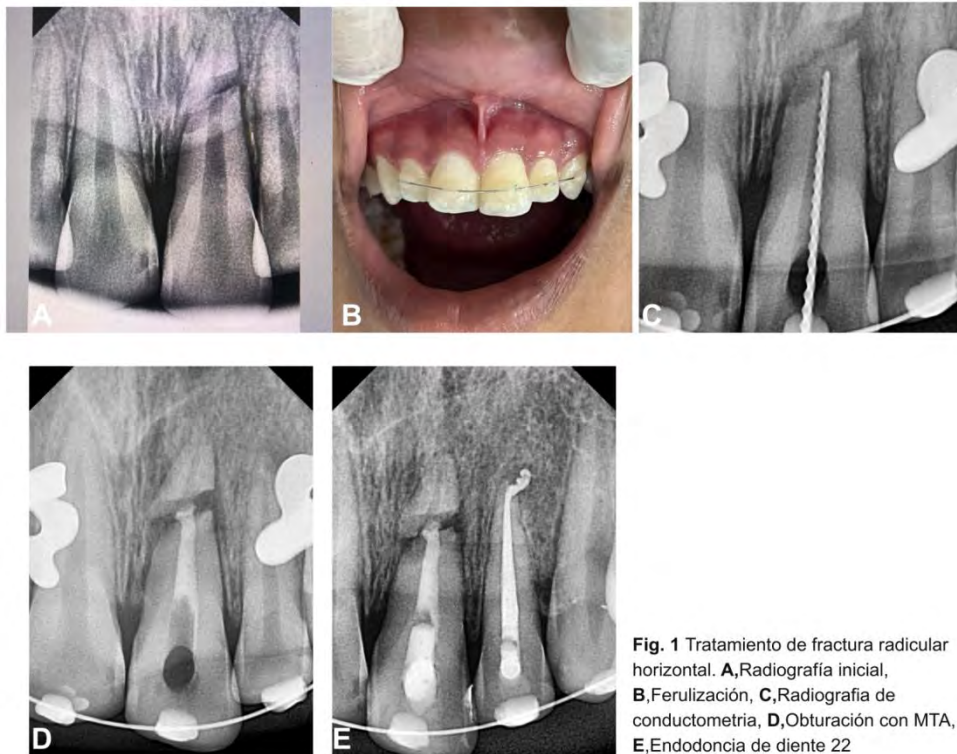


Fig. 1 Tratamiento de fractura radicular horizontal. **A**,Radiografía inicial, **B**,Ferulización, **C**,Radiografía de conductometría, **D**,Obturación con MTA, **E**,Endodoncia de diente 22

Figura 1. Tratamiento endodóntico de fractura radicular horizontal en el diente 21. **A.** Radiografía periapical inicial: fractura radicular horizontal en tercio medio con separación completa de fragmentos y desplazamiento distal del fragmento apical. **B,** Ferulización semirrígida con arco ortodóntico para estabilización del fragmento coronario. **C,** Radiografía de conductometría: lima en longitud de trabajo hasta el nivel de fractura (18,5 mm). **D,** Obturación apical con MTA en 5 mm apicales del fragmento coronario. **E,** tratamiento endodóntico de diente 22 con sistema WaveOne

En el diente 22 se identificó zona diámetro, compatible con periodontitis radiolúcida apical circunscrita de 2 mm de apical asintomática establecida. Se observó

pérdida de continuidad de la lámina dura periodontal apical.
periapical y ensanchamiento del espacio

Tabla 2. Hallazgos por imágenes

Estructura evaluada	Diente 21	Diente 22
Línea de fractura	Horizontal tercio medio	Ausente
Separación fragmentos	Completa 3mm	No aplica
Desplazamiento	2.5mm distal	No aplica
Rotación fragmento	15° horario	No aplica
Lesión apical	No evidente	2.3x3.1x2.5mm
Lámina dura	Interrumpida	Pérdida continuidad

Fuente: elaboración propia.

La tomografía de haz cónico confirmó desplazamiento del fragmento apical de 2,5 separación completa de fragmentos sin mm distal y rotación de 15 grados horarios. posibilidad de unión conservadora. La Se confirmó la integridad de las tablas óseas evaluación tridimensional mostró vestibular y palatina. (Figura 2).



Fig. 2 Imágenes de la CBTC **A**, Corte coronal **B**, Corte sagital

Figura 2. Evaluación mediante tomografía computarizada de haz cónico (CBCT). **A.** Corte coronal: separación completa de fragmentos con desplazamiento distal de 2,5 mm del fragmento apical. **B.** Corte sagital: rotación de 15° en sentido horario del fragmento apical con integridad de las tablas óseas vestibular y palatina.

Diagnóstico

Basándose en hallazgos clínicos, radiográficos y tomográficos, según la clasificación de Andreasen, se estableció una fractura radicular horizontal en el tercio medio con separación completa de fragmentos en el diente 21, asociada con

necrosis pulpar del fragmento coronario y extrusión dental de 2 mm. Para el diente 22 se diagnosticó periodontitis apical asintomática con necrosis pulpar.

Intervención terapéutica

Fase 1: Estabilización inicial

Previo anestesia local con lidocaína al 2 % con epinefrina 1:80.000, se reposicionó cuidadosamente el diente 21 hasta la posición anatómica original. Se ejecutó ferulización con nylon y resina compuesta desde el diente 12 hasta el 23, diseñada como semirrígida. Se prescribió ibuprofeno 400 mg cada 8 horas y aplicación de hielo intermitente.

Fase 2: Tratamiento endodóntico conservador

Una semana después se modificó a ferulización a arco ortodóntico. Figura (1B). Se inició tratamiento endodóntico del fragmento coronario mediante apertura cameral palatina. La conductometría

estableció una longitud de trabajo de 18,5 mm hasta el nivel de fractura. Instrumentación manual con limas K hasta calibre 40, irrigación con hipoclorito de sodio 5,25 % y activación sónica. Figura (1C).

Fase 3: Manejo de complicaciones

Tres semanas después, el paciente desarrolló fístula activa en el surco vestibular con drenaje purulento. Fistulografía con cono de gutapercha confirmó relación directa entre fístula y zona de separación de fragmentos. Se implementó medicación intraconducto con hidróxido de calcio, renovada cada semana durante 6 semanas.

Fase 4: Obturación y resolución quirúrgica

Tras medicación prolongada con reducción sin resolución completa, se procedió con obturación apical utilizando MTA en 5 mm apicales del fragmento coronario (Figura 1D). Paralelamente, se trató

endodónticamente el diente 22 con el sistema WaveOne Gold (Figura 1E). La persistencia de fístula después de 12 semanas indicó la necesidad de cirugía apical para la remoción del fragmento radicular separado. (Tabla 3).

Tabla 3. Protocolo de tratamiento

Fase	Procedimiento	Técnica utilizada	Duración
1	Estabilización	Ferulización semirrígida	Inmediata
2	Endodoncia	Instrumentación + Ca(OH) ₂	6 semanas
3	Obturación	MTA 5 mm apicales	1 sesión
4	Cirugía apical	Remoción fragmento	1 sesión

Fuente: elaboración propia.

Seguimiento y Resultados

Evolución postoperatoria inmediata

El período postoperatorio transcurrió sin complicaciones significativas siguiendo el protocolo establecido de manejo posquirúrgico. Se prescribió régimen antibiótico profiláctico con amoxicilina 500 mg cada 8 horas durante 7 días para prevenir infecciones secundarias, complementado con analgesia mediante ibuprofeno 400 mg cada 8 horas por 5 días para el control del dolor e inflamación. El protocolo también incluyó enjuagues con clorhexidina al 0,12 % cada 12 horas durante una semana, aplicación de hielo intermitente durante las primeras 24 horas y dieta blanda por 48 horas para minimizar el trauma mecánico en el área intervenida.

Durante la cita de control a los 7 días poscirugía para retiro de suturas, se documentó resolución completa de la fístula activa que había persistido durante 12 semanas consecutivas de tratamiento endodóntico conservador. La inspección clínica reveló ausencia total de sintomatología dolorosa, cicatrización de tejidos blandos sin signos de infección, dehiscencia o complicaciones inflamatorias, confirmando el éxito inmediato del procedimiento quirúrgico. El proceso de cicatrización evidenció características de primera intención, con bordes de la herida bien coaptados y tejido granulomatoso sano. (Figura 3).

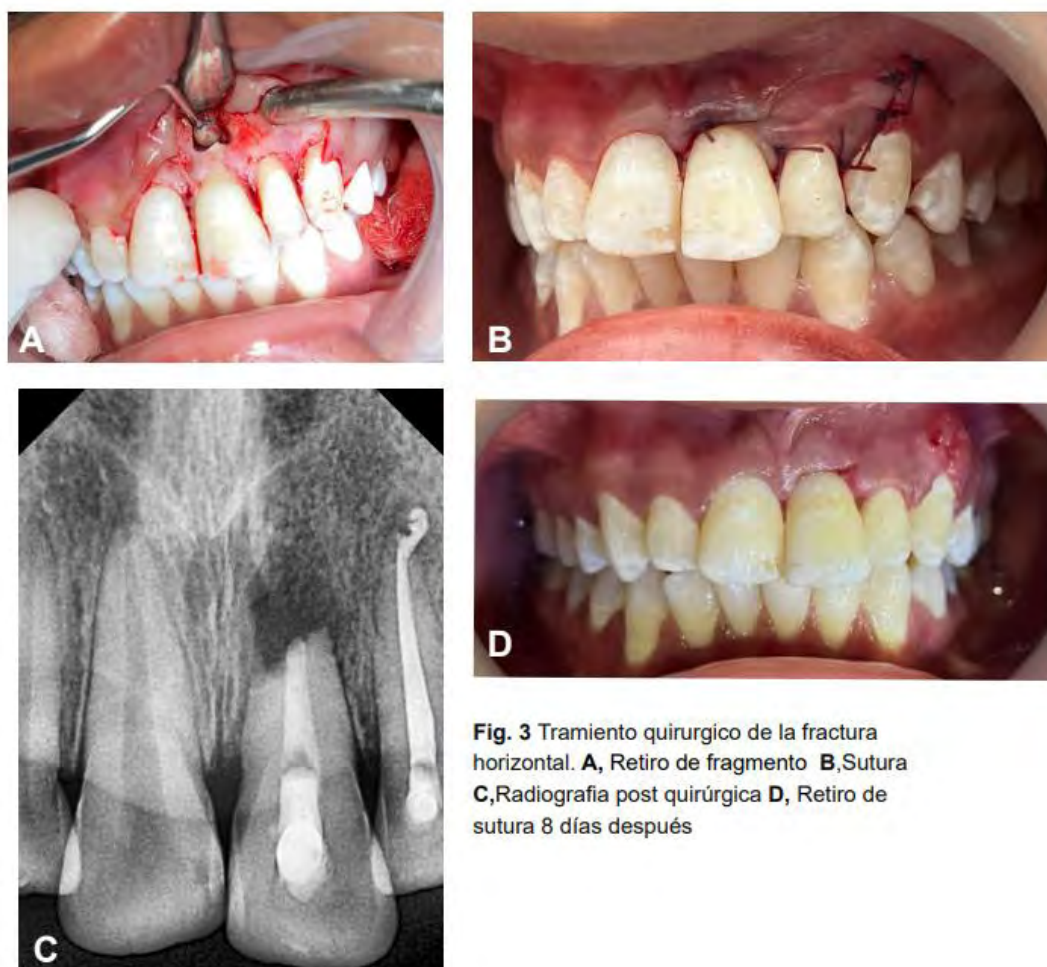


Fig. 3 Tratamiento quirúrgico de la fractura horizontal. **A**, Retiro de fragmento **B**, Sutura **C**, Radiografía post quirúrgica **D**, Retiro de sutura 8 días después

Figura 3. Tratamiento quirúrgico de la fractura radicular horizontal. **A**, colgajo mucoperióstico y remoción del fragmento apical separado. **B**, cierre con sutura y férula in situ. **C**, Radiografía postquirúrgica inmediata: MTA en el ápice del fragmento coronario y zona quirúrgica consolidada. **D**, control clínico a los 8 días: retiro de sutura y ausencia de fístula activa.

Evaluación a mediano plazo

El seguimiento a un mes poscirugía marcó un hito importante en el tratamiento al permitir la remoción de la férula semirrígida que había proporcionado estabilización durante todo el proceso terapéutico. La evaluación de la estabilidad del diente 21 reveló ausencia completa de movilidad patológica, permitiendo el restablecimiento progresivo de la función masticatoria normal sin restricciones dietéticas adicionales. La evaluación radiográfica periapical mostró evidencia temprana de reparación ósea apical caracterizada por disminución gradual de la radiolucidez periapical previa, reorganización del patrón trabecular óseo en la zona quirúrgica y mantenimiento de la integridad del material obturador MTA.

Evaluación a largo plazo

La evaluación clínica y radiográfica a los 5 meses de seguimiento confirmó la estabilización completa y exitosa del caso tratado. Los hallazgos radiográficos demostraron consolidación ósea evidente en la zona quirúrgica con restablecimiento de la lámina dura apical, indicando cicatrización periapical completa. La integridad del MTA se mantuvo sin evidencia de desplazamiento o disolución, y el espacio del ligamento periodontal se encontró dentro de límites anatómicos normales. No se observó evidencia de recurrencia de lesiones apicales, signos de reabsorción radicular externa o interna, o complicaciones tardías que pudieran comprometer el pronóstico a largo plazo. (Figura 4).

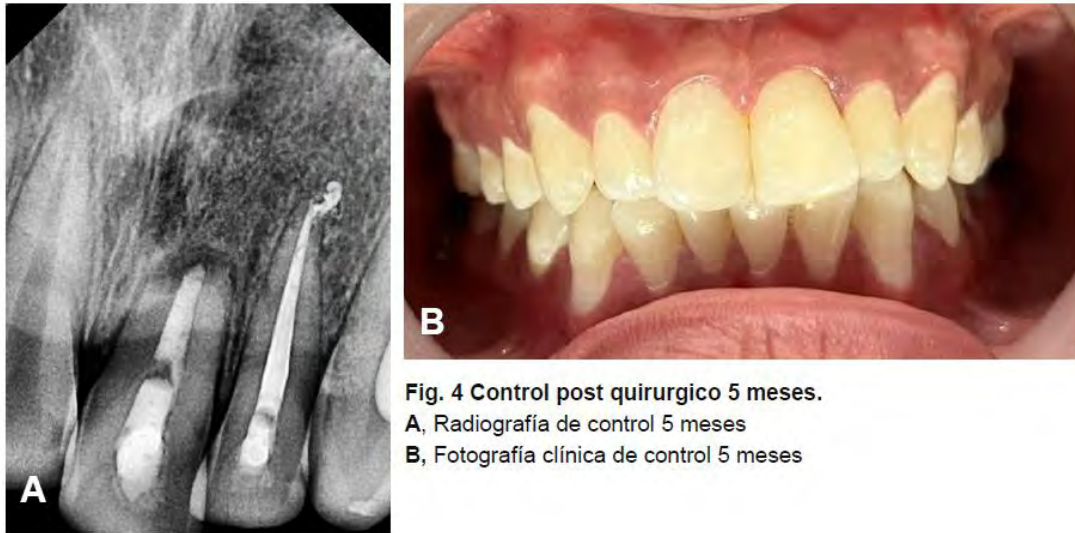


Fig. 4 Control post quirurgico 5 meses.
A, Radiografía de control 5 meses
B, Fotografía clínica de control 5 meses

Figura 4. Control postquirúrgico a los 5 meses. **A.** Radiografía de control: reducción del área radiolúcida periapical, restablecimiento de lámina dura apical y trabeculado óseo organizado. **B.** Fotografía clínica: encías de coloración rosada normal, ausencia de fístula e inflamación, papilas interdentales en posición interproximal adecuada.

La funcionalidad del diente se restableció completamente, permitiendo masticación normal sin sensibilidad o molestias. La evaluación de percusión vertical y horizontal resultó negativa, indicando ausencia de inflamación periapical residual. La palpación apical no reveló sensibilidad ni

alteraciones en tejidos blandos circundantes. El paciente reportó satisfacción completa con el tratamiento y ausencia de sintomatología asociada al trauma dental inicial.

Control postquirúrgico a los 5 meses.

Radiográficamente se observa reducción del área radiolúcida periapical en comparación con la radiografía inicial, lo que sugiere proceso de reparación ósea en curso, trabeculado óseo organizado y compacto, leve ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal, continuidad de la lámina dura, clínicamente ausencia de fístula, encías de color rosa pálido sin presencia de inflamación, papilas interdetales en buena posición interproximal.

Discusión

Este caso ilustra exitosamente el manejo multifásico de una fractura radicular horizontal compleja en un paciente joven,

demostrando la efectividad de combinar tratamiento endodóntico conservador con intervención quirúrgica cuando las circunstancias clínicas lo requieren. La fractura en el tercio medio con separación completa de fragmentos representaba un desafío terapéutico significativo, especialmente considerando la edad del paciente y la importancia de preservar la dentición natural durante el período de crecimiento y desarrollo.

La decisión inicial de implementar tratamiento endodóntico conservador del fragmento coronario se fundamentó en evidencia científica que demuestra que la necrosis pulpar ocurre en aproximadamente el 20-25 % de las fracturas radiculares horizontales, particularmente cuando existe separación

de fragmentos¹². El desarrollo de fístula activa tres semanas después del trauma confirmó el diagnóstico de necrosis pulpar y justificó plenamente la continuación del tratamiento endodóntico.

La utilización de MTA para la obturación apical del fragmento coronario representó una decisión terapéutica apropiada basada en las excelentes propiedades biocompatibles de este material, su capacidad de sellado en ambiente húmedo y su potencial para estimular la regeneración de tejidos periapicales¹³. Los resultados obtenidos a los 3 meses de seguimiento confirman la efectividad del MTA en este contexto clínico específico.

La persistencia de la fístula activa después de 12 semanas de tratamiento endodóntico conservador justificó la decisión de

proceder con cirugía apical. Esta decisión se alineó con principios de tratamiento basados en evidencia que indican que la presencia de fragmentos radiculares separados en casos de fracturas horizontales puede mantener la irritación periapical y comprometer la cicatrización¹⁴.

La tomografía computarizada de haz cónico resultó determinante tanto en el diagnóstico inicial como en la planificación quirúrgica. Mientras que las radiografías periapicales proporcionaron información diagnóstica básica, la CBCT permitió la evaluación tridimensional precisa de la separación de fragmentos, la localización exacta del fragmento apical y la evaluación de la integridad de las estructuras óseas circundantes¹⁴.

Conclusiones

El manejo multifásico de fracturas radiculares horizontales complejas requiere un enfoque secuencial que integre adecuadamente el tratamiento endodóntico conservador con intervención quirúrgica cuando las circunstancias clínicas lo justifiquen. Este caso demostró que el tratamiento endodóntico del fragmento coronario con medicación prolongada y obturación con MTA puede controlar efectivamente la infección periapical, aunque la presencia de fragmentos separados frecuentemente requiere remoción quirúrgica para cicatrización completa.

La tomografía computarizada de haz cónico se estableció como herramienta diagnóstica fundamental para la evaluación

tridimensional precisa y planificación quirúrgica efectiva. El protocolo desarrollado preservó exitosamente la estructura dentaria mientras resolvió la infección asociada, logrando estabilización funcional completa y reparación ósea evidente a corto plazo.

Los resultados favorables obtenidos validan este enfoque terapéutico como alternativa viable para casos similares en pacientes jóvenes. La combinación apropiada de técnicas conservadoras y quirúrgicas, guiada por evaluación diagnóstica precisa, optimiza las posibilidades de preservación dental durante períodos críticos de desarrollo, aunque se requiere seguimiento prolongado para confirmar estabilidad a largo plazo.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con este reporte de caso.

Ética: Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Cartagena. Se obtuvo consentimiento informado del acudiente legal del paciente para todos los procedimientos realizados y para la documentación del caso con fines académicos.

Fuente de financiación: Este estudio no recibió financiación específica de agencias públicas, comerciales o sin fines de lucro.

Contribuciones de los autores: MEA, TMT y MPA. Participaron en la planificación del tratamiento, ejecución de procedimientos clínicos, recolección de datos, análisis de resultados y redacción del manuscrito. JAP y

J.PR. supervisaron el caso clínico y revisaron críticamente el manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

REFERENCIAS

1. May JJ, Cohenca N, Peters OA. Contemporary management of horizontal root fractures to the permanent dentition: diagnosis-radiologic assessment to include cone-beam computed tomography. J Endod. 2013;39(3 Suppl):S20-25. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.10.022>
2. Saikia, A., Patil, S. S., Ms, M., Cv, D., Sabarish, R., Pandian, S., Anthonappa, R., Walia, T., & Shahwan, M. J. S. A. (2023). Systematic review of clinical practice guidelines for traumatic dental injuries. Dental traumatology: official publication of International Association for Dental Traumatology, 39(4), 371–380. <https://doi.org/10.1111/edt.12838>

3. Kahler B, Hu JY, Marriot-Smith CS, Heithersay GS. Splinting of teeth following trauma: a review and a new splinting recommendation.

Aust Dent J. 2016;61(Suppl 1):59-73.

<https://doi.org/10.1111/adj.12398>

4. Levin L, Day PF, Hicks L, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: General introduction. Dent Traumatol. 2020;36(4):309-313.

<https://doi.org/10.1111/edt.12574>

5. Patel S, Brown J, Semper M, Abella F, Mannocci F. European Society of Endodontology position statement: Use of cone beam computed tomography in endodontics.

Int Endod J. 2019;52(12):1675-1678.

<https://doi.org/10.1111/iej.13187>

6. Silva EJNL, Pinto KP, Ferreira CM, Belladonna FG, De-Deus G, Dummer PMH. Current status on minimal access cavity preparations: a critical analysis and a proposal for a universal

nomenclature. Int Endod J. 2020;53(12):1618-1635. <https://doi.org/10.1111/iej.13391>

7. Antunes, H. S., Rôças, I. N., Alves, F. R., & Siqueira, J. F., Jr. (2015). Total and Specific Bacterial Levels in the Apical Root Canal System of Teeth with Post-treatment Apical Periodontitis. Journal of Endodontics, 41(7), 1037–1042.

<https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.03.008>

8. Tomson, P. L., & Simon, S. R. (2016). Contemporary Cleaning and Shaping of the Root Canal System. Primary dental journal, 5(2), 46–53.

<https://doi.org/10.1308/205016816819304196>

9. Torabinejad M, Parirokh M, Dummer PMH. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview - part II: other clinical applications and complications. Int Endod J. 2018;51(3):284-317.

<https://doi.org/10.1111/iej.12843>

10. Plotino G, Grande NM, Isufi A, et al. Fracture strength of endodontically treated teeth with different access cavity designs. J Endod. 2017;43(6):995-1000.
<https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.01.022>

treatment: systematic review of the literature - Part 1. Effects of study characteristics on probability of success. Int Endod J. 2007;40(12):921-939.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2007.01322.x>

11. Srivastava S. (2024). Root Canal Instrumentation: Current Trends and Future Perspectives. Cureus, 16(4), e58045.
<https://doi.org/10.7759/cureus.58045>

12. Alghamdi, F., Alhaddad, A. J., & Abuzinadah, S. (2020). Healing of Periapical Lesions After Surgical Endodontic Retreatment: A Systematic Review. Cureus, 12(2), e6916.
<https://doi.org/10.7759/cureus.6916>

13. Estrela, C., Holland, R., Estrela, C. R., Alencar, A. H., Sousa-Neto, M. D., & Pécora, J. D. (2014). Characterization of successful root canal treatment. Brazilian dental journal, 25(1), 3–11.
<https://doi.org/10.1590/0103-6440201302356>

14. Ng YL, Mann V, Rahbaran S, Lewsey J, Gulabivala K. Outcome of primary root canal

HIPERPLASIA GINGIVAL ESPONGIÓTICA JUVENIL EN FEMENINA BAJO TRATAMIENTO ORTODÓNCICO: REVISIÓN DE LA LITERATURA Y REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

Cruz-Grez, Fernando¹ , Osorio-Guerrero, Karla Fernanda² ,
Veras-Hernández, Miriam³ , Lucas-Rincón, Salvador Eduardo³ ,
Mendoza-Rodríguez, Martha³ , Navarrete-Hernández, José³ ,
Márquez-Corona, María de Lourdes³ , Medina-Solís, Carlo E.^{3,4} 

1. Práctica clínica privada en Ortodoncia. Pachuca, México.
2. Práctica clínica privada en Odontopediatría. Pachuca, México.
3. Área Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.
4. Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología "Keisaburo Miyata" de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México.

EMAIL: cemedinas@yahoo.com

CORRESPONDENCIA: Jaime Carlo Eduardo Medina-Solís: Área Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

RESUMEN

La hiperplasia gingival espongiótica juvenil (HGEJ) es una lesión benigna rara que afecta principalmente a niños y adolescentes. Se presenta un caso de una paciente femenina de 12 años bajo tratamiento ortodóntico, con una masa gingival eritematosa, papilomatosa y sangrante entre los dientes 22 y 23. La lesión, de 8 mm, era blanda, indolora y asociada a buena higiene bucal. El diagnóstico diferencial incluyó granuloma piógeno y granulomatosis de Wegener. La biopsia excisional confirmó HGEJ, revelando proliferación fibrovascular, acantosis y espongiosis epitelial. El manejo consistió en escisión quirúrgica conservadora, con evolución favorable y bajo riesgo de recidiva. Este caso destaca la importancia del diagnóstico histopatológico para diferenciar la HGEJ de otras lesiones proliferativas, así como la necesidad de un enfoque interdisciplinario y control de factores irritantes locales en pacientes pediátricos. La exéresis quirúrgica y el seguimiento periódico son clave para un pronóstico óptimo.

PALABRAS CLAVE: Salud bucal; hiperplasia gingival espongiótica juvenil; adolescentes; encía.

JUVENILE SPONGIOTIC GINGIVAL HYPERPLASIA IN A FEMALE UNDERGOING ORTHODONTIC TREATMENT: LITERATURE REVIEW AND A CLINICAL CASE REPORT

ABSTRACT

Juvenile spongiotic gingival hyperplasia (JSGH) is a rare, benign lesion primarily affecting children and adolescents. We present a case of a 12-year-old female undergoing orthodontic treatment, presenting with an erythematous, papillary, and bleeding gingival mass between teeth 22 and 23. The 8-mm lesion was soft, painless, and associated with good oral hygiene. Differential diagnoses included pyogenic granuloma and Wegener's granulomatosis. Excisional biopsy confirmed JSGH, revealing fibrovascular proliferation, acanthosis, and epithelial spongiosis. Management involved conservative surgical excision, with favorable outcomes and low recurrence risk. This case underscores the importance of histopathological diagnosis to differentiate JSGH from other proliferative gingival lesions, as well as the need for an interdisciplinary approach and control of local irritants in pediatric patients. Surgical excision and periodic follow-up are crucial for optimal prognosis.

KEYWORDS: Oral health; juvenile spongiotic gingival hyperplasia; adolescents; gingiva.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia gingival espongiótica juvenil (HGEJ) es una entidad patológica benigna poco común que se manifiesta como un crecimiento gingival, predominantemente en niños y adolescentes. Se caracteriza por un agrandamiento gingival localizado de aspecto eritematoso y esponjoso, con predominancia en la región anterior de la cavidad bucal, aunque también se han descrito casos en el paladar y el vestíbulo. La lesión tiene un aspecto clínico distintivo, presentándose como un agrandamiento blando y de superficie lisa o levemente papilomatosa, que a menudo provoca preocupación en padres y pacientes debido a su aspecto clínico llamativo (1-3).

Se ha demostrado que esta patología no tiene un claro predominio de género, se pensaba que el sexo femenino tenía una mayor prevalencia con una proporción de 2.3:1 en relación con los hombres, no obstante, algunos estudios han sugerido lo contrario. El 77% de la población que presenta esta patología es de tez blanca (4). Suele afectar a pacientes menores de 18 años, particularmente en los primeros 5 años o en la segunda década de vida (1). Aunque se la denomina juvenil, también se han descrito varios casos en adultos, lo que genera más confusión (2).

Fue descrita por primera vez por Darling et al., (5) quien reconoce el diagnóstico microscópico de la mucositis espongiótica aguda como un análogo de la dermatitis

espongiótica aguda de la piel y define una entidad clínico patológica específica "gingivitis espongiótica juvenil" dentro de este espectro microscópico. Posteriormente, Chang. et al. (4) proponen el término de Hiperplasia gingival localizada espongiótica juvenil, debido a que todos los casos se caracterizaban por presentar hiperplasia.

Características clínicas y epidemiológicas

La presentación clínica más clásica es un crecimiento gingival papilar, a menudo pediculado, rojo y fácilmente sangrante en pacientes jóvenes (4). La HGEJ se presenta típicamente como una masa bien delimitada en el margen gingival, con una distribución preferencial en la encía adherida de los dientes anteriores, aunque también puede

afectar el área interdental (1). Muestra una textura aterciopelada y es característicamente de naturaleza recurrente (2). La lesión tiende a ser indolora y de crecimiento lento, con bordes definidos que la diferencian de otras lesiones gingivales inflamatorias. Su consistencia blanda y su aspecto eritematoso se deben principalmente a la proliferación de tejido epitelial y al edema subyacente, lo que le confiere su apariencia de "esponjosidad".

Etiopatogenia

Aunque la etiología exacta de la HGEJ no se ha definido claramente (2,6), se considera que su desarrollo está influenciado por una combinación de factores locales e intrínsecos. Se ha postulado que las alteraciones en la respuesta inmunológica

local, factores hormonales propios de la pubertad y características particulares del tejido gingival en crecimiento podrían contribuir a la aparición de esta hiperplasia.

A nivel histopatológico, se ha identificado una proliferación epitelial con elongación de las crestas interpapilares, acompañada de un epitelio acantótico con un patrón de disposición espongiótico (dilatación de los espacios intercelulares) y una inflamación leve del tejido conectivo subyacente. Estos cambios histológicos sugieren un estímulo inflamatorio crónico leve, posiblemente desencadenado por la acumulación de placa dental o factores irritantes locales.

La etiopatogenia no está del todo clara, se han encontrado factores tanto locales, sistémicos y/o traumáticos que pueden estar asociados a la patología como el VIH o VPH,

los niveles altos de estrógenos o progesterona, infecciones bacterianas o fúngicas, ortodoncia, biofilm y respiración bucal (1).

Características histológicas

Las características histopatológicas no son patognomónicas (2). La HGEJ se caracteriza por un epitelio acantótico y espongiótico con aumento de la queratinización y elongación de las crestas epiteliales. El estroma subyacente muestra un infiltrado inflamatorio crónico leve a moderado, compuesto predominantemente por linfocitos y ocasionales células plasmáticas. Estas características ayudan a diferenciarla de otras lesiones proliferativas gingivales, como el granuloma piógeno o las lesiones fibromatosas.

Histopatológicamente, las lesiones exhiben una hiperplasia epitelial papilar sutil con edema intercelular prominente y exocitosis neutrofílica del epitelio escamoso superficial hiperplásico (4). Se han descrito tres variantes: exofítica/papilar, plana y micropapilar e histopatológicamente se caracteriza por hiperplasia epitelial, espongirosis (edema intercelular), pérdida de queratinización y exocitosis de células proinflamatorias. El tejido ectópico que constituye la LJS GH puede interrumpir la capa de tejido queratinizado normal haciéndola más propensa a lesiones mecánicas, lo que da como resultado daño celular, inflamación e hiperplasia (1).

Diagnóstico Diferencial

La HGEJ puede ser fácilmente confundida con otras patologías gingivales reactivas o proliferativas, lo que dificulta su diagnóstico clínico inicial. Su diagnóstico diferencial con otras lesiones gingivales proliferativas es crucial para evitar tratamientos innecesarios y asegurar un manejo adecuado (3). Entre las principales entidades a considerar se encuentran:

Granuloma piógeno: lesión benigna de naturaleza vascular, que se presenta como una masa eritematosa, de crecimiento rápido y que puede ulcerarse fácilmente.

Fibroma osificante periférico: tumor gingival reactivo con contenido mineralizado, caracterizado por un crecimiento más firme y fibroso que la HGEJ.

Hiperplasia gingival inducida por fármacos: comúnmente asociada con medicamentos

como fenitoína, ciclosporina o antagonistas de calcio, presenta un patrón de crecimiento más difuso y generalizado, frecuentemente con compromiso periodontal.

Gingivitis de la pubertad: sin embargo, difiere de este ya que la LJS GH no está asociada a placa dental y no responde a medidas de higiene oral (1).

Además, es importante diferenciar la HGEJ de condiciones más raras, como los tumores odontogénicos gingivales o los quistes de erupción, que también pueden presentarse en pacientes jóvenes y en la región anterior del maxilar y la mandíbula.

Abordaje diagnóstico

El diagnóstico de la HGEJ se basa en una combinación de características clínicas e

histopatológicas. La evaluación clínica debe incluir un análisis detallado de la historia médica y dental del paciente, descartando la presencia de síndromes hereditarios o condiciones sistémicas asociadas a hiperplasia gingival. Dado que la HGEJ suele presentarse en niños y adolescentes sanos sin antecedentes médicos significativos, es crucial realizar un examen histopatológico para confirmar el diagnóstico (1,7).

Manejo Terapéutico

El tratamiento de la HGEJ depende de su tamaño, ubicación y del impacto estético y funcional que pueda tener en el paciente. Dado su carácter benigno y la tendencia a no afectar el periodonto profundo, la exéresis quirúrgica local con márgenes conservadores y el control de factores irritantes locales,

suele ser el tratamiento de elección. La escisión quirúrgica debe realizarse bajo anestesia local, asegurando la eliminación completa de la masa, con un pronóstico generalmente favorable y bajo riesgo de recidiva (3,8,9). Aunque también se reportan tratamientos de casos con crioterapia, ablación con láser, aplicación tópica de corticosteroides e incluso se reportan resolución espontánea (8,10-12).

En casos donde la lesión se asocie a factores irritantes locales, como acumulación de placa o higiene oral deficiente, se debe instruir al paciente y a sus padres en técnicas de cepillado adecuadas y medidas de control de placa para prevenir la recurrencia. El seguimiento periódico es esencial, ya que, aunque la HGEJ tiene un bajo potencial de

recidiva, puede reaparecer en casos de persistencia de factores predisponentes (3).

El presente reporte describe un caso clínico de HGEJ en un paciente pediátrico, con énfasis en sus características clínicas, hallazgos histológicos y manejo terapéutico, con el fin de contribuir a la comprensión de esta entidad poco frecuente y ofrecer un enfoque diagnóstico y terapéutico adecuado.

Reporte de caso clínico

Paciente femenina de 12 años de edad bajo tratamiento de ortodoncia acude a la consulta privada para seguimiento de tratamiento ortodóntico. Se queja de enrojecimiento y sangrado de las encías y un pequeño crecimiento con superficie lisa en relación con los dientes 22 y 23, de

aproximadamente un mes de evolución. No había antecedentes de dolor (Figura 1).



Figura 1. Lesión inicial.

Al interrogatorio la madre refiere no presencia de síndromes ni enfermedades sistémicas, no consume medicamentos. No presenta hábitos orales deletéreos. En el examen clínico bucal, se observó una masa sésil de unos 5 mm de circunferencia, eritematosa y discreta que afectaba la encía marginal y la papila interdental, sobre la cara

vestibular de los dientes anteriores superiores 22 y 23. Se extendía en la región interdental desde la parte media del margen gingival del diente 22 hasta la parte media del margen gingival del diente 23. La superficie punteada parecía aterciopelada. A la palpación, no era dolorosa, era blanda, friable y sangraba con una ligera provocación. La paciente tenía una buena higiene bucal (Figura 2). Se observó un crecimiento entre la primer y segunda sesión, de aproximadamente 2 a 3 mm con un mes de diferencia (Figura 1 vs Figura 2).



Figura 2. Presentación clínica de la lesión en papila gingival vestibular entre órganos dentarios 12 y 13. Un mes después del hallazgo clínico.

Se consideró el diagnóstico diferencial entre granuloma piógeno, granulomatosis de Wegener e hiperplasia gingival espongiótica juvenil. Se realizó una biopsia escisional, a los dos meses del hallazgo clínico, de la lesión bajo anestesia local con articaina (Articaína HCl 4% / Epinefrina 1:100,000;

Turbocaina, Zeyco, Zapopan, México) y se aplicó un apósito quirúrgico.

Descripción macroscópica

Espécimen único de tejido blando fijado en formol, que mide 0.5 x 0.6 x 0.3 cm. Presentando forma semi ahusada, superficie lobulada, color blanquecino amarillento con

zonas marrón claro y oscuro, así como consistencia blanda. Se realizó corte

longitudinal, siendo incluidos todos los fragmentos para procesamiento.



Figura 2. Espécimen, vista macroscópica.

Descripción microscópica

En las secciones estudiadas de los cortes histopatológicos teñidos con hematoxilina y eosina. Se identifican fragmentos de tejido con lesión reactiva, caracterizada por la

formación de un crecimiento cupuliforme, compuesto por una proliferación de tejido conectivo fibrovascular maduro, permeado por vasos de diversos calibres hemocongestionados, en el cual se

identifican focos medianos de moderado a severo infiltrado inflamatorio crónico. Dicho tejido se encuentra cubierto por epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, el cual exhibe notable acantosis

(engrosamiento de la capa de células espinosas), espongiosis (edema intercelular), papilomatosis, crestas irregulares, anchas y anastomosadas, así como hiperplasia basilar.

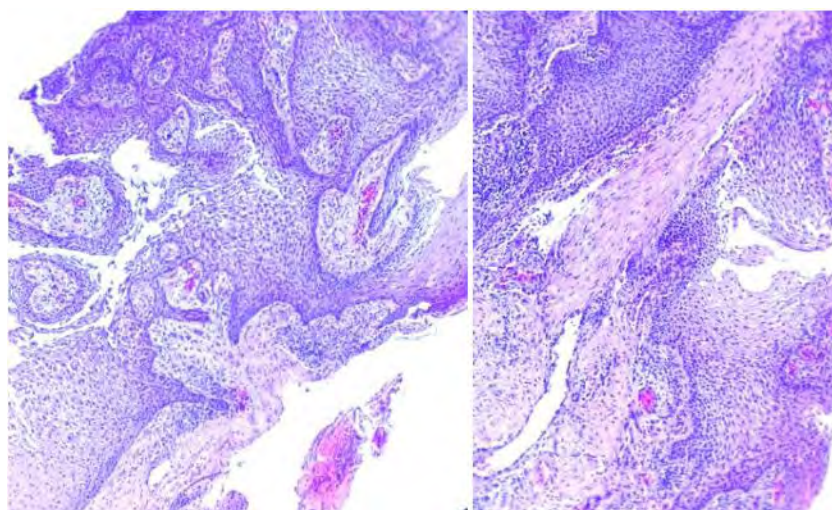


Figura 3. Presentación histológica. Cortes histopatológicos teñidos con hematoxilina y eosina.

Discusión

La hiperplasia gingival espongíotica juvenil (HGEJ) es una patología poco común y con

características clínicas que pueden superponerse a otras lesiones gingivales reactivas o proliferativas. Esto genera

desafíos en el diagnóstico clínico diferencial, ya que puede confundirse con condiciones como el granuloma piógeno, el fibroma osificante periférico o la gingivitis de la pubertad (9,13,14). El caso ilustra la importancia de un enfoque multidisciplinario con diagnóstico integral, que incluya la historia clínica detallada, la evaluación de factores locales y el análisis histopatológico. Este caso subraya la necesidad de que los clínicos, especialmente odontopediatras y ortodoncistas, estén familiarizados con esta patología para distinguirla de otras condiciones gingivales proliferativas.

Aunque la etiología de la HGEJ no está completamente definida (2,6,9), en este caso la paciente estaba bajo tratamiento ortodóntico, lo cual podría haber actuado

como un factor irritante local que contribuyó al desarrollo de la lesión. Se podría debatir si la HGEJ fue inducida o exacerbada por el uso de aparatos ortodónticos, lo que abre la posible necesidad de monitorear de cerca a los pacientes jóvenes en tratamiento ortodóntico para detectar cambios gingivales tempranos y prevenir complicaciones. En este caso, la paciente se encontraba bajo tratamiento de ortodoncia, lo que podría haber actuado como un factor irritante local contribuyendo al desarrollo de la lesión. La relación entre HGEJ y tratamientos ortodónticos resalta la necesidad de monitoreo y evaluación de cambios gingivales en pacientes jóvenes con aparatos ortodónticos.

Este caso mostró que la paciente mantenía buena higiene oral, lo cual excluye la acumulación de placa como factor desencadenante principal. Esto contrasta con otras lesiones gingivales hiperplásicas que se asocian comúnmente con la acumulación de placa y una higiene bucal deficiente. El diagnóstico diferencial con condiciones como la gingivitis de la pubertad, que responde a las medidas de control de placa, subraya la necesidad de identificar adecuadamente a la HGEJ para evitar tratamientos no indicados, como profilaxis repetida o uso inadecuado de agentes antimicrobianos (5,9,14). La HGEJ puede ser confundida con lesiones reactivas o neoplásicas, como el granuloma piógeno, fibromas gingivales o incluso condiciones más complejas como la granulomatosis de

Wegener (9,14-16). Este caso destaca la importancia de realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo para determinar un manejo adecuado y evitar tratamientos excesivos o inadecuados.

El análisis histopatológico de la lesión fue clave para confirmar el diagnóstico de HGEJ, revelando hallazgos como la espongirosis (edema intercelular), acantosis (engrosamiento de la capa de células espinosas) y elongación de crestas epiteliales (6,17). Sin estas características histológicas, la diferenciación con otras entidades proliferativas, como el granuloma piógeno o incluso lesiones neoplásicas benignas, sería casi imposible basándose únicamente en la presentación clínica. Es importante siempre proceder con biopsias en lesiones gingivales

de apariencia atípica, incluso cuando las características clínicas sugieren benignidad. Por lo que, este caso resalta la importancia de la biopsia para establecer el diagnóstico definitivo, lo que permite diferenciar la HGEJ de otras hiperplasias gingivales con presentaciones similares.

La elección del manejo quirúrgico conservador fue adecuada, considerando el bajo potencial de recidiva de la HGEJ tras la eliminación completa de la masa (3,8,9). No obstante, es necesario destacar el papel de la educación del paciente y los padres en la importancia del seguimiento postoperatorio y el control de factores locales predisponentes para evitar la recurrencia. Dado que la paciente no presentaba factores sistémicos o síndromes asociados, se

refuerza la importancia de un enfoque clínico conservador y el seguimiento periódico para asegurar la estabilidad a largo plazo. La lesión respondió bien a la exéresis quirúrgica conservadora, confirmando que el tratamiento debe centrarse en la remoción de la masa sin intervenciones agresivas. Este abordaje terapéutico, junto con el control de los factores irritantes locales, asegura un pronóstico favorable y un bajo riesgo de recurrencia.

La localización anterior de la lesión y su apariencia llamativa pueden generar preocupación tanto en el paciente como en los padres. Esto se acentúa cuando el sangrado es una de las características predominantes, lo que puede llevar a consultas innecesarias o incluso

tratamientos agresivos por parte de clínicos que no están familiarizados con la entidad. Igualmente, la discusión podría centrarse en cómo proporcionar un enfoque multidisciplinario que incluya el manejo psicológico y la educación del paciente y su familia, para minimizar la ansiedad y el estrés relacionados con el diagnóstico y el tratamiento. El manejo exitoso del caso contribuyó a la mejora estética y a la tranquilidad de la paciente y su familia, lo que subraya la importancia de abordar no solo los aspectos clínicos, sino también los factores psicosociales.

Conclusión

La exéresis quirúrgica conservadora y el control de factores irritantes locales constituyen el pilar del tratamiento, con un

pronóstico generalmente favorable y bajo riesgo de recidiva.

Declaraciones

Financiamiento: Este trabajo no recibió financiación externa.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Consentimiento para participar: Se obtuvo el consentimiento informado de la madre del sujeto involucrado en el reporte.

REFERENCIAS

1. Cárdenas Vidal FL, Venenaula Ortega KJ, Romero Palacios NS. Hiperplasia gingival espongíotica juvenil localizada: reporte de caso clínico. Research, Society and Development, 2023;12(5): e8012541448.

2. Kala N, Prasad H. Localized juvenile spongiotic gingival hyperplasia. J Indian Soc Periodontol. 2023;27(6):642-644. doi: 10.4103/jisp.jisp_105_23.

3. Nafissi CG, Ingrassia ME. Hiperplasia espongiótica juvenil: Informe de tres casos con diferente evolución clínica. Revista de la Facultad de Odontología 2023;17(1):1-11.

4. Chang JY, Kessler HP, Wright JM. Localized juvenile spongiotic gingival hyperplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;106(3):411-8. doi: 10.1016/j.tripleo.2008.04.024.

5. Darling MR, Daley TD, Wilson A, Wysocki GP. Juvenile spongiotic gingivitis. J Periodontol. 2007;78(7):1235-40. doi: 10.1902/jop.2007.060502.

6. Siamantas I, Kalogirou EM, Tosios KI, Fourmouis I, Sklavounou A. Spongiotic Gingival Hyperplasia Synchronously Involving Multiple Sites: Case Report and Review of the Literature.

Head Neck Pathol. 2018;12(4):517-521. doi: 10.1007/s12105-018-0903-9.

7. Petrutiu SA, Roman A, Soanca A, Sârbu C, Stratul SI. Localized Juvenile Spongiotic Gingival Inflammation: A Report on 3 Cases. Clujul Med. 2014;87(3):198-202. doi: 10.15386/cjmed-287.

8. Goldfaden JS, Bilodeau EA. Spongiotic gingival hyperplasia. 2024. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/oralactivities/spongioticginghyper.html>. Accessed March 4th, 2025.

9. Innocentini LMAR, Santos TT, Reis MBL, Mandetta CMR, Santos RMC, Mesquita RA, da Silva TA, Grossmann SMC, Lemos CA, Grisi MFM, León JE, Motta ACF. Juvenile Spongiotic Gingival Hyperplasia: Clinicopathological Features of Eight Cases and a Literature Review. Oral Health Prev Dent. 2020;18(4):953-958. doi: 10.3290/j.ohpd.a45435.

10. Goldberg AS, Fatahzadeh M, Bortnik V, Drew H. Novel treatment approach of localized juvenile spongiotic gingival hyperplasia with use of Nd:YAG laser. Clin Adv Periodontics. 2023;13(4):253-257. doi: 10.1002/cap.10241.

11. Decani S, Lodi G, Sardella A, Varoni EM. Localised juvenile spongiotic gingival hyperplasia: A case of spontaneous resolution and a literature review. Eur J Paediatr Dent. 2021;22(2):159-162. doi: 10.23804/ejpd.2021.22.02.14.

12. Vieira DL, Leite AF, Figueiredo PTS, Vianna LM, Moreira-Mesquita CR, de Melo NS. A Conservative Approach for Localized Spongiotic Gingivitis Hyperplasia Using Photodynamic Therapy: A Case Report and Review of the Literature. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2019;37(1):57-61. doi: 10.1089/photob.2018.4454.

13. Bustos Castellano AT, Morales González KE. Juvenile spongiotic gingival hyperplasia: Presentation of two clinical cases. World Journal

of Advanced Research and Reviews, 2022, 15(02), 211–216. Doi: 10.30574/wjarr.2022.15.2.0807

14. Bagattoni S, Lardani L, Ligorì S, Fitzgibbon R, Carli E. Periodontology Part 2: Localised Juvenile Spongiotic Gingival Hyperplasia: histopathological and clinical features. Eur J Paediatr Dent. 2022;23(2):163-165. doi: 10.23804/ejpd.2022.23.02.16.

15. Caciva RC, Belardinelli P, Grenón M. Gingivitis espongíotica. Manejo clínico no quirúrgico. Reporte de un caso. Rev Asoc Odontol Argent 2024;1120833.1246 doi: 10.52979/raoa.1120833.1246

16. Vargo RJ, Bilodeau EA. Reappraising localized juvenile spongiotic gingival hyperplasia. J Am Dent Assoc. 2019;150(2):147-153.e2. doi: 10.1016/j.adaj.2018.10.001.

17. Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Alberdi-Navarro J, Marichalar-Mendia X, Mosqueda-Taylor A, Aguirre-Urizar JM. Characterization of

juvenile spongiotic gingival hyperplasia as an
entity of odontogenic origin. J Periodontol. 2019
Dec;90(12):1490-1495. doi: 10.1002/JPER.19-
0022.

ADENOMA PLEOMORFO DE GLÁNDULA PARÓTIDA: ROL DEL SEGUIMIENTO IMAGENOLÓGICO. REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Romero S. Daniel ¹ , Jiménez P. Carlos ² , Meza A. Andrés ³,
Lambis A. Lina ⁴ , Rodríguez M. Eder ⁵, Almanza G. Yulis ⁶,
Suarez Amileth ⁷ 

1. Biólogo, MSc. Bioquímica, Universidad de Cartagena.
2. Odontólogo, MSc. Bioquímica (C), Universidad de Cartagena.
3. Médico (C), Universidad del Sinú, Seccional Cartagena.
4. Bacteriologa, MSc. Bioquímica, PhD Ciencias Biomédicas (C), Universidad de Cartagena.
5. Médico, Universidad del Sinú, Seccional Cartagena.
6. Médico, Universidad de Cartagena.
7. Química Farmaceuta, PhD. Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Cartagena.

EMAIL: cjimenezp@unicartagena.edu.co

CORRESPONDENCIA: Carlos A. Jiménez Palencia. Cartagena de indias – Colombia.

RESUMEN

El adenoma pleomorfo es el tumor benigno más frecuente de las glándulas salivales, con predilección por la glándula parótida. Su curso clínico es generalmente lento y asintomático, lo que puede llevar a un retraso diagnóstico considerable. El manejo adecuado de esta patología requiere un abordaje integral que combine la evaluación clínica, los estudios imagenológicos y la confirmación histopatológica. El seguimiento por imagen es esencial para la planificación quirúrgica, el control postoperatorio y la detección temprana de posibles recurrencias. Se presenta el caso de una paciente femenina de 50 años de edad, con aumento de volumen facial izquierdo de aproximadamente ocho años de evolución. La ecografía inicial mostró una lesión quística multitabuada localizada en la región subauricular izquierda, con dimensiones de $28 \times 12 \times 14$ mm, sin evidencia de adenomegalias ni compromiso de estructuras adyacentes. La paciente fue sometida a parotidectomía izquierda con resección completa del tumor, evolucionando de manera favorable. Durante el seguimiento, la ecografía postoperatoria reveló ausencia de la glándula parótida izquierda, presencia de injerto muscular con aspecto normal en el lecho quirúrgico y estructuras glandulares contralaterales conservadas. No se evidenció recurrencia ni complicaciones. Este caso destaca la importancia del seguimiento imagenológico en el diagnóstico, manejo quirúrgico y control a largo plazo del adenoma pleomorfo parotídeo, resaltando el valor de la ecografía como herramienta accesible, no invasiva y eficaz en el entorno clínico.

PALABRAS CLAVE: Adenoma pleomorfo; Glándula parótida; Tumores de glándulas salivales; Parotidectomía; Seguimiento imagenológico.

PLEOMORPHIC ADENOMA OF THE PAROTID GLAND: THE ROLE OF IMAGING FOLLOW-UP. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Pleomorphic adenoma is the most common benign tumor of the salivary glands, with a strong predilection for the parotid gland. Its clinical course is typically slow and asymptomatic, often leading to delayed diagnosis. Proper management of this pathology requires a comprehensive approach involving clinical evaluation, imaging studies, and histopathological confirmation. Imaging follow-up is essential for surgical planning, postoperative monitoring, and early detection of potential recurrences. We present the case of a 50-year-old female patient with an eight-year history of progressive facial swelling on the left side. Initial soft tissue ultrasound revealed a well-defined, multiloculated cystic lesion in the left subauricular region, measuring $28 \times 12 \times 14$ mm, without evidence of lymphadenopathy or involvement of adjacent structures. The patient underwent a left parotidectomy with complete tumor excision, with favorable postoperative evolution. During follow-up, postoperative ultrasound showed absence of the left parotid gland, a muscle graft with normal appearance in the surgical bed, and normal contralateral salivary glands. No signs of recurrence or complications were

observed. This case highlights the importance of imaging follow-up in the diagnosis, surgical management, and long-term control of pleomorphic adenoma of the parotid gland, emphasizing the value of ultrasound as an accessible, non-invasive, and effective tool in clinical practice.

KEYWORDS: Pleomorphic adenoma; Parotid gland; Salivary gland tumors; Parotidectomy; Imaging follow-up.

INTRODUCCIÓN

El adenoma pleomorfo es el tumor benigno más común de las glándulas salivales, representando entre el 45% y 75% de todas las neoplasias salivales(1). Se caracteriza por su composición celular heterogénea, que incluye células epiteliales, mioepiteliales y un estroma mesenquimatoso, lo que le confiere su apariencia pleomórfica(2, 3). Desde el punto de vista epidemiológico, este tumor afecta a pacientes de todas las

edades, aunque es más frecuente entre la tercera y sexta década de vida, con una ligera predominancia en mujeres. Su incidencia anual se estima en 2-3.5 casos por cada 100,000 habitantes(4).

La etiología del adenoma pleomorfo aún no está completamente esclarecida, pero se ha asociado con factores genéticos, exposición a radiación y posibles influencias virales, como el virus simio 40 (SV40)(5). Además, aunque es una lesión benigna, puede

experimental transformación maligna en aproximadamente 6.2% de los casos, evolucionando a carcinoma ex adenoma pleomorfo(6). Clínicamente, se presenta como una masa de crecimiento lento, indolora y bien circunscrita, localizada principalmente en la glándula parótida (aproximadamente 84% de los casos), aunque también puede afectar otras glándulas salivales menores(7). Su diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, estudios de imagen y análisis histopatológico, siendo fundamental una resección quirúrgica completa para evitar recurrencias(8).

Este reporte de caso busca aportar información relevante sobre la presentación clínica, imagenológica y manejo del adenoma pleomorfo, contribuyendo a la

comprensión de esta entidad y sus implicaciones terapéuticas.

Reporte de caso.

Paciente femenina de 50 años de edad, sin antecedentes médicos relevantes, quien consulta en una institución privada de salud en Sincelejo, Sucre, por un aumento progresivo de volumen en la región facial derecha con una evolución aproximada de ocho años, sin tratamiento previo. Al examen físico, se evidenció una masa firme, móvil, no dolorosa, en la región parotídea izquierda.

Estudios imagenológicos iniciales:

Se realizó una ecografía de tejidos blandos en la región subauricular izquierda, donde se evidenció una lesión quística multitabicada,

de contornos bien definidos, con dimensiones aproximadas de 28 × 12 × 14 mm. La glándula parótida izquierda conservaba su forma y eco-estructura

normal. Por otro lado, no se observaron imágenes compatibles con colecciones, hernias ni adenomegalias.

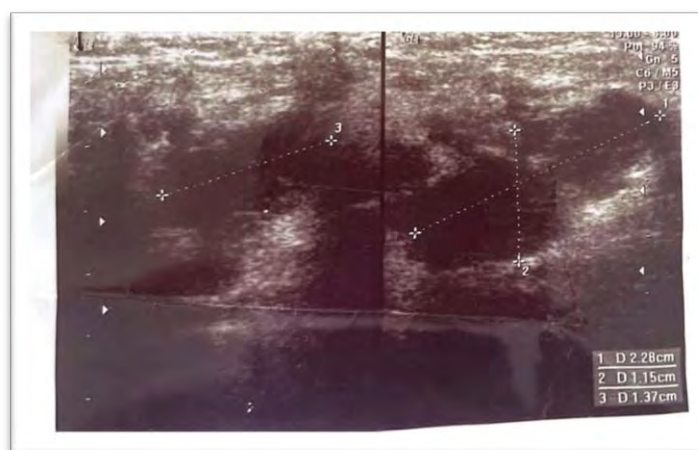


Imagen 1. Ecografía Pre-quirúrgica Tejidos Blandos.

Tratamiento quirúrgico:

Se realizó parotidectomía izquierda con resección completa del adenoma pleomorfo.

La evolución postoperatoria fue satisfactoria, nervio facial.
sin complicaciones inmediatas ni daño al

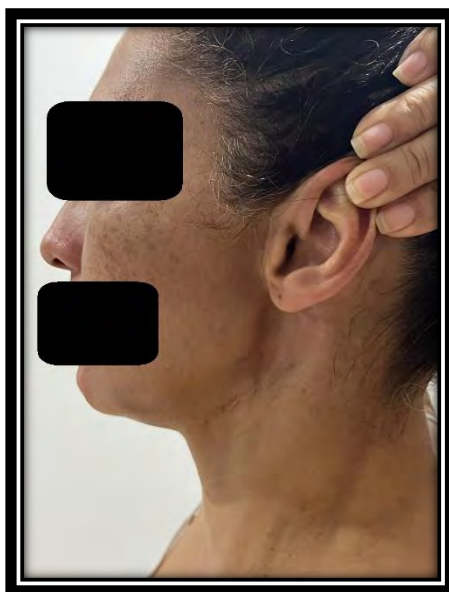


Imagen 2. Fotografía Postquirúrgica Tejidos Blandos.

Seguimiento imagenológico postoperatorio:

Una ecografía de control postoperatorio evidenció ausencia de la glándula parótida izquierda, hallazgo esperado tras la cirugía. En su lugar, se observó injerto muscular con aspecto ecográfico normal en el lecho

quirúrgico. La glándula parótida derecha y las glándulas submaxilares fueron reportadas como normales, sin evidencia de adenomegalias regionales. El informe concluyó como: "resección completa de

parótida con injerto muscular de aspecto normal".

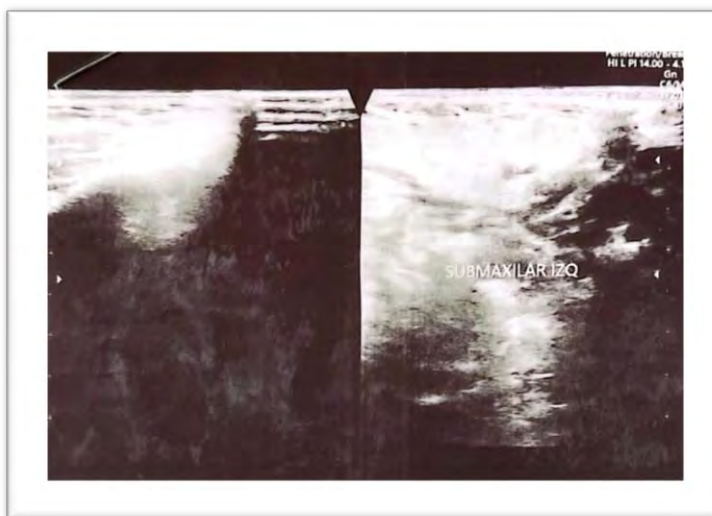


Imagen 3. Ecografía Postquirúrgica Tejidos Blandos.

Discusión.

El adenoma pleomorfo (AP), también conocido como tumor mixto benigno, representa la neoplasia más común de las glándulas salivales, siendo la glándula parótida el sitio de origen más frecuente, con una incidencia de hasta el 80% entre los

tumores parotídeos benignos(9, 10). Este tumor se caracteriza histológicamente por su composición mixta de elementos epiteliales y mesénquimales, lo cual le confiere una morfología pleomórfica(11, 12). Su crecimiento es típicamente lento, indoloro y bien delimitado, aunque puede presentar un

comportamiento clínico variable(13). El caso que presentamos corresponde al patrón clínico clásico: una masa indolora, de crecimiento progresivo en la región parotídea(14). Este tipo de presentación coincide con lo descrito en la literatura, donde la mayoría de los pacientes se encuentran en la cuarta a sexta década de la vida, con una ligera predilección por el sexo femenino(15).

Uno de los principales desafíos en el manejo del AP radica en el diagnóstico diferencial, ya que debe distinguirse de otras lesiones benignas como los quistes, lipomas o tumores de Warthin, así como de neoplasias malignas de glándula salival(16). En este contexto, la imagenología juega un papel fundamental. La ecografía de tejidos blandos

es considerada la técnica más sensible para la caracterización de tumores parotídeos, ya que permite evaluar con precisión los márgenes del tumor y la relación con estructuras adyacentes. En nuestro caso, dicha técnica sugirió una lesión encapsulada, homogénea, compatible con adenoma pleomorfo, hallazgos concordantes con estudios previos(17).

El tratamiento de elección continúa siendo la resección quirúrgica completa. En casos localizados a la glándula superficial, como el nuestro, se prefiere la parotidectomía superficial con conservación del nervio facial, lo cual reduce significativamente el riesgo de recurrencia(18). Es crucial evitar la enucleación simple debido a la alta probabilidad de recidiva por extensión

microscópica pseudopodiforme del tumor(19). Aunque el adenoma pleomorfo es una lesión benigna, su potencial de transformación maligna no debe subestimarse. El carcinoma ex adenoma pleomorfo se ha reportado en un 2-10% de los casos, especialmente en tumores de larga evolución o de gran tamaño(20). En nuestro paciente, la resección quirúrgica fue completa, sin evidencia histológica de displasia o malignidad, y con márgenes libres, lo cual disminuye considerablemente este riesgo(21).

Finalmente, el seguimiento a largo plazo es esencial debido a la posibilidad de recurrencia, incluso años después de la cirugía(22). La literatura reporta tasas de recurrencia de hasta el 4% en resecciones

completas, y mucho mayores si el tumor es mal manejado(23). Nuestro paciente se mantiene asintomático al momento del seguimiento postoperatorio.

Conclusiones

El adenoma pleomorfo de glándula parótida continúa siendo la neoplasia benigna más común de las glándulas salivales, con una presentación clínica característica que facilita su sospecha diagnóstica. Sin embargo, su naturaleza histológica heterogénea y su potencial, aunque bajo, de transformación maligna, justifican una evaluación diagnóstica cuidadosa y un tratamiento quirúrgico adecuado. El caso presentado reafirma la importancia del abordaje multidisciplinario que incluya una

adecuada caracterización imagenológica, una resección quirúrgica completa con márgenes libres y un seguimiento clínico a largo plazo. La parotidectomía superficial, con preservación del nervio facial, sigue siendo el tratamiento de elección en lesiones localizadas, y su ejecución meticulosa es clave para evitar recurrencias y preservar la función neurológica. En conjunto con la revisión de la literatura, este caso refuerza el papel de la cirugía conservadora pero oncológicamente segura como piedra angular en el manejo del adenoma pleomorfo de parótida, y destaca la necesidad de vigilancia postoperatoria prolongada.

Agradecimientos y conflictos de interés.

Los autores declaran NO tener ningún conflicto de interés y agradecen a la Universidad de Cartagena y al grupo de investigación Prometeus & Biomedicina aplicada a las ciencias clínicas por su valioso apoyo en durante el desarrollo de este estudio.

REFERENCIAS

1. Bartkowiak E, Piwowarczyk K, Chou JT, Klimza H, Wierzbicka M. Parotid gland pleomorphic adenoma re-operations with regard to patient and surgeon satisfaction: what can be improved Annals of medicine. 2023;55(1):881-8.
2. Roh JL. Functional gland-preserving surgery via periauricular incision for pleomorphic adenoma of the parotid gland. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2022;48(1):21-6.

3. Jiménez P. C, Lambis A. L, Romero S. D, Suárez C. A. Análisis bioquímico de un caso clínico de Mesiodens. 2024. 2024;15(29):12 J Acta Bioclínica.
4. Zoccali F, Cialente F, Colizza A, Ralli M, Greco A, de Vincentiis M. Clinico-histopathological review of 255 patients who underwent parotidectomy for pleomorphic adenoma: a 10-year retrospective study-a proposal for an optimal diagnostic and therapeutic algorithm for patients with recurrent pleomorphic adenoma. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2023;280(7):3329-35.
5. Kalwaniya DS, Meena R, Kumar D, Tolat A, Arya SV. A Review of the Current Literature on Pleomorphic Adenoma. Cureus. 2023;15(7):e42311.
6. Vahdani K, Thaung C, Rose GE. Palpebral carcinoma ex-pleomorphic adenoma. Orbit (Amsterdam, Netherlands). 2024;43(5):687.
7. Garcia-Perla A, Muñoz-Ramos M, Infante-Cossio P, Mayorga-Jimenez F, Gutierrez-Perez JL, Garcia-Perla A. Pleomorphic adenoma of the parotid in childhood. Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2002;30(4):242-5.
8. Cristofaro MG, Allegra E, Giudice A, Colangeli W, Caruso D, Barca I, et al. Pleomorphic adenoma of the parotid: extracapsular dissection compared with superficial parotidectomy--a 10-year retrospective cohort study. TheScientificWorldJournal. 2014;2014:564053.
9. Navarro I, Castillo Jld, Palacios E, Cebrián JL, Mirada E, Burgueño M. Adenoma pleomorfo de lóbulo profundo de parótida: Diagnóstico diferencial de masas en el espacio parafaríngeo J Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. 2011;33:45-8.

10. Navarro I, del Castillo JL, Palacios E, Cebrián JL, Mirada E, Burgueño M. Adenoma pleomorfo de lóbulo profundo de parótida. Diagnóstico diferencial de masas en el espacio parafaríngeo. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. 2011;33(1):46-8.
11. Wolf JS, Goldberg AN, Bigelow DC. Pleomorphic adenoma of the parotid. American family physician. 1997;56(1):185-92.
12. Jiménez P. C, Lambis A. L, Harris-Ricardo J, Suárez C. A. Mecanismos Moleculares Implicados en la Formación de Odontomas: Análisis del Rol de la Vía Wnt/ β -Catenina a través de un Caso Clínico. 2025. 2025;15(30).
13. Nitassi S, Oujilal M, Boulaich M, Essakalli L, Kzadri M. [Giant pleomorphic adenoma of the parotid gland]. Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale. 2009;110(6):350-2.
14. Takahama A, Jr., da Cruz Perez DE, Magrin J, de Almeida OP, Kowalski LP. Giant pleomorphic adenoma of the parotid gland. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal. 2008;13(1):E58-60.
15. Almeslet AS. Pleomorphic Adenoma: A Systematic Review. International journal of clinical pediatric dentistry. 2020;13(3):284-7.
16. Moshy JR, Sohala KS, Sebasaza FM, Berege G. Retrospective Analysis of Histopathological Reports of Salivary Gland Pleomorphic Adenomas in Tanzania. The East African health research journal. 2024;8(2):195-9.
17. Jose DA, Mohiyuddin SMA, Mohammadi K, Babu P, G I. Extra-Parotid Pleomorphic Adenoma and Low-Grade Salivary Malignancy in the Head and Neck Region. Cureus. 2023;15(5):e39463.
18. Erickson LA. Pleomorphic Adenoma in the Parotid Gland. Mayo Clinic proceedings. 2017;92(3):e55-e6.

19. Pitman MB. Mucoepidermoid carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland. Acta cytologica. 1995;39(3):604-6.
in adults. Wiener klinische Wochenschrift. 2021;133(1-2):32-40.
20. Makeieff M, Guerrier B, Prades JM, Rey E, Zanaret M. [Malignant disease of the parotid gland]. Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico faciale : bulletin de la Societe d'oto-laryngologie des hopitaux de Paris. 2009;126(2):75-81.
21. Schwentner I, Obrist P, Thumfart W, Sprinzl G. Distant metastasis of parotid gland tumors. Acta oto-laryngologica. 2006;126(4):340-5.
22. Lu ZH, Yang AK, Chen ZX, Song M, Wei MW. [Prognostic analysis of 116 patients with mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland]. Ai zheng = Aizheng Chinese journal of cancer. 2007;26(7):752-5.
23. Taghizadeh H, Müllauer L, Mader RM, Füreder T, Prager GW. Molecularly guided treatment of metastatic parotid gland carcinoma

FIBROMA TRAUMÁTICO ASOCIADO A PRÓTESIS DESADAPTADA: REPORTE DE CASO CON MANEJO QUIRÚRGICO Y REHABILITACIÓN ORAL

Espinosa-Segura, Brian¹ , Torres-Osorio, Lenin² ,
Angulo Crespo, Josbert³ , Licona Núñez, Valentina⁴,
Cáceres-Matta, Sandra⁵ 

1. Estudiante de odontología. Universidad de Cartagena, Bolívar - Colombia. Semillerista del Grupo de Investigación GITOU.
2. Odontólogo Universidad de Cartagena. Magister en Bioinformática Universidad Tecnológica de Bolívar. Especialista en Estomatología y cirugía oral Universidad de Cartagena. Docente Escuela de Odontología, Universidad del Sinú - Elías Bechara Zainúm, Cartagena, Colombia.
3. Estudiante de odontología. Universidad de Cartagena, Bolívar - Colombia. Semillerista del Grupo de Investigación GITOU.
4. Estudiante de Odontología. Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Cartagena, Colombia.
5. Programa de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.

EMAIL: janguloc@unicartagena.edu.co

CORRESPONDENCIA: Angulo Crespo, Josbert. Universidad de Cartagena

RESUMEN

Introducción: El fibroma traumático es una proliferación excesiva de tejido fibroso en respuesta a traumatismo o irritación local, causado por factores como cálculos dentales, placa, restauraciones afiladas o prótesis desadaptadas. Se manifiesta como masas indoloras adheridas al tejido circundante, con preferencia por áreas de fricción. Histológicamente, presenta epitelio escamoso estratificado con hiperqueratosis y tejido conectivo fibroso denso.

Objetivo: Describir el manejo clínico-quirúrgico y rehabilitador de un fibroma traumático asociado a prótesis desadaptada. **Caso:** Paciente femenino 48 años con hipertensión arterial controlada se presenta con motivo de consulta inconformidad estética. Se observa una lesión

papular compatible con fibroma traumático, probablemente causado por el desajuste de la prótesis superior, tras el consentimiento informado, se realizó la exéresis de la lesión y biopsia, sin complicaciones postquirúrgicas y se continuó con su rehabilitación. **Conclusiones:**

El fibroma traumático es una lesión común en adultos con prótesis dentales adaptadas, causadas por trauma crónico. Es esencial eliminar la irritación para prevenir recurrencias, requiriendo controles postoperatorios.

PALABRAS CLAVE: fibroma; dentadura parcial removible; prótesis dental.

TRAUMATIC FIBROMA ASSOCIATED WITH UNFITTED PROSTHESIS: CASE REPORT WITH SURGICAL MANAGEMENT AND ORAL REHABILITATION

ABSTRACT

Introduction: Traumatic fibroma is an excessive proliferation of fibrous tissue in response to trauma or local irritation, caused by factors such as dental calculus, plaque, sharp restorations, or ill-fitting dentures. It manifests as painless masses attached to the surrounding tissue, typically in areas subject to friction. Histologically, it presents with stratified squamous epithelium with hyperkeratosis and dense fibrous connective tissue.

Objective: To analyze and describe traumatic fibroma in patients with dental prostheses.

Case: A 48-year-old female patient with controlled hypertension presented with an aesthetic concern. A papular lesion, compatible with traumatic fibroma, was observed, likely caused by the poor fit of the upper denture. After obtaining informed consent, the lesion was excised, and a biopsy was performed without postoperative complications. The patient continued with rehabilitation. **Conclusions:** Traumatic fibroma is a common lesion in adults with ill-fitting dental prostheses, caused by chronic trauma. Eliminating irritation is essential to prevent recurrence, requiring postoperative follow-up.

KEYWORDS: fibroma; removable partial denture; dental prosthesis.

INTRODUCCIÓN

El fibroma traumático (FT) es una proliferación excesiva de tejido fibroso en un área específica como respuesta a un traumatismo o irritación local. Este puede ser causado por diversos factores irritantes, como cálculos, placa dental, bordes afilados de restauraciones dentales, prótesis parciales o totales desadaptadas, mordisqueo de la mucosa bucal o aparatología ortodóntica, esta respuesta a eventos abarca la participación de mecanismos inmunológicos y moleculares definidos. En lo que respecta a muchas vías pro fibróticas (1,2)

Se trata de un tumor benigno de crecimiento lento que generalmente se presenta como masas indoloras, adheridas al tejido circundante o con un pequeño tallo. La inflamación resultante de la irritación

crónica de la mucosa bucal, la cual estimula a los fibroblastos a aumentar su producción de fibras de colágeno provocando la formación de un tejido más firme y de tonalidad más clara en comparación con la mucosa circundante, se le conoce con varios nombres, como fibroma de irritación, fibroma inflamatorio, hiperplasia fibrosa focal, nódulo o pólipo fibrosos(1,3)

Las lesiones tienden a aparecer con mayor regularidad en áreas propensas a la fricción, como la mucosa de los labios, mejillas y los bordes laterales de la lengua. La superficie de esta puede estar ulcerada y el diámetro varía desde 1 milímetro hasta varios centímetros. El fibroma traumático muestra una preferencia del 69% por el sexo femenino y suele manifestarse con mayor

frecuencia entre la segunda y sexta década de vida(3,4)

Desde una perspectiva histológica, se nota un epitelio de revestimiento de tipo escamoso estratificado con hiperqueratosis y atrofia epitelial, mientras que el tejido conjuntivo exhibe una densa estructura fibrosa compuesta por una cantidad significativa de colágeno. Al considerar un diagnóstico diferencial, es importante tener en cuenta otras afecciones como la hiperplasia fibrosa, el granuloma periférico de células gigantes, el mucocelo, papiloma escamoso, entre otras(1,5–7)

La principal opción de tratamiento es la eliminación quirúrgica, y es poco probable que la recidiva de la lesión. Sin embargo, si persiste el trauma en la zona afectada, la

lesión puede volver a desarrollarse. Entre las opciones alternativas de tratamiento se incluyen la criocirugía o el uso de láser(8,9)

Presentación del caso clínico:

Paciente femenino de 48 años que acude a consulta manifestando inconformidad estética. Refiere antecedentes médicos de hipertensión arterial controlada con Losartán 50 mg 1 tableta cada 24h vía oral. Comenta portar una prótesis dental superior confeccionada hace 4 años la cual actualmente se encuentra desadaptada.

Al examen clínico intraoral, se observa la prótesis parcial removible superior desadaptada; que se desaloja fácilmente de la arcada



Figura 1: Prótesis parcial removible de maxilar superior desadaptada

Presenta edentulismo parcial clase I de Kennedy. Se observa lesión única elevada papular, color similar a la mucosa de aproximadamente 10 mm de diámetro, de consistencia blanda y base sésil, se encuentra localizada en el reborde posterior del cuadrante inferior derecho y con evolución de 5 meses, no presenta sintomatología dolorosa a la palpación; compatible con diagnóstico presuntivo de FT, ocasionado por el trauma crónico del

desajuste de la prótesis superior contra el reborde edéntulo. Se evidencia presencia de periodontitis estadio I grado A y diversas lesiones cariosas



Figura 2: Lesión única elevada papular, de aproximadamente 10 mm de diámetro, consistencia blanda y base sésil.

Se lleva a cabo el proceso de consentimiento informado y se completa la historia clínica. Inicialmente se realiza fase higiénica que consiste en eliminación del uso de la prótesis desadaptada, raspado y alisado radicular y educación en salud e higiene bucal.

Posteriormente se realiza biopsia excisional de la lesión papular previa anestesia troncular técnica mandibular, y corte con hoja de bisturí #15. Inmediatamente la

muestra es almacenada en un frasco con formol. Se realiza hemostasia y finalmente se realiza sutura con aguja ½ y sutura seda 4-0

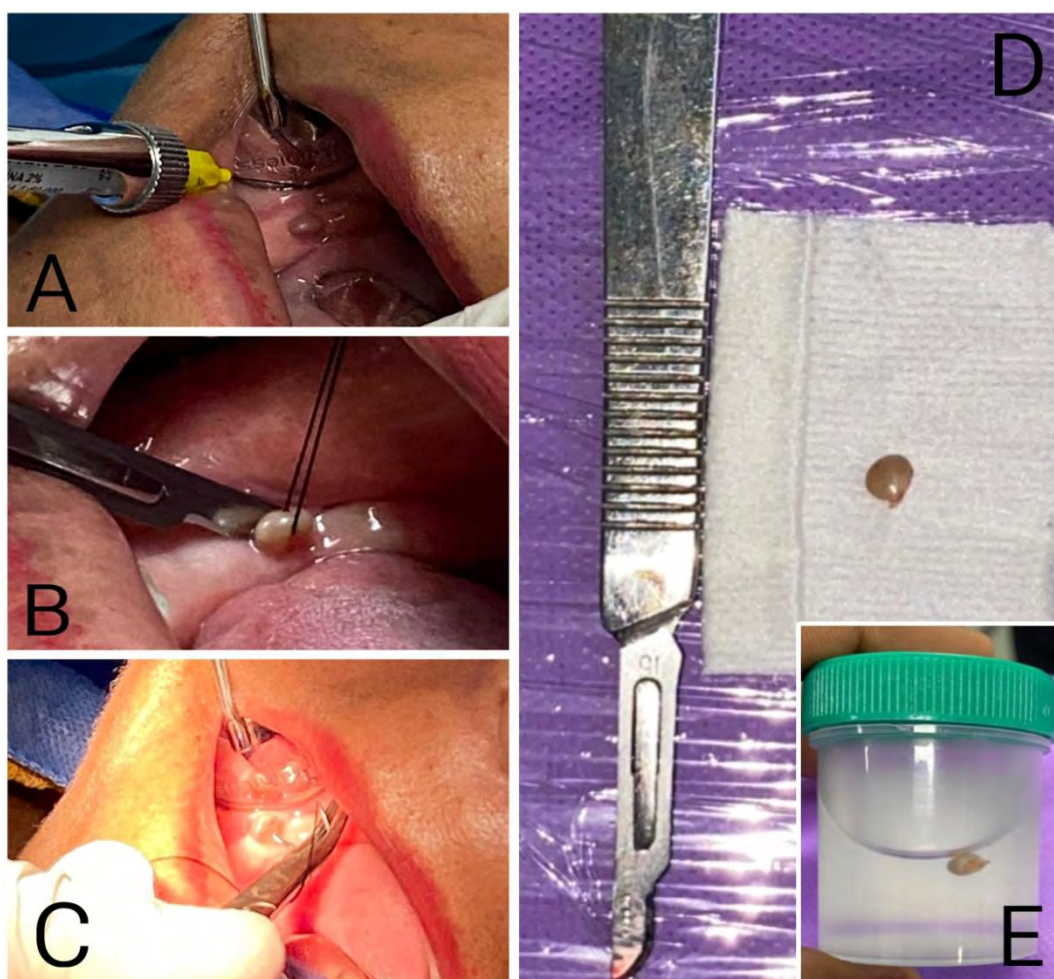


Figura 3. 3A. Anestesia técnica mandibular. 3B. Excisión de la lesión con hoja #15. 3C. Sutura con aguja ½ y sutura seda 4-0. 3D. Biopsia de la lesión, tamaño aproximado de 10 mm de diámetro y 3 mm de largo. 3E. Biopsia almacenada en formol.

Posteriormente la biopsia es llevada a estudio de patología donde se confirma el diagnóstico de FT.

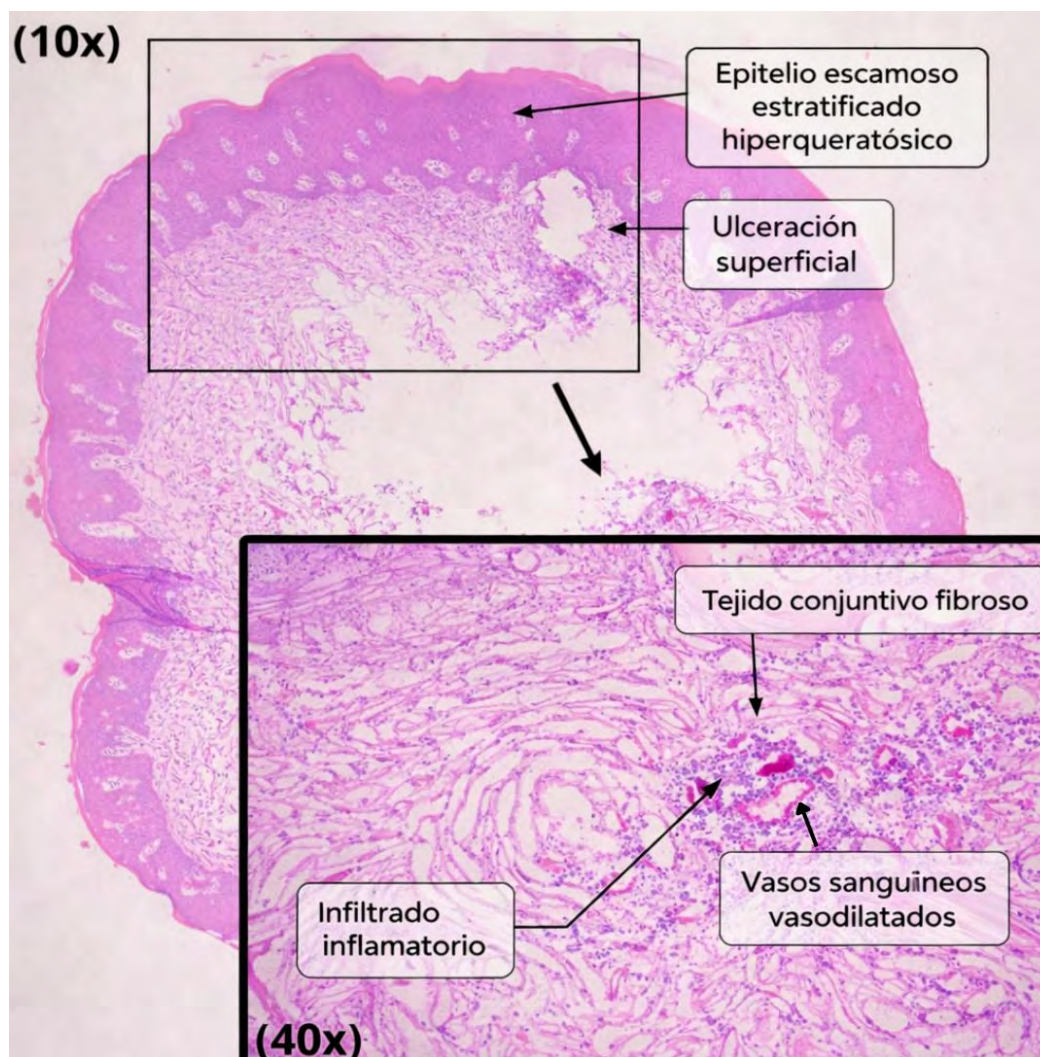


Figura 4. Se observa una capa de epitelio escamoso estratificado hiperqueratósico, con áreas de ulceración. En la capa subyacente, la lámina propia muestra tejido conjuntivo fibroso denso con colágeno maduro y diversos fibroblastos y fibrocitos, junto con pequeños vasos sanguíneos. Se evidencia vasodilatación, edema e infiltración de células inflamatorias.

Se realiza control postquirúrgico a los 8 días y 15 días sin ninguna anomalía. Finalmente se realiza la Fase de rehabilitación en la cual se confeccionan dos prótesis parciales removibles superior e inferior, devolviéndole a la paciente una sonrisa, comodidad y una calidad de vida mejor



Figura 5. Tratamiento finalizado de rehabilitación oral. prótesis parcial removible bimaxilar.

Discusión

En este caso, se confirma la presencia de un fibroma traumático basándose en las características clínicas, así como en los hallazgos histológicos que lo respaldan; una lesión benigna recubierta por una capa de epitelio escamoso estratificado, hiperqueratósico con focos de ulceración. La lámina propia muestra un tejido conjuntivo fibroso denso, formado por abundante colágeno maduro entrelazado y mezclado con diversos fibroblastos, fibrocitos y pequeños vasos sanguíneos. Además, se observa vasodilatación, edema e infiltración de células inflamatorias, características que concuerdan con la información almacenada en los distintos repertorios(7,10,11)

La etiología de este caso concuerda con la teoría que sugiere que el fibroma traumático es la neoplasia más común en la cavidad bucal, siendo causada por diversos tipos de traumas crónicos, en este caso siendo provocado por una prótesis dental desadaptada y presentado en una mujer adulta en su cuarta década, donde la literatura reporta es el pico de incidencia más alto de la lesión; coincidiendo con la epidemiología general de esta lesión(4,7,11)

El uso de prótesis desadaptadas en adultos, en especial los adultos mayores pueden generar la estimulación crónica para la aparición de una lesión. Somacarrera *et al* reporta que los pacientes ancianos presentaron lesiones asociadas a prótesis en el 45% de los casos, también reporta que las

lesiones se presentan más en pacientes portan prótesis totales a comparación de prótesis parciales removibles(12). La paciente del presente caso presentaba prótesis parcial removible, sin embargo, la extensión de esta era comparable con la de una prótesis total, no teniendo una prótesis opuesta inferior ocasionando así el trauma.

El fibroma traumático es una lesión benigna, sin embargo, puede causar alerta en algunos casos por presentar ciertas características de malignidad como un tamaño que sobrepasa el normal, una evolución rápida y cuando el trauma es muy constante. Chacón *et al* reportó un caso muy parecido a este en el aspecto de tamaño y evolución de la lesión, en ambos estudios histopatológicos no se observaron criterios de malignidad. Por

ende, ante cualquier lesión exofítica, así se tenga la seguridad clínica de que es una lesión benigna, el protocolo ideal a seguir es realizar el estudio histopatológico y descartar cualquier signo de malignidad(13,14).

Conclusión

El fibroma traumático es una lesión con alta prevalencia en adultos con prótesis dentales adaptadas que ocasionan el trauma crónico, es crucial eliminar la causa de la irritación para prevenir la reaparición de las lesiones, y se necesitan controles regulares después del tratamiento quirúrgico. La prevención, un diagnóstico clínico e histopatológico precisos, así como un manejo y tratamiento adecuados, son aspectos fundamentales.

Es importante también el compromiso del odontólogo con realizar un tratamiento con la más alta calidad, verificar exhaustivamente las restauraciones, prótesis dentales, aparatos ortodónticos, etc., que, si no se adaptan adecuadamente, con el paso del tiempo pueden provocar un trauma crónico en la cavidad bucal del paciente generando estas lesiones benignas...pudiendo volverse malignas en algunos casos.

REFERENCIAS

1. Universidad Complutense de Madrid (UCM). España, Rocafuerte-Acurio MA. Fibróma traumático en cavidad oral – una revisión. Kiru. 30 de marzo de 2019;16(1):41-6.
2. Zagabathina S, Ramadoss R, Ah HP, Krishnan R. Comparative Evaluation of SMAD-2 Expression

in Oral Submucous Fibrosis and Reactive Oral Lesions. Asian Pac J Cancer Prev. 1 de febrero de 2020;21(2):399-403.

3. Mohammad DN, Ibraheem BF, Garib BT, Hamied MAS. Histopathological Records of Oral and Maxillofacial Lesions among Pediatric and Adolescent Patients in Sulaimani Governorate. Children. 26 de enero de 2022;9(2):156.

4. Ulaganathan G, Babu S, Senthilmoorthy M, Prasad V, Kalaiselvan S, Kumar RA. Retrospective analysis of oral and maxillofacial biopsies: An institutional study. J Pharm Bioallied Sci. 2020;12(5):468.

5. Solanki D, Fulzele P, Thosar NR, Ragit R, Shirbhate U, Rahate I, et al. Understanding the Distinction Between Traumatic Fibroma and Mucocele in Pediatric Patients: A Report of Two Cases. Cureus [Internet]. 6 de marzo de 2024 [citado 14 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/221492-understanding-the-distinction-between->

traumatic-fibroma-and-mucocele-in-pediatric-patients-a-report-of-two-cases

6. Narayen V, Shyam NDVN, Shravani R, Priyanka M. Small cell neuroendocrine carcinoma of buccal mucosa: Innocuous but invasive. J Oral Maxillofac Pathol. febrero de 2022;26(Suppl 1):S91-5.

7. Randall DA, Westmark NLW, Neville BW. Common Oral Lesions. Am Fam Physician. abril de 2022;105(4):369-76.

8. Manjunatha VA, Vemanaradhya GG, Kulkarni M, Machetty L. Electro-surgical management of a traumatic fibroma with clinical assessment of re-epithelialization using methylene blue assay: A clinico-histopathological case report. Natl J Maxillofac Surg. septiembre de 2023;14(3):477-81.

9. Diwan B, Shirbhate U, Bajaj P, Reche A, Pahade A. Conventional Scalpel and Diode Laser Approach for the Management of Traumatic Fibroma. Cureus [Internet]. 27 de octubre de

2023 [citado 14 de septiembre de 2024];

Disponible en:

<https://www.cureus.com/articles/201154-conventional-scalpel-and-diode-laser-approach-for-the-management-of-traumatic-fibroma>

10. Álvarez I, Morón L, Viloria A. Fibroma Traumático en Pacientes de Cirugía Bucal. Rev Vive. 1 de septiembre de 2019;2(6):144-53.

11. Asundaria RR, Tavargeri A. Excision of Traumatic Fibroma of the Tongue in a Pediatric Patient: A Case Report. Int J Clin Pediatr Dent. 21 de marzo de 2023;16(1):166-9.

12. Somacarrera Pérez ML, López Sánchez AF, Martín Carreras-Presas C, Díaz Rodríguez M. Lesiones traumáticas en la mucosa oral de los adultos mayores. Av En Odontoestomatol. junio de 2015;31(3):129-34.

13. Chacón-Uscamaita PR, Chávez-Rimache L, Mallma-Medina AS. Fibroma traumático en mucosa labial superior: Reporte de caso. CES Odontol. 15 de junio de 2021;34(1):136-44.

14. Cohen PR. Biting Fibroma of the Lower Lip: A Case Report and Literature Review on an Irritation Fibroma Occurring at the Traumatic Site of a Tooth Bite. Cureus [Internet]. 5 de diciembre de 2022 [citado 14 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/127834-biting-fibroma-of-the-lower-lip-a-case-report-and-literature-review-on-an-irritation-fibroma-occurring-at-the-traumatic-site-of-a-tooth-bite>.

NANOTECHNOLOGY IN PEDIATRIC DENTISTRY: EMERGING INNOVATIONS, CLINICAL APPLICATIONS, AND FUTURE PERSPECTIVES — A NARRATIVE REVIEW

**Srujana Aravinda, Voleti Sri¹; Venkat, M. Jaganath²;
Venkata Teja, Karamala Divya³; D'souza, Olando Kevin⁴**

1. Senior Resident, Department of Pediatric and Preventive Dentistry, Goa Dental College and Hospital.

2. Department of Orthodontics and Dentofacial Orthopaedics, Medical officer-dental, Community Health Centre (CHC) Majhgaon, Jharkhand.

3. Mathrusri Ramabai Ambedkar Dental College & Hospital.

4. Department of Pediatric and Preventive Dentistry. Goa Dental College & Hospital

EMAIL: srujanaaravinda1@gmail.com

ABSTRACT

Background: Nanotechnology has introduced a new era in pediatric dentistry by enabling precise, biocompatible, and minimally invasive treatment modalities. Through nanoscale materials and bioengineered systems, clinicians can now enhance preventive, restorative, and regenerative outcomes in young patients. Aim: This narrative review explores the recent advances, applications, and future trends of nanotechnology in pediatric dental practice, emphasizing clinical utility, biosafety, and translational potential. Methods: A comprehensive review of literature from 2015 to 2025 was conducted using PubMed, Scopus, and Google

Scholar databases. Peer-reviewed studies and systematic reviews on nanotechnology in pediatric dentistry were analysed for emerging applications, benefits, and safety considerations. Results: Nanomaterials such as nano-hydroxyapatite, silver, and zinc oxide nanoparticles demonstrate superior antibacterial and remineralizing properties, improving the management of caries and enhancing restorative longevity. Nanocomposites, bioactive nano glass ionomers, and nano scaffolds show promising roles in pulp therapy, regeneration, and enamel repair. Furthermore, nano-diagnostic tools and AI-integrated nano sensors are redefining early detection and personalized preventive care. Conclusion: Nanotechnology is revolutionizing pediatric dentistry by merging advanced material science with clinical precision. However, the translation of these innovations into daily pediatric practice requires long-term safety validation, ethical regulation, and cost-effective scalability.

KEYWORDS: Nano dentistry; Pediatric Dentistry; Nanotechnology; Nano-hydroxyapatite; Nanocomposites; Nanotoxicology; Regenerative Dentistry; Smart Biomaterials; Nano-diagnostics; Dental Public Health.

NANOTECNOLOGÍA EN ODONTOLOGÍA PEDIÁTRICA: INNOVACIONES EMERGENTES, APLICACIONES CLÍNICAS Y PERSPECTIVAS FUTURAS: UNA REVISIÓN NARRATIVA.

RESUMEN

Antecedentes: La nanotecnología ha inaugurado una nueva era en la odontología pediátrica al permitir modalidades de tratamiento precisas, biocompatibles y mínimamente invasivas. Mediante materiales a nanoescala y sistemas bioingenierizados, los clínicos ahora pueden mejorar los resultados preventivos, restaurativos y regenerativos en pacientes jóvenes. Objetivo: Esta revisión narrativa explora los avances recientes, las aplicaciones y las tendencias futuras de la nanotecnología en la práctica odontológica pediátrica, haciendo hincapié en la utilidad clínica, la bioseguridad y el potencial traslacional. Métodos: Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura desde 2015 hasta 2025 utilizando las bases de datos PubMed, Scopus y Google Scholar. Se analizaron estudios revisados ??por pares y revisiones sistemáticas sobre nanotecnología en odontología pediátrica para aplicaciones emergentes, beneficios y consideraciones de seguridad. Resultados: Los nanomateriales como la nanohidroxiapatita, la plata y las nanopartículas de óxido de zinc demuestran propiedades antibacterianas y remineralizantes superiores, mejorando el manejo de la caries y aumentando la longevidad de las restauraciones. Los nanocompuestos, los ionómeros de vidrio nanoactivos y los nanoandamios muestran un papel prometedor en la terapia pulpar, la regeneración y la reparación del esmalte. Además, las herramientas de nanodiagnóstico y los nanosensores con IA integrada están redefiniendo la detección temprana y la atención

preventiva personalizada. Conclusión: La nanotecnología está revolucionando la odontología pediátrica al combinar la ciencia de los materiales avanzados con la precisión clínica. Sin embargo, la aplicación de estas innovaciones en la práctica pediátrica diaria requiere una validación de seguridad a largo plazo, una regulación ética y una escalabilidad rentable.

PALABRAS CLAVE: Nanodontología; Odontología pediátrica; Nanotecnología; Nanohidroxiapatita; Nanocompuestos; Nanotoxicología; Odontología regenerativa; Biomateriales inteligentes; Nanodiagnóstico; Salud pública dental.

INTRODUCTION

Nanotechnology, defined as the manipulation of matter at dimensions between 1 and 100 nanometres, has transformed dentistry by enabling materials with enhanced physical, chemical, and biological properties ^{1,2}. Nano dentistry applies these advances to prevention, restoration, diagnosis, and regeneration, with particular relevance in pediatric care ³. Children face early childhood caries, enamel defects, and limited treatment tolerance;

nanotechnology offers biocompatible, aesthetic, durable, and minimally invasive alternatives ⁴. Nano-hydroxyapatite, silver nanoparticles, nanocomposites, and nano-glass ionomers support remineralization, antibacterial action, and robust restorations ⁵⁻⁷. Nano scaffolds, nano-calcium silicates, nano sensors, and quantum dots aid regeneration and diagnosis ^{8,9}, while nanotoxicity and regulatory concerns persist ¹⁰.

Historical Background: Tracing the Path of Nano dentistry

Nanotechnology in dentistry has evolved into tools for pediatric care.

- *Foundational Concepts (1960s – 1980s)*

Feynman envisioned atomic-scale control¹¹; Drexler outlined molecular nanotechnology¹².

- *The Birth of Nano dentistry (Early 2000s)*

Nano dentistry used nanocomposites and nanoceramics to improve restorations¹³.

- *The Shift to Bioactivity and Prevention (Mid-2000s)*

Nano-hydroxyapatite enabled enamel repair and remineralization¹⁴.

- *Clinical Translation and Diversification (2010s)*

Nano-glass ionomers, nano-adhesives¹⁵, nano scaffolds, and Ag, ZnO, TiO₂ nanoparticles helped manage early childhood caries¹⁶.

- *Integration and Future Horizons (2020s)*

Integration with Artificial Intelligence and biomaterials is inspiring novel pediatric nanodevices^{17,18}.

Classification of Nanotechnology in Pediatric Dentistry

The diverse applications of nanotechnology in dentistry are systematically categorized based on its function, composition, and mechanism. This

framework, simplifies understanding its role and diagnostics for children's oral health.
in prevention, restoration, regeneration,

Classification Based on Application Summary of Nanotechnology in Pediatric Dentistry

Table 1. summarizes the clinical goals and key materials of different nanotechnology categories as applied to pediatric dentistry.

Category	Primary Focus (Clinical Goal)	Key Nanomaterials & Examples	Reference
Preventive Nanotechnology	Early Childhood Caries Prevention (Enamel Remineralization & Antibacterial Action)	Nano-hydroxyapatite, Nano-fluoride, Metallic Nanoparticles (in toothpaste, varnishes, and sealants).	23
Restorative Nanotechnology	Superior Restoration & Durability (Improved Mechanical Properties & Esthetics)	Nano glass Ionomers, Nanocomposites, Nano adhesives (for primary teeth).	24
Regenerative Nanotechnology	Pulp–Dentin Repair (Cellular Proliferation & Odontoblastic Differentiation)	Nano scaffolds, Nano-calcium Silicate, Bioactive Glass Nanoparticles.	25
Diagnostic Nanotechnology	Early and Real-Time Detection (Caries, Microbial Activity, and	Nano sensors, Nanorobots, Quantum Dots (to detect early	26

	Biomarkers)	demineralization).	
Orthodontic & Behavioral Nanotechnology	Patient Comfort & Compliance (Friction Reduction, Adhesion, & Sensory Modification)	Nano coatings (on brackets), Flavor-modified Nano-varnishes, Color-adaptive Composites.	27

Classification Based on Material Composition:

This section groups nanotechnology by the core chemical makeup of the nanoscale particles.

- *Metallic Nanoparticles:*

Examples: Silver (Ag), Zinc Oxide (ZnO), Titanium Dioxide (TiO₂), and Gold (Au).

Function: Exhibit strong antibacterial and photocatalytic effects crucial for pediatric caries prevention.²⁸

- *Polymeric Nanoparticles:*

Examples: Chitosan, Polyethylene Glycol (PEG), and Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA).

Function: Used as biocompatible carriers for targeted drug delivery and biofilm inhibition.²⁹

- *Bioactive Nanoparticles:*

Examples: Nano-hydroxyapatite, Silica, and Calcium Phosphate particles.

Function: Mimic natural mineral structures (Enamel/Dentin) to facilitate biomimetic remineralization and regeneration.³⁰

Classification Based on Functional

Mechanism:

This groups the applications by their specific biological or physical action within the oral cavity.

- *Antibacterial Nanotechnology:*
Inhibits microbial adhesion and growth on tooth surfaces.
- *Remineralizing Nanotechnology:*
Promotes the controlled deposition of calcium and phosphate ions into enamel microdefects.
- *Regenerative Nanotechnology:*
Enhances tissue repair and the formation of the dentin–pulp complex.
- *Diagnostic Nanotechnology:* Enables real-time, non-invasive caries

detection and salivary biomarker monitoring.

This multidisciplinary classification emphasizes that nanotechnology is fundamental to the future of preventive, regenerative, and personalized pediatric dentistry.^{31, 32}

Nanotechnology Mechanisms in Pediatric Dentistry:

Nanotechnology enhances pediatric dental outcomes through fundamental physicochemical and biological mechanisms, leveraging the high surface-area-to-volume ratio and enhanced reactivity of nanoscale materials³³. [Table 2]

1. Antimicrobial Mechanism:

Metallic nanoparticles AgNP, ZnO NPs, TiO NPs exhibit broad-spectrum antimicrobial properties. These particles

attach to bacterial cell walls, alter membrane permeability, and generate Reactive Oxygen Species (ROS) that cause oxidative stress and cell death³⁴. Nano-silver varnishes reduce *Streptococcus mutans* levels for caries prevention³⁵. TiO nanoparticles also possess photocatalytic properties that inhibit bacterial colonization³⁶.

2. Remineralization Mechanism

Nano-hydroxyapatite (n-Hap), structurally similar to enamel, integrates directly into demineralized enamel and dentin³⁷. The nanoparticles fill subsurface lesions and release calcium and phosphate ions that aid in restoring enamel microhardness. N-Hap-based toothpaste and varnish formulations show significant

improvements in enamel integrity in pediatric patients³⁸.

3. Drug Delivery Mechanism

Polymeric nanocarriers (chitosan, PLGA) facilitate controlled, site-specific delivery of therapeutic agents (fluoride, antimicrobials). Their nanoscale size allows efficient mucosal penetration and sustained drug release, reducing dosing frequency and systemic exposure³⁹. Chitosan nanoparticles possess inherent antimicrobial and bioadhesive properties⁴⁰.

4. Regenerative and Bioactive Mechanism

Nanoscaffolds (Calcium silicate, bioactive glass) create an osteoinductive and odontogenic microenvironment⁴¹, supporting stem cell differentiation and stimulating reparative dentin formation. Materials like nano-MTA and nano-

biodentine are being explored for apexogenesis and vital pulp therapy in immature teeth ⁴².

5. Diagnostic Mechanism

Nanosensors and quantum dots (QDs) detect salivary biomarkers, pH fluctuations, and bacterial activity in real time. QDs allow early caries detection

before visible lesion formation ⁴³. Integration with AI-based analysis enhances predictive capabilities for personalized pediatric caries management ⁴⁴.

Collectively, these mechanisms enable precision-based, biocompatible, and preventive pediatric dental treatments.

Table 2. Nanomaterials in Pediatric Dentistry: Mechanisms

Mechanism	Key Nanomaterial(s)	How It Works (Action)	Pediatric Application	Reference(s)
Antimicrobial	Metallic Nanoparticles (Silver (AgNPs),	Disrupts bacterial cell walls and generates Reactive Oxygen Species (ROS) , causing	Used in varnishes, rinses, and sealants to reduce	34, 35, 36

	Zinc Oxide, Titanium Dioxide (TiO₂ NPs))	cell death (Oxidative Stress).	<i>Streptococcus mutans</i> and prevent caries.	
Remineralization	Nano-Hydroxyapatite (n-Hap)	Mimics natural enamel crystals, integrating directly into demineralized areas to fill subsurface lesions. Releases Calcium/Phosphate ions .	Incorporated into toothpaste and varnish formulations to restore enamel integrity and microhardness.	37, 38
Drug Delivery	Polymeric Nanocarriers (Chitosan, PLGA)	Encapsulates drugs (fluoride, antimicrobials) allowing controlled, sustained release and efficient mucosal penetration.	Sustained, site-specific delivery of therapeutic agents to reduce systemic exposure and dosing frequency.	39, 40
Regenerative / Bioactive	Nano-Calcium Silicate, Bioactive Glass	Forms an osteoinductive microenvironment (nanoscaffolds) that	Used in vital pulp therapy (e.g., nano-MTA) and	41, 42

	Nanoparticles	stimulates stem cell activity and the deposition of reparative dentin.	apexogenesis to promote development of immature teeth.	
Diagnostic	Nanosensors, Quantum Dots (QDs)	Detects minute changes in salivary biomarkers and pH. QDs use high fluorescence for early, non-visible detection.	Real-time, highly sensitive detection of early caries and integration with AI for personalized risk assessment.	43, 44

Applications of Nanotechnology in Pediatric Dentistry:

Nanotechnology transforms pediatric dental care, enhancing prevention, restoration, regeneration, and diagnosis

due to superior biocompatibility and functionality⁴⁵. [Table 3]

1. Preventive Applications

Nano-hydroxyapatite (n-Hap) promotes remineralization by integrating into demineralized enamel⁴⁶, significantly

reducing microhardness loss ⁴⁷. Silver (AgNPs) and zinc oxide (ZnO NPs) suppress *Streptococcus mutans* ⁴⁸, used in rinses and sealants for caries resistance. Fluoride nanoparticles enhance ion uptake efficiency ⁴⁹.

2. Restorative Applications

Nanocomposites offer enhanced polish, wear resistance, and color stability ⁵⁰. Nano-GICs provide mechanical reinforcement with sustained fluoride release ⁵¹. Nano-adhesives improve dentinal penetration for better retention ⁵². Color-adaptive materials and flavour coatings improve patient comfort and cooperation ⁵³.

3. Regenerative Applications

Nano scaffolds (calcium silicate) create an Oste inductive microenvironment ⁵⁴, supporting stem cell differentiation for pulp–dentin regeneration. Nano-MTA shows superior handling and enhanced bioactivity ⁵⁵. Nanoparticle drug delivery controls growth factor release (BMPs, VEGF) within the root canal system ⁵⁶.

4. Orthodontic Applications

Nano coatings (silver, TiO₂) on brackets reduce bacterial adhesion and friction ⁵⁷, minimizing plaque and white spot lesions ⁵⁸. Smart Nano polymers are developing self-cleaning aligners to resist biofilm formation ⁵⁹.

5. Diagnostic Applications

Quantum dots (QDs) and nano sensors detect salivary biomarkers for early

caries detection before visible lesions ⁶⁰. Graphene biosensors offer real-time pathogen detection ⁶¹. AI-integrated nano sensors aid proactive, home-based monitoring ⁶².

6. Oral Surgery and Trauma Management

Nano-bio glass and nano-calcium phosphate accelerate alveolar bone healing

⁶³. Nano-silver coatings on dressings provide antimicrobial protection ⁶⁴. Nanocurcumin and chitosan NPs enhance anti-inflammatory and wound-healing effects ⁶⁵. This enables a shift toward preventive, biologically driven, and personalized pediatric oral healthcare ⁶⁶.

Table 3. Nanotechnology Applications in Dentistry

Application Area	Key Nanomaterial(s)	Specific Outcome / Function	Reference(s)
1. Preventive Care	Nano-Hydroxyapatite (n-Hap)	Promotes remineralization, restoring mineral density and reducing enamel microhardness loss.	46, 47
	Silver (AgNPs) &	Broad-spectrum antibacterial action;	48

	ZnO NPs	suppresses <i>S. Mutans</i> in sealants and rinses for long-term caries resistance.	
	Fluoride Nanoparticles	Enhanced ion release and uptake efficiency for increased caries susceptibility reduction.	49
2. Restorative Care	Nanocomposites	Improved filler dispersion leads to enhanced polishability, wear resistance, and color stability.	50
	Nano-GICs	Combines mechanical reinforcement with sustained fluoride release for protection at restoration margins.	51
	Nano-Adhesives	Improves penetration into dentinal tubules, forming a stronger hybrid layer for better retention.	52
3. Regenerative Care	Nano-Calcium Silicate/Bioactive Glass	Forms nanoscaffolds that support stem cell adhesion and odontoblastic differentiation.	54, 55
	Nanoparticle Drug Delivery	Controlled release of growth factors (BMPs, VEGF) to enhance angiogenesis and dentin bridge formation.	56

4. Orthodontics	Nanocoatings (Silver, TiO ₂ Graphene Oxide)	Applied to brackets/wires to reduce bacterial adhesion, minimize plaque, and lower frictional resistance.	57, 58
	Smart Nanopolymers	Used in aligners to create self-cleaning surfaces that resist biofilm formation.	59
5. Diagnostics	Quantum Dots (QDs) & Nanosensors	Detects salivary biomarkers, pH changes, and bacterial metabolites in real-time for early detection.	60, 61
	AI-Integrated Nanosensors	Collects oral health data in devices (e.g., toothbrushes) for proactive, home-based monitoring.	62
6. Oral Surgery/Trauma	Nano-Bioglass/Nano-Calcium Phosphate	Used in bone grafts to enhance osteoconductivity and accelerate alveolar bone healing.	63
	Nano-Silver Coatings	Applied to surgical dressings and sutures to provide antimicrobial protection and reduce infection risk.	64

Mechanisms of Nanoparticles:

1. Nano-Hydroxyapatite (n-Hap)

Mechanism: Biomimetic Nucleation and Filling^{37, 46}.

Action: Structurally identical to natural enamel, n-Hap's small size <20 nm penetrates subsurface lesions. It acts as a nucleation site, attracting Ca and phosphate ions to grow stable apatite crystals, physically filling micro-voids⁴⁷.

Outcome: Restores mineral density and microhardness, treating early caries and dentin sensitivity⁴⁷.

2. Metallic/Oxide Nanoparticles AgNPs ZnO NPs TiO NPs

Mechanism: Oxidative Stress, Cell Membrane Disruption, and Photocatalysis^{34, 36}.

Action: Positively charged particles adhere to the negatively charged bacterial cell wall,

compromising permeability. They generate Reactive Oxygen Species (ROS), causing oxidative damage to DNA and proteins, leading to cell death^{47, 48}.TiO NPs use photocatalysis to enhance ROS production under light^{36, 58}.

Outcome: Broad-spectrum antimicrobial activity in restorative materials and coatings^{48, 57}.

3. Bioactive Ceramic Nanoparticles (Nano-MTA, Nano-Calcium Silicate)

Mechanism: Bioactive Ion Release and Osteo/Odontogenic Stimulation^{54, 55}.

Action: Materials release high concentrations of Ca and silicate ions into tissue fluids. The Ca ions form a new, biomimetic apatite layer and stimulate stem

cells to differentiate into odontoblasts (dentin-forming cells) (55).

Outcome: Supports pulp-dentin complex regeneration; used for vital pulp treatments and apexogenesis^{42, 54}.

4. Polymeric Nanocarriers (Chitosan, PLGA)

Mechanism: Controlled and Sustained Drug Delivery^{39, 56}.

Action: The polymer shell encapsulates therapeutics (fluoride, antimicrobials). Nanoscale size facilitates penetration of biological barriers. The shell degrades slowly, gradually releasing the cargo over an extended period^{39, 56}.

Outcome: Localized, targeted therapy with reduced systemic exposure, used for regenerative endodontics^{39, 56}.

5. Quantum Dots (QDs) and Nanosensors

Mechanism: Fluorescence and Molecular Recognition^{60, 61}.

Action: Highly fluorescent QDs are conjugated with recognition molecules to bind specific biomarkers (e.g., bacterial metabolites), fluorescing upon excitation for detection⁶⁰. Nanosensors provide a sensitive platform for real-time chairside monitoring of bacterial species or pH changes⁶¹. Outcome: Early, high-sensitivity diagnosis of caries and real-time oral health monitoring⁶².

Table 4. Nanoparticles: Mechanisms

Nanoparticle Type	Core Material(s)	Primary Mechanism of Action	Specific Function/Outcome	Reference(s)
Nano-Hydroxyapatite (n-Hap)	Ca ₁₀ PO ₄ OH ₂	Biomimetic Nucleation & Filling: Acts as a crystal seed to attract Ca ₂ and PO ₄ ions, physically rebuilding lost enamel structure.	Remineralization and Dentin Desensitization.	37, 46, 47
Metallic/Oxide Nanoparticles	AgZnO TiO	Oxidative Stress & Cell Membrane Disruption: Generates Reactive Oxygen Species (ROS) and directly damages bacterial cell walls and DNA.	Broad-Spectrum Antimicrobial action (in coatings, sealants, composites, rinses).	34, 48, 57
Bioactive Ceramic Nanoparticles	CaSiO ₃	Bioactive Ion Release & Odontogenic Stimulation: Releases Ca ₂ and silicate ions	Regenerative Endodontics and Vital Pulp	42, 54, 55

(Nano-MTA, Nano-Ca Silicate)		to stimulate stem cells and form a new layer of restorative mineral (apatite).	Therapy.	
Polymeric Nanocarriers (Chitosan, PLGA)	Polymeric compounds	Controlled Drug Release & Mucosal Penetration: Encapsulates active agents (drugs, growth factors) for sustained, localized delivery over time.	Targeted Drug Delivery and enhanced tissue regeneration.	39, 56
Quantum Dots (QDs) and Nanosensors	Semiconductor nanocrystals / Graphene	Fluorescence & Molecular Recognition: Binds to specific biomarkers and uses high fluorescence to detect disease markers in real-time.	Early Disease Diagnosis and Real-Time Oral Health Monitoring.	43, 60, 61

Advantages of Nanotechnology in Pediatric

Dentistry:

1. Enhanced Biological Defense

- Antibacterial/Antibiofilm: AgNPs , ZnO, and TiO₂ provide potent antibacterial effects against cariogenic organisms like *S. mutans*, reducing secondary caries^{68, 69}.

- Caries Resistance: Nano-hydroxyapatite and nano-fluoride enhance enamel remineralization and microhardness, preventing demineralization more effectively^{70, 71}.

2. Material Superiority and Longevity

- Performance: Nanocomposites offer enhanced polishability, wear resistance, and strength, resulting in superior esthetics^{72, 73}.
- Adhesion/Sealing: Nano-adhesives <20 nm penetrate dentinal tubules, increasing bond strength and reducing microleakage, which prolongs restoration life⁷⁴.

3. Regenerative and Biocompatible Potential

- Active Healing: Bioactive nanomaterials (nano-calcium silicate, nano-bi dentine) release Ca₂ and Si ions to stimulate odontoblastic differentiation and facilitate tissue engineering in developing teeth^{75, 76}.

4. Behavioral and Clinical Advantages

- Minimally Invasive: Innovations like flavored varnishes and self-cleaning nano-coatings reduce patient anxiety, minimize chair time, and decrease the need for repeated, invasive interventions⁷⁷.

Table 5. Advantages of Nanomaterials in Contemporary Dentistry

Advantage Category	Key Benefits	Specific Nanomaterials & Effects	Reference(s)
1. Biological Protection	Antibacterial & Anti-biofilm	AgNPs ZnO and TiO ₂ disrupt cell membranes and inhibit biofilm formation, reducing secondary caries and plaque accumulation.	68, 69, 74
	Enhanced Remineralization	Nano-hydroxyapatite mimics natural apatite to effectively repair subsurface lesions and increase enamel microhardness.	70, 71
2. Material Performance	Superior Mechanical Strength	Nanocomposites provide uniform filler distribution, resulting in better wear resistance and higher strength.	72
	Improved Aesthetics	Enhanced translucency and color stability allow restorations to closely replicate natural enamel, crucial for anterior teeth.	73
	Adhesion & Longevity	Nano-adhesives (with silica/zirconia NPs) penetrate dentinal tubules deeply, forming stronger hybrid layers and reducing microleakage.	74
3. Regenerative	Biocompatibility &	Nano-calcium silicate and bioactive glass	75, 76

Potential	Healing	release Ca and Si ions, stimulating odontoblastic differentiation for pulpal healing.	
4. Clinical & Behavioral	Child-Friendly Innovations	Flavored varnishes and color-adaptive materials reduce patient anxiety and chair time, improving compliance.	77

Limitations of Nanotechnology in Pediatric Dentistry

Barriers include: High Cost ⁷⁸, Material Variability ⁷⁹, lack of Long-Term Clinical Data ⁸⁰, required Training ⁸¹, and absence of regulatory Standards¹. [Table 4]

Nanotoxicology and Pediatric Safety Concerns:

1. *Penetration and Systemic Fate:* Minute size enables Biological Penetration into cells ¹. Particles can cause Organ Accumulation (liver, brain); their long-term fate in children

is unknown. [Image illustrating nanoparticles passing through a cell membrane and entering circulation

2. *Cytotoxicity and Inflammation:* AgNPs and TiO NPs induce Oxidative Stress, leading to mitochondrial dysfunction ⁸³. Exposure can cause an Inflammatory Response ⁸.

3. *Mitigation and Regulation:* Research focuses on Green Synthesis of safer, biodegradable nanomaterials ⁸. Regulatory bodies demand rigorous Safety Assessments for pediatric products ².

Table 6. integrating both the Clinical & Practical Limitations and the Nanotoxicology & Safety Concerns

Category	Specific Challenge / Concern	Key Implication	Reference(s)
I. Clinical & Practical Limitations	Cost & Accessibility: High expense of nanoparticle synthesis and characterization.	Limits large-scale production and use in public health settings.	78
	Material Variability: Changes in particle size, surface charge, or aggregation during storage.	Alters the biological behavior and reduces the clinical efficacy of the product.	79
	Data Scarcity: Lack of long-term randomized controlled human trials.	Safety and sustained efficacy in growing children are unconfirmed.	80
	Training Needs: Different handling properties of new nano-materials.	Requires specific operator training and proficiency.	81
	Lack of Standardization: No universal ISO standards for testing and characterization.	Hinders regulatory approval and creates research variability.	1
II. Nanotoxicology &	Systemic Penetration:	Potential to reach systemic	82

Safety Concerns	Nanoparticles <100nm can cross biological membranes.	circulation and enter cells.	
	Organ Accumulation: Following ingestion or absorption, particles accumulate in organs.	Long-term biological fate in organs like the liver, kidneys, and brain is unknown.	83
	Cytotoxicity: AgNPs and TiO NPs at high concentrations.	Causes oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and potential DNA damage.	84
	Inflammatory Response: Exposure alters gene regulation in cells (e.g., gingival fibroblasts).	Increased expression of inflammatory cytokines.	8
	Mitigation & Regulation: Emphasis on green-synthesized, biodegradable materials (e.g., chitosan).	Reduces risks through natural degradation and ensures adherence to strict FDA EMA guidance.	85, 8

Future Directions in Nanotechnology for Pediatric Dentistry

1. Smart and Stimuli-Responsive Nanomaterials

pH-Responsive Release: Materials target carious lesions low pH for dynamic remineralization⁸⁶.

2. Nanorobotics and Targeted Therapy

Dentifrobots: Microscopic devices aim for autonomous plaque removal and targeted drug delivery, reducing anxiety⁸⁷.

3. Artificial Intelligence and Nano-Diagnostics

Real-Time Monitoring: AI assisted nanosensors monitor salivary biomarkers^{for} personalized prevention⁸.

4. Regenerative Nanomedicine and 3D Bioprinting

Nanostructured Scaffolds: Used in 3D bioprinting with DPSCs⁸⁹ to regenerate functional dental tissues⁹⁰.

5. Eco-Nanotechnology and Green Synthesis

Sustainable Synthesis: Plant extracts yield biodegradable, low-cytotoxicity materials⁹¹.

6. Translational Research and Clinical Integration

Standardization/Collaboration: Requires clinical trials and ISO safety frameworks².

Table 7. Summary of Future Directions in Nanodentistry

Direction	Key Concept / Technology	Expected Outcome in Pediatric Care	Reference(s)
Smart & Stimuli- Responsive Materials	pH-responsive nanoparticles (e.g., calcium, fluoride).	Targeted drug release only under acidic conditions, providing dynamic, precise remineralization.	86
Nanorobotics & Targeted Therapy	Denti robots (nanoscale robots).	Noninvasive plaque control and micro-repair of enamel; reduced anxiety and discomfort.	7
AI & Nano- Diagnostics	AI assisted graphene nano sensors and quantum dot biosensors.	Real-time monitoring of salivary biomarkers, enabling personalized, predictive interventions.	88
Regenerative Nanomedicine & 3D Bioprinting	Nanostructured scaffolds and nano-bioinks seeded with DPSCs}.	Guided regeneration and 3D bioprinting of fully functional dental tissues.	89,90
Eco- Nanotechnology & Green Synthesis	Plant extracts and biopolymers (chitosan).	Development of biocompatible, low-cytotoxicity nanomaterials for safer, sustainable pediatric products.	91
Translational	Large-scale clinical trials	Bridging the gap between lab	2

Research & Clinical Integration	and standardized ISO safety frameworks.	innovation and routine clinical practice; ensuring regulatory compliance.	
--	---	---	--

Translational and Ethical Considerations:

- *Translational Challenges:* Lack of pediatric clinical data, environmental variability, high cost, and missing regulatory ISO standards impede clinical adoption^{92,93}.
- *Ethical Concerns:* Need for informed parental consent⁹⁴ due to systemic exposure risk and lack of long-term biodistribution data in children.⁸ Data privacy from nano-diagnostics and adherence to Green Chemistry are also crucial^{6,7}

Conclusion:

Nanotechnology has brought about a transformative advancement in pediatric dentistry by integrating molecular science with clinical practice to enhance prevention, restoration, and regeneration.

Enhanced Efficacy: Over the last two decades, nanomaterials have been utilized for enhanced treatment effectiveness.

Key materials include:

- Nano-hydroxyapatite for superior remineralization.
- Silver nanoparticles AgNPs for antimicrobial protection.

- Bioactive nano scaffolds for regeneration.

Improved Outcomes: The technology has delivered better aesthetics and biocompatibility in dental materials for children.

Safety and Toxicity: Although current evidence is largely supportive, concerns remain regarding potential nanotoxicity and the long-term safety profiles of materials in children.

Implementation Barriers: Widespread clinical adoption is hindered by high production costs and a shortage of long-term clinical trials.

Smart Systems: The future promises the development of smart technologies, including AI integrated nano sensors for

advanced diagnostics and pH responsive drug delivery systems that release agents only when disease conditions are present.

Sustainability: There is a critical move toward green-synthesized biomaterials to ensure sustainable and ethically sound manufacturing.

Validation: Future efforts must focus on long-term clinical validation, establishing eco-ethical manufacturing processes, and creating standardized pediatric safety guidelines.

The evolution of nano dentistry, guided by interdisciplinary collaboration and regulatory oversight, is transitioning it from an experimental innovation to a mainstream tool for minimally invasive,

biologically guided, and personalized oral care.

REFERENCES

1. Feynman R. There's Plenty of Room at the Bottom. Eng Sci. 1960;23(5):22–36.
2. Drexler KE. Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology. Anchor Books; 1986.
3. Chauhan R, Rao D, Panwar S, Sharma S, Phalke M. Nanodentistry in pediatric dentistry: A narrative review. Dental J. 2025;7(3):7054.
4. Hannig M, Hannig C. Nanotechnology in preventive dentistry. Clin Oral Investig. 2020;24(3):889–897.
5. Balhaddad AA, Melo MAS, Natto ZS. Innovative dental biomaterials for advancing oral health care. Front Dent Med. 2025;1643992.
6. Melo MAS, Guedes SFF, Xu HHK, Rodrigues LKA. Nanotechnology-based restorative materials for dental caries management. Trends Biotechnol. 2019;37(12):1213–1228.
7. Besinis A, De Peralta T, Handy RD. Nanomaterials in dental composites: Antibacterial effects. J Dent. 2018;69:1–12.
8. Ulubay SS, Akgün S, Okumus I. Bioactive materials used in vital pulp treatments. OMU Univ Rep. 2024.
9. Kumari P, Dhull KS, Devraj IM, Agrawal PK. Future of laser pediatric dentistry: Emerging technologies. Bioinformation. 2025;21(4):304–310.
10. Azevedo M, et al. Toxicological aspects of nanoparticles in pediatric oral care. J Biomed Mater Res B. 2022;110(5):1187–1197.

11. Feynman R. There's Plenty of Room at the Bottom. Eng Sci. 1960;23(5):22–36.
12. Drexler KE. Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology. Anchor Books; 1986.
13. Mitra SB, Wu D, Holmes BN. An application of nanotechnology in advanced dental materials. J Am Dent Assoc. 2003;134(10):1382–1390.
14. Heshmat H, et al. Remineralization of enamel subsurface lesions using casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate and nano-hydroxyapatite. J Dent. 2014;42(12):1588–1596.
15. Melo MAS, Xu HHK, Rodrigues LKA. Nanotechnology-based restorative materials for dental caries management. Trends Biotechnol. 2019;37(12):1213–1228.
16. Besinis A, De Peralta T, Handy RD. Nanomaterials in dental composites: Antibacterial effects. J Dent. 2018;69:1–12.
17. Balhaddad AA, Melo MAS, Natto ZS. Innovative dental biomaterials for advancing oral health care. Front Dent Med. 2025;1643992.
18. Hannig M, Hannig C. Nanotechnology in preventive dentistry: Current status and future perspectives. Clin Oral Investig. 2020;24(3):889–897.

Classification of Nanotechnology in Pediatric Dentistry
19. Mitra SB, Wu D, Holmes BN. An application of nanotechnology in advanced dental materials. J Am Dent Assoc. 2003;134(10):1382–1390.
20. Hannig M, Hannig C. Nanotechnology in preventive dentistry: Current status and future

perspectives. Clin Oral Investig. 2020;24(3):889–897.

21. Balhaddad AA, Melo MAS, Natto ZS. Innovative dental biomaterials for advancing oral health care. Front Dent Med. 2025;1643992.

22. Chauhan R, Rao D, Panwar S, Sharma S, Phalke M. Nanodentistry in pediatric dentistry: A narrative review. Dental J. 2025;7(3):7054.

23. Heshmat H, et al. Remineralization of enamel subsurface lesions using nano-hydroxyapatite. J Dent. 2014;42(12):1588–1596.

24. Melo MAS, Xu HHK, Rodrigues LKA. Nanotechnology-based restorative materials for dental caries management. Trends Biotechnol. 2019;37(12):1213–1228.

25. Ulubay SS, Akgün S, Okumus I. Bioactive materials used in vital pulp treatments. OMU Univ Rep. 2024.

26. Kumari P, Dhull KS, Devraj IM, Agrawal PK. Future of laser pediatric dentistry: Emerging technologies. Bioinformation. 2025;21(4):304–310.

27. Samiei M, et al. Nanocoatings in orthodontics: Antimicrobial and frictional properties. Prog Orthod. 2023;24(1):35–42.

28. Besinis A, De Peralta T, Handy RD. Nanomaterials in dental composites: Antibacterial effects. J Dent. 2018;69:1–12.

29. Aminabhavi TM, et al. Chitosan-based nanocarriers in oral drug delivery. Adv Polym Sci. 2021;283:55–78.

30. Tran XV, et al. Biomimetic nano-calcium silicate for dentin regeneration. Acta Biomater. 2022;139:128–140.

31. Bhardwaj SB, et al. Applications of nanotechnology in restorative dentistry. *J Clin Diagn Res.* 2021;15(8):ZE01–ZE06.
32. Azevedo M, et al. Toxicological aspects of nanoparticles in pediatric oral care. *J Biomed Mater Res B.* 2022;110(5):1187–1197.
33. Bhushan B. *Springer Handbook of Nanotechnology.* 4th ed. Berlin: Springer; 2021.
34. Rai M, Deshmukh SD, Ingle AP, Gade AK. Silver nanoparticles: The powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. *J Appl Microbiol.* 2012;112(5):841–852.
35. Chauhan R, Rao D, Panwar S, Sharma S, Phalke M. Nanodentistry in pediatric dentistry: A narrative review. *Dental J.* 2025;7(3):7054.
36. Besinis A, De Peralta T, Handy RD. Nanomaterials in dental composites: Antibacterial effects. *J Dent.* 2018;69:1–12.
37. Heshmat H, et al. Remineralization of enamel subsurface lesions using nano-hydroxyapatite. *J Dent.* 2014;42(12):1588–1596.
38. Najibfard K, Ramalingam K, Chedjieu I, Amaechi BT. Remineralization of early caries by nano-hydroxyapatite dentifrice. *J Clin Dent.* 2011;22(5):139–143.
39. Aminabhavi TM, et al. Chitosan-based nanocarriers in oral drug delivery. *Adv Polym Sci.* 2021;283:55–78.
40. Pandit S, et al. Chitosan nanoparticles for sustained delivery of antimicrobial agents. *Int J Biol Macromol.* 2022;206:225–233.
41. Ulubay SS, Akgün S, Okumus I. Bioactive materials used in vital pulp treatments. *OMU Univ Rep.* 2024.

42. Tran XV, et al. Biomimetic nano-calcium silicate for dentin regeneration. *Acta Biomater.* 2022;139:128–140.
43. Alkahtani R, et al. Quantum dots for dental diagnostics and bioimaging. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11:1150192.
44. Balhaddad AA, Melo MAS, Natto ZS. Innovative dental biomaterials for advancing oral health care. *Front Dent Med.* 2025;1643992.
45. Bhardwaj SB, et al. Applications of nanotechnology in restorative dentistry. *J Clin Diagn Res.* 2021;15(8):ZE01–ZE06.
46. Hannig M, Hannig C. Nanotechnology in preventive dentistry: Current status and future perspectives. *Clin Oral Investig.* 2020;24(3):889–897.
47. Najibfard K, Ramalingam K, Chedjieu I, Amaechi BT. Remineralization of early caries by nano-hydroxyapatite dentifrice. *J Clin Dent.* 2011;22(5):139–143.
48. Rai M, Deshmukh SD, Ingle AP, Gade AK. Silver nanoparticles: The powerful nanoweapon against oral pathogens. *J Appl Microbiol.* 2012;112(5):841–852.
49. Balhaddad AA, Melo MAS, Natto ZS. Innovative dental biomaterials for advancing oral health care. *Front Dent Med.* 2025;1643992.
50. Mitra SB, Wu D, Holmes BN. An application of nanotechnology in advanced dental materials. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(10):1382–1390.
51. Melo MAS, Xu HHK, Rodrigues LKA. Nanotechnology-based restorative materials for dental caries management. *Trends Biotechnol.* 2019;37(12):1213–1228.

52. Besinis A, De Peralta T, Handy RD. Nanomaterials in dental composites: Antibacterial effects. *J Dent*. 2018;69:1–12.
53. Chauhan R, Rao D, Panwar S, Sharma S, Phalke M. Nanodentistry in pediatric dentistry: A narrative review. *Dental J*. 2025;7(3):7054.
54. Ulubay SS, Akgün S, Okumus I. Bioactive materials used in vital pulp treatments. *OMU Univ Rep*. 2024.
55. Tran XV, et al. Biomimetic nano-calcium silicate for dentin regeneration. *Acta Biomater*. 2022;139:128–140.
56. Murray PE, Garcia-Godoy F. Regenerative endodontics: A call for action. *J Endod*. 2007;33(4):377–390.
57. Samiei M, et al. Nanocoatings in orthodontics: Antimicrobial and frictional properties. *Prog Orthod*. 2023;24(1):35–42.
58. Nanjundan K, et al. TiO₂ nanocoating on orthodontic brackets to reduce friction and microbial adhesion. *Angle Orthod*. 2021;91(4):517–524.
59. Kim YJ, et al. Smart self-cleaning nanocomposite aligners: Development and characterization. *Dent Mater J*. 2023;42(2):120–130.
60. Alkahtani R, et al. Quantum dots for dental diagnostics and bioimaging. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1150192.
61. Park Y, et al. Graphene oxide-based biosensor for detection of cariogenic bacteria. *Biosens Bioelectron*. 2022;208:114246.
62. Kumar R, et al. Artificial intelligence-assisted nanosensors for oral health monitoring. *Sensors (Basel)*. 2024;24(7):2891.

63. El-Rashidy AA, et al. Nano-bioglass for alveolar bone regeneration in pediatric oral surgery. *J Mater Sci Mater Med.* 2023;34(3):75.

64. Amini P, et al. Antimicrobial nano-silver-coated sutures for oral surgery applications. *J Biomed Mater Res B.* 2022;110(6):1243–1251.

65. Gupta R, et al. Chitosan-curcumin nanoparticles for accelerated oral wound healing. *Int J Biol Macromol.* 2023;237:123615.

66. Balhaddad AA, Melo MAS, Natto ZS. Innovative dental biomaterials for advancing oral health care. *Front Dent Med.* 2025;1643992.

67. Bhushan B. *Springer Handbook of Nanotechnology.* 4th ed. Berlin: Springer; 2021.

68. Rai M, Deshmukh SD, Ingle AP, Gade AK. Silver nanoparticles: The powerful nanoweapon against oral pathogens. *J Appl Microbiol.* 2012;112(5):841–852.

69. Samiei M, et al. Nanocoatings in orthodontics: Antimicrobial and frictional properties. *Prog Orthod.* 2023;24(1):35–42.

70. Hannig M, Hannig C. Nanotechnology in preventive dentistry: Current status and future perspectives. *Clin Oral Investig.* 2020;24(3):889–897.

71. Najibfard K, Ramalingam K, Chedjieu I, Amaechi BT. Remineralization of early caries by nano-hydroxyapatite dentifrice. *J Clin Dent.* 2011;22(5):139–143.

72. Mitra SB, Wu D, Holmes BN. An application of nanotechnology in advanced dental materials. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(10):1382–1390.

73. Balhaddad AA, Melo MAS, Natto ZS. Innovative dental biomaterials for advancing oral health care. *Front Dent Med.* 2025;1643992.

74. Besinis A, De Peralta T, Handy RD. Nanomaterials in dental composites: Antibacterial effects. *J Dent*. 2018;69:1–12.
75. Tran XV, et al. Biomimetic nano-calcium silicate for dentin regeneration. *Acta Biomater*. 2022;139:128–140.
76. Ulubay SS, Akgün S, Okumus I. Bioactive materials used in vital pulp treatments. *OMU Univ Rep*. 2024.
77. Chauhan R, Rao D, Panwar S, Sharma S, Phalke M. Nanodentistry in pediatric dentistry: A narrative review. *Dental J*. 2025;7(3):7054.
78. Bhardwaj SB, et al. Applications of nanotechnology in restorative dentistry. *J Clin Diagn Res*. 2021;15(8):ZE01–ZE06.
79. Bhushan B. *Springer Handbook of Nanotechnology*. 4th ed. Berlin: Springer; 2021.
80. Balhaddad AA, Melo MAS, Natto ZS. Innovative dental biomaterials for advancing oral health care. *Front Dent Med*. 2025;1643992.
81. Mitra SB, Wu D, Holmes BN. An application of nanotechnology in advanced dental materials. *J Am Dent Assoc*. 2003;134(10):1382–1390.
82. Nel A, Xia T, Mädler L, Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*. 2006;311(5761):622–627.
83. Patil S, et al. In vitro evaluation of silver nanoparticle cytotoxicity on human gingival fibroblasts. *J Contemp Dent Pract*. 2021;22(9):1012–1018.
84. Kreyling WG, Semmler-Behnke M, Chaudhry Q. A complementary definition of nanomaterial. *Nano Today*. 2020;35:100982.

85. Aminabhavi TM, et al. Chitosan-based nanocarriers in oral drug delivery. *Adv Polym Sci.* 2021;283:55–78.

86. Liang K, et al. pH-sensitive nanoparticles for controlled calcium release in dental caries management. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2023;15(12):14321–14333.

87. Arora N, et al. Nanorobotics in dentistry: Emerging applications and challenges. *Dent Med Probl.* 2024;61(1):13–22.

88. Park Y, et al. Graphene oxide-based biosensor for detection of cariogenic bacteria. *Biosens Bioelectron.* 2022;208:114246.

89. Tran XV, et al. Biomimetic nano-calcium silicate for dentin regeneration. *Acta Biomater.* 2022;139:128–140.

90. Gopinath A, et al. 3D bioprinting with nano-bioinks in regenerative dentistry: A systematic review. *Mater Sci Eng C.* 2025;156:115582.

91. Gupta R, et al. Chitosan-curcumin nanoparticles for accelerated oral wound healing. *Int J Biol Macromol.* 2023;237:123615.

92. Bhardwaj SB, et al. Applications of nanotechnology in restorative dentistry. *J Clin Diagn Res.* 2021;15(8):ZE01–ZE06.

93. Hannig M, Hannig C. Nanotechnology in preventive dentistry: Current status and future perspectives. *Clin Oral Investig.* 2020;24(3):889–897.

94. European Medicines Agency. Reflection paper on nanotechnology-based medicinal products for human use. EMA Publication; 2023.

PAIN AND ANXIETY MANAGEMENT USING SEDATION IN MODERN PEDIATRIC DENTISTRY. A REVIEW

Madhura Joshi¹; Shruthi, Patil²

1. Sri Dharmasthala Manjunatheshwara (SDM) College of Dental.
2. Sri Dharmasthala Manjunatheshwara (SDM) College of Dental.

EMAIL: mmdcdentalomfp@gmail.com

ABSTRACT

Sedation is a valuable tool in dentistry, yet it is like a loaded gun; when used correctly, it can serve and protect and if used inappropriately, it can shoot to kill. The most common reason for referral to new patient pediatric dentistry consultant clinics is the management of dental anxiety. Not only are there risks associated with dental extractions under general anaesthesia but this can also contribute to dental anxiety in later life. As a Pediatric Dentist it is our duty to allay anxiety of the patient. Successful outcomes depend on a systematic approach as well as having the knowledge and skills to manage adverse events.

KEYWORDS: sedation; anesthesia; pediatric dentistry; nitrous oxide; behaviour management.

MANEJO DEL DOLOR Y LA ANSIEDAD MEDIANTE SEDACIÓN EN LA ODONTOLOGÍA PEDIÁTRICA MODERNA. UNA REVISIÓN

RESUMEN

La sedación es una herramienta valiosa en odontología, pero es como un arma cargada: si se usa correctamente, puede proteger y, si se usa de forma inapropiada, puede ser mortal. El motivo más común de derivación a las consultas de odontología pediátrica para pacientes nuevos es el manejo de la ansiedad dental. No solo existen riesgos asociados con las extracciones dentales bajo anestesia general, sino que esto también puede contribuir a la ansiedad dental en la edad adulta. Como odontólogos pediátricos, es nuestro deber aliviar la ansiedad del paciente. Los resultados exitosos dependen de un enfoque sistemático, así como de contar con el conocimiento y las habilidades para manejar eventos adversos.

PALABRAS CLAVE: sedación; anestesia; odontología pediátrica; óxido nitroso; manejo del comportamiento.

INTRODUCTION

Clinically children with dental fear problem differ from that presenting dental behavior management problem (BMP). Dental fearful children can be shy and silent in their initial contact with the dentist and

passive during dental treatment. Children with BMP, on the other hand, are more outgoing in their general behavior and often rebellious during dental treatment. Thus clinical evidence suggests that there is a temperamental difference between

children with dental fear and children with BM (Malamed, 2004).

Success in dentistry, to a large degree, requires the recognition and effective treatment of fear and anxiety in patients. A broad range of anxiety control methods are available in dentistry today. With the exception of hypnosis and acupuncture, all methods employ the use of drugs that produce effects from mild forms of sedation to general anesthesia. According to a 1999 report from the Institute of Medicine, anesthesia care today is nearly times safer than it was 20 years ago. But not all the surgical procedures require anesthetic. Sometimes no anesthetic is required, and sedation is used, which doesn't result in loss of consciousness or significant analgesia, but

frequently produces a degree of amnesia, and relaxes the patient.

The number of noninvasive and minimally invasive procedures performed outside of the operating room has grown exponentially over the last several decades. Sedation, analgesia, or both may be needed for many of these interventional or diagnostic procedures. Medications that elicit pharmacologic effects, such as anxiolytics, amnesia, or analgesia, provide patient comfort during various procedures.

This review mainly focuses on providing an in-depth insight to the various aspects of sedation which is the most advanced and the most effective pain & anxiety management technique used in modern pediatric dentistry.

SEDATION

Sedation is a depressed state involving a lack of total consciousness but short of anaesthetic sleep. A state that allows patients to tolerate unpleasant procedures while maintaining adequate cardiorespiratory function and the ability to respond purposefully to verbal command and/or tactile stimulation.

The use of sedation is advocated in children lacking cooperation for short procedures. It can also be done in cases where pre-medication is required. This serves the purpose of making treatment more acceptable and less anxiety prone.

SEDATION LEVELS

This is accomplished along a continuum of (American Society of Anesthesiologists,

Position on Monitored Anesthesia Care, Last Amended on October 17, 2018)(Non-Anesthesiologists & An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists, 2002)

Minimal sedation (**anxiolysis**):

A drug-induced state during which patients respond normally to verbal commands, although cognitive function and coordination might be impaired, respiratory and cardiovascular functions are unaffected.

Moderate sedation (**formerly conscious sedation**):

A drug-induced depression of consciousness during which patients respond purposefully

to verbal commands, either alone or accompanied by light tactile stimulation.

Conscious sedation

Conscious sedation is a controlled drug-induced state, with minimally depressed consciousness during which patients are able to maintain ventilator function and respond to verbal or physical stimulations. It allows protective reflexes to be maintained; retains the patient's ability to maintain a patent airway independently and continuously; Permits appropriate response by the patient to physical stimulation or verbal command, e.g. 'open your eyes!' American academy of pediatrics (1985, 1993)

Dissociative sedation

A trance-like cataleptic state induced by the dissociative drug ketamine characterised by profound analgesia and amnesia, with retention of protective airway reflexes, spontaneous respirations, and cardiopulmonary stability (Krauss & Green, 2000)

Deep sedation

A drug-induced depression of consciousness during which patients cannot be easily aroused but respond purposefully after repeated verbal or painful stimulation (e.g., purposefully pushing away the noxious stimuli).

RELATIVE ANALGESIA

It is a technique in which the dose of nitrous oxide is titrated to the need of the

individual patient, and the inspired concentration is always kept to the minimum necessary.(Langa, 1968)

General Anesthesia

A drug induced loss of consciousness, during which patients are not arousable even by painful stimulation. The ability to independently maintain ventilator function is often impaired. Patients often require assistance in maintaining a patent airway, and positive pressure ventilation may be required because of depressed spontaneous ventilation or drug-induced depression of neuromuscular function. Cardiovascular function may be impaired. Dental procedures under general anesthesia are a therapeutic option for many children since it can provide for a broad and high quality dental care, when conventional

dental treatment is not a viable option (Silva et al., 2015)

THE STAGES OF GENERAL ANESTHESIA

In the mid-1840s Francis Plomley described three stages of general anesthesia .("A Synopsis of Surgical Anatomy. Ed. 7. Alexander Lee McGregor, M.Ch. (Edin.), F.R.C.S. (Eng.). Bristol, England, John Wright and Sons Ltd.; Baltimore, The Williams and Wilkins Company, 1950," 1951) In 1847 John Snow added a fourth, overdose ^(Snow, 1847). It was not until World War I, that Guedel in 1937 ,more clearly described the signs and symptoms of the various stages of anesthesia [Guedel's classification which was accepted throughout the world and is considered to be one of the important

contributions to the Science of anesthesiology. ("Book Review," 1937)

Four stages of anesthesia are described:

- I. Stage of analgesia
- II. Stage of delirium
- III. Stage, of surgical anesthesia
- IV. Stage of respiratory paralysis

HISTORY

Early local anesthetics

The first effective local anesthetic was cocaine. Isolated in 1859 was used by Karl Koller, at the suggestion of Sigmund Freud, in ophthalmic surgery in 1884. Before that doctors had used a salt and ice mix for the numbing effects of cold, which could only have limited application. Similar numbing was also induced by a spray of ether or

ethyl chloride. A number of cocaine derivatives and safer replacements were soon produced, including procaine (1905), Eucaïne (1900), Stovaine (1904), and Lidocaine (1943). Opioids were first used by Racoviceanu- Pitesti, who reported his work in 1901(Barash et al., 2013)¹⁷.

ORIGIN OF ANESTHESIA

The word anesthesia was first introduced by Oliver Wendell Holmes in 1846, four weeks following the first demonstration of ether anesthesia at the Massachusetts General Hospital. Dr. Holmes taught anatomy and physiology at Harvard Medical School. He went on to become dean of Harvard Medical School. Ether was demonstrated as a means of rendering a patient unconscious and free from surgical pain. He derived this

English word from the Greek word anaesthesia, which means insensibility or loss of sensation with or without the loss of consciousness. This is described in a letter to William T. G. Morton, the dentist who performed this demonstration:

In modern times, general anaesthesia can be clinically defined by four criteria:

- Amnesia (loss of recall for the event)
- Analgesia (insensibility to pain)
- Hypnosis (unconsciousness)
- Muscle relaxation.

A note on the Indian Pioneer - Sushruta

Of all the Hindu healers, Sushruta was deservedly the most famous, perhaps because he achieved a remarkable level of scientific understanding and success for someone practicing medicine in the fifth

and sixth century. His extraordinary surgical exploits and self-made instruments were recorded in a series of Sanskrit medical texts known as the Sushruta Samhita. Among some of his more impressive firsts were rhinoplasty, prostatectomy and abscess lancing. For example, in the Sushruta Samhita, written perhaps as early as 400 BC, it was advised that alcohol be used before surgery to produce insensibility to pain. Some of the earliest pharmacological methods of pain relief included the plant derivatives: cannabis, mandrake, opium and alcohol. These analgesics were used for surgical analgesia as long as 2500yr ago (Hamilton & Baskett, 2000).

Local anesthesia consideration during sedation:

All local anesthetic agents can become cardiac and CNS depressants when administered in excessive doses. There is a potential interaction between local anesthetic and sedative used in pediatric dentistry which can result in enhanced sedative effect. Therefore, particular attention should be paid to doses used in pediatrics to avoid excessive doses for the patients who are going to be sedated, a maximum recommended dose in mg/kg or mg/lb. should be calculated, and the dose administered should be recorded for each patient prior to administration for all sedative and local anesthetics.

FACTORS INFLUENCING PATIENT RESPONSE

A number of factors will interact to determine whether the pediatric patient will face the scheduled visit to the dentist or physician with eager anticipation or with fearful Dread. These include the influence of the parent, of the child's peers, of the doctor, and of the office staff. Another factor is the child's prior experience with health professionals. Parents attitudes and feelings will be transferred to the child via nonverbal communication. Children may overhear their parents discussing their experiences or may see their parent suffering either before or after a Dental appointment.

Kimmelman has stated that firmness with kindness and a soft, clear voice is an asset in dealing with children. The dress of the doctor is important: White uniforms may provoke negative feelings in younger patients, and colorful uniforms or the absence of uniforms may evoke a more positive response. With universal precautions (gloves, glasses, and masks being mandatory), explanations and role playing with the child to make them comfortable with our safety garb is suggested.

The time of day at which the appointment is scheduled may have bearing on a child's behavior, especially the younger child. Interference with a child's sleep or eating habits should be avoided, if possible. The length of the appointment should not

exceed the child's attention span (Kimmelman, 1964).

The office environment is another factor that influences the patient's behavior. An office in which many children are treated should offer an environment that is appealing to children. Although most pediatric medical and dental offices are designed with this in mind, even in the office of the busy generalist a separate area of the reception area might be set aside for younger patients.

BEHAVIORAL EVALUATION OF THE PEDIATRIC PATIENT

There are innumerable factors that interact to influence a child's behavior in the dental office; the doctor must still be able to

evaluate this patient's ability to cope with the planned treatment. Two of the more commonly used systems are the Frankl Behavioral Rating Scale (Frankl, 1962) and the System devised by Wright (Wright & Kupietzky, 2014).

In the Frankl system the doctor places the child's behavior into one of four categories:

1. Definitely positive behavior
2. Positive behavior
3. Negative behavior
4. Definitely negative behavior

Johnson has stated that the Frankl scale appears to be closely related to the attitude of the parent toward dentistry (Winer, 1982).

Wright's classification presents three major groups:

1. Cooperative
2. Lacking cooperative ability and
3. Potentially uncooperative behavior, with multiple subgroups.

Wright has stated that most doctors, either consciously or subconsciously, categorize the behavior of children into one of these groups.

Successful treatment of the patient who lacks the ability to cooperate usually requires the use of one of the techniques of sedation. If these techniques fail to prove adequate, general anesthesia may be required. The potentially uncooperative patient may or may not require the use of sedation for successful treatment.

Clinical Signs of Sedation (Haupt et al., 2004)

OBJECTIVE SIGNS

These signs assessed the clinical features and condition of the patient's face, hands, legs, and feet to determine the effects of nitrous oxide. The signs include open or closed eyes, tears, trance like state, speaking, clenched hand, abducted feet and laughing

SUBJECTIVE SYMPTOMS

Subjective symptoms addressed the child's perception of the nitrous oxide effects. Questions regarding the child's perception of the nitrous oxide effects on the head, abdomen, fingers, toes, and overall condition were asked prior to and 5 minutes after nitrous oxide administration.

PSYCHOMOTOR EFFECTS

These were evaluated by asking the patient to draw four figures from the Bender Visual Motor Gestalt Test before and 5 minutes after the nitrous oxide administration. This determines the Visio-motor capacity of the child. (Bender, 1946)

NON-DRUG TECHNIQUES OF SEDATION

Psychosedation describes a drug capable of producing relaxation of the patient's mind.

The two major categories of psychosedative techniques are:

1. Iatrosedative techniques and
2. Pharmacosedation techniques.

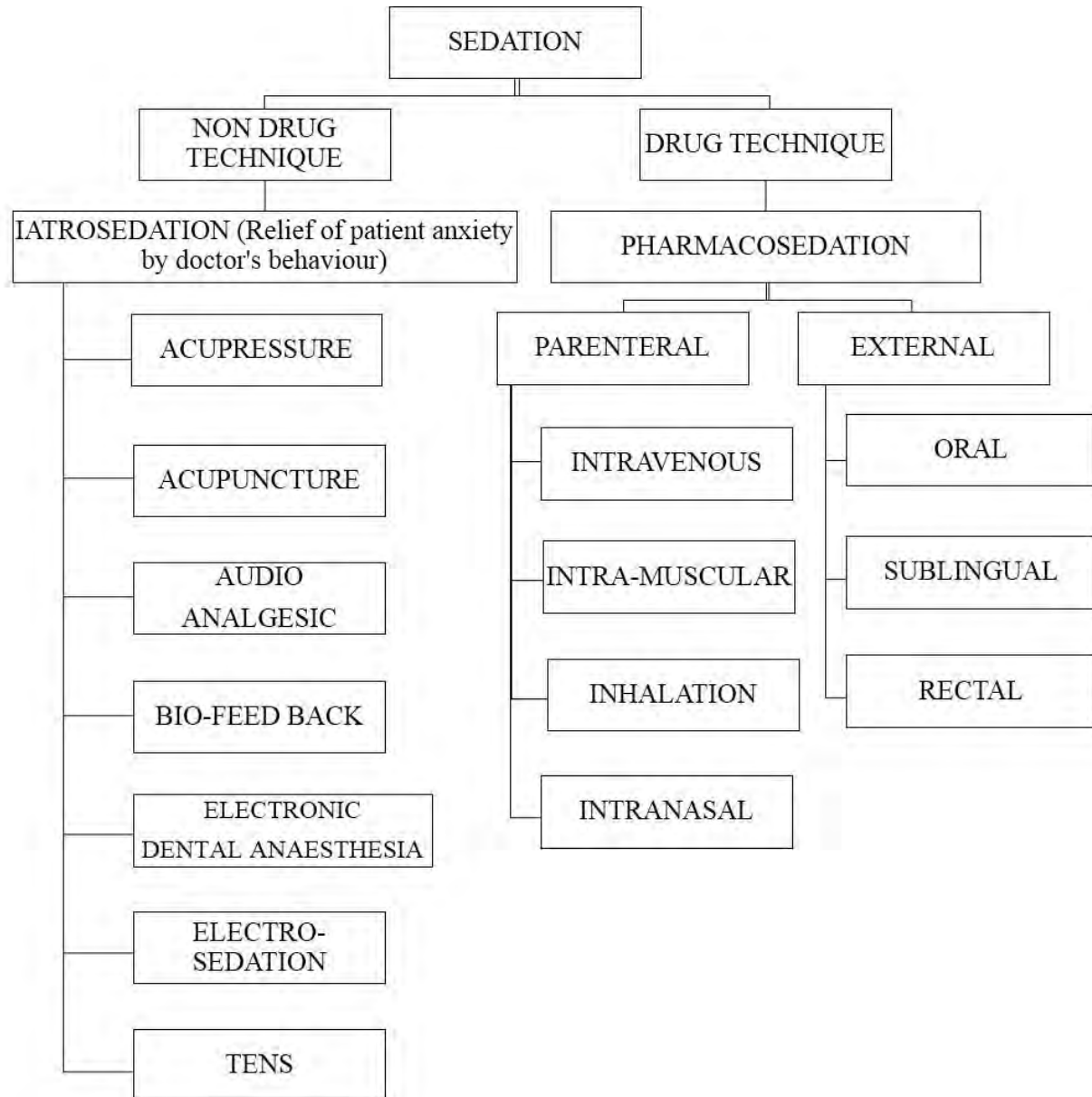


Figure 1

Latrosedation: Iatrosedation refers to the relief of anxiety through the doctor's behavior and not by drugs (Mann & Hunt, 2013). This term was described by Dr. Nathan Friedman. General definition of iatrosedation involves the technique achieving sedation without any drugs. Types of iatrosedative techniques include Acupressure, Acupuncture, Audio analgesia, Biofeedback, Electro anesthesia (EA), Electro sedation, Electronic dental anesthesia (EDA), Hypnosis, TENS Cranial electro stimulations

Egbert et al 1962 demonstrated the value of the preoperative visit by the anesthesiologist to patients about to undergo surgery the next day and concluded that both preoperative drug and

preoperative visit makes the patient drowsy and calm (L. D. Egbert et al., 1963).

A second study by Egbert conducted a study where two groups I and II who were not told about post-operative discomfort & pain but were told that analgesics would be available if they were required and were told about the post-operative discomfort and pain respectively. They observed that Group I required twice the dose of analgesic than Group II. Group II patients were discharged earlier than Group I (Lawrence D. Egbert et al., 1964)

FACTORS GOVERNING DRUG ADMINISTRATION

Various factors govern the determination of drug dosages for children. These are

generalized, with exceptions to be anticipated:

1. Age of the child:
2. Weight of the child:
3. Mental attitude of the child:
4. Level of sedation desired:
5. Physical activity of the child:
6. Contents of the stomach:
7. Time of day:

8. Ability to titrate:

Formulas

Young's rule and Clark's rule have been suggested as aids in determining pediatric dosages as a fraction of the adult dose. The success of such rules is haphazard at best and cannot be recommended (Shashikiran et al., 2006).

Young's rule:

$$\text{Fraction of adult dose for children} = \left(\frac{\text{Age of patient}}{\text{Age} + 12} \right)$$

Clark's rule:

$$\text{Fraction of adult dose for children} = \left(\frac{\text{Weight in pounds}}{150} \right) \text{ OR } \left(\frac{\text{Weight in kilograms}}{70} \right)$$

BENZODIAZEPINES and NON-

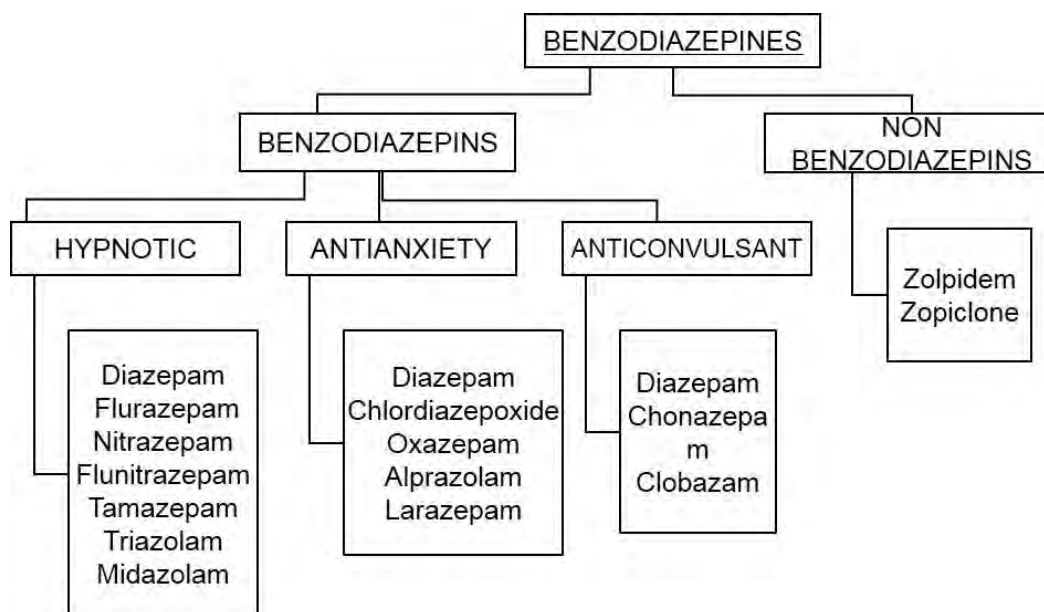
BENZODIAZEPINES (Figure 2)

BENZODIAZEPINES

Benzodiazepines are most widely used anxiolytic drugs. They have largely replaced Barbiturates and Meprobamate in the treatment of anxiety, since the benzodiazepines are most effective and safer.

Mode of action

Benzodiazepines bind to a specific benzodiazepine receptor on GABA receptor complex, thereby increasing GABA affinity for its receptor. The final result is a sedative-hypnotic effect. Act on the limbic system, resulting in sedative, anxiolytic, anticonvulsant, and amnestic effects, however no analgesic effects seen.



2. BARBITURATES (Figure 3)

The barbiturates represented the first truly effective drugs for the management of anxiety and were widely prescribed. Barbiturates are generalized CNS depressants, depressing the cerebral cortex, the limbic system at therapeutic blood level. These actions produce a reduction in the anxiety level, decreased mental acuity,

and drowsiness. At higher dosages, depression of medulla occurs, leading to respiratory depression and possible cardiovascular depression. Barbiturates are capable producing any level of CNS depression. Ranging from light conscious sedation through hypnosis, general anaesthesia, coma, and death.

DRUG NAME	HALF LIFE (in hours)	ACTIVE METABOLITE	PEAK PLASMA LEVEL
Triazolam	1.5-5.5	No	1.3
Midazolam	1.2-12.3	No	0.5
Lorazepam	12	No	2
Diazepam	20-70	Yes	2
Chlordiazepoxide	24-48	Yes	4
Alprazolam	12-15	No	1-2

OPIOIDS (Figure 4)

Opioid analgesics among the most commonly used medications in the emergency department and are most often used for pain control. They have analgesic properties, cause some sedation and have

no amnestic properties. Commonly used agents include morphine, meperidine and fentanyl. Their advantages include a variety of administration routes (e.g. oral, intravenous, rectal, intramuscular, subcutaneous, transmucosal, intranasal routes).

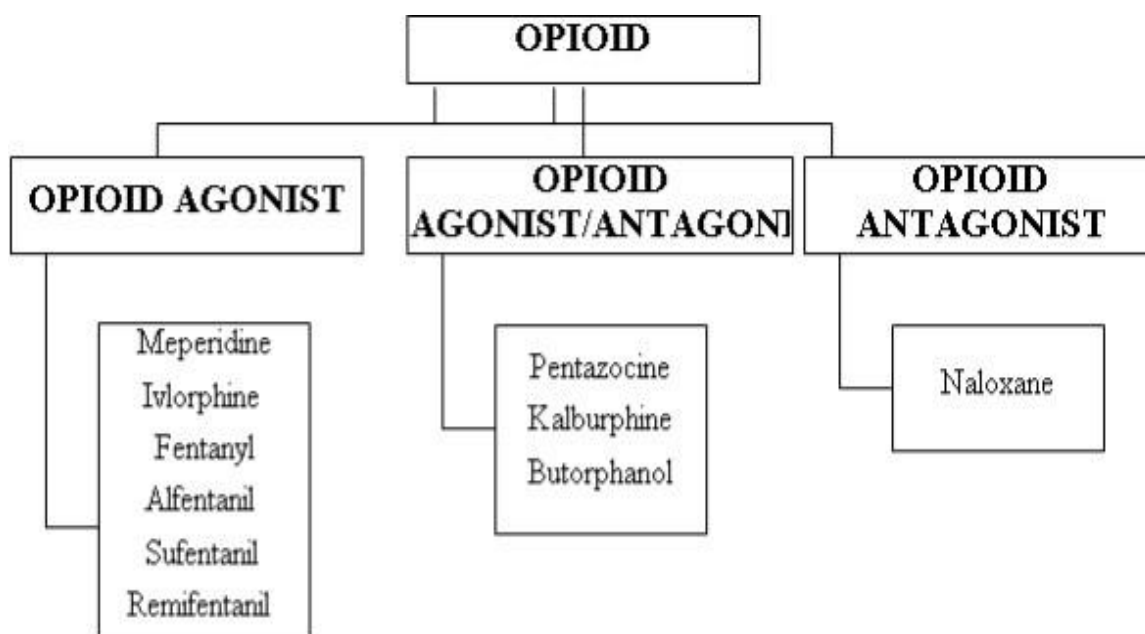


Figure 4

ANTICHOLINERGICS

- A. Natural Alkaloids: Atropine, Hyoscine
- B. Semisynthetic Derivatives:
Homatropine, Hyoscine, Butyl Bromide,
Ipratropium Bromide
- C. Synthetic Compounds: Cyclopentolate,
Tropicamide, Isopropamide,

ANTI-HISTAMINES (H₁ Antagonists) (Figure 5)

The most popular antihistamine is hydroxyzine, although promethazine and diphenhydramine are sometimes used in sedative combinations. These antihistamines have other properties including antiemetic effects. Antihistamines can also be used as a singular sedative agent; however, the amount of sedation achieved in therapeutic doses is minimal especially under challenging conditions

associated with dental procedures. The use of communicative behavior guidance techniques, antihistamines, and nitrous oxide can produce amazingly good results for children who have mild anxiety.

Hydroxyzine

A Di-Phenyl-Ethane has been one of the most popular psychosedative agents in pediatric dental practice. It is given orally in a dose of 3.7 mg/kg body weight, 45 minutes to one hour before the appointment or in divided doses or 25mg/5cc. Hydroxyzine used in combination with other sedatives may reduce the incidence of nausea or vomiting. Hydroxyzine has some other benefits that suggest its use as an adjunct with other sedatives including broncho-dilatation,

antiarrhythmic properties, very mild analgesia, and drowsiness. Its mechanism of action is not fully appreciated, but the primary target appears to be subcortical portions of the CNS. Hydroxyzine is rapidly absorbed from the gut with noted effects within 15–30 min. It is metabolized in the liver and excreted through the kidney and has a wide margin of safety.

Promethazine:

A phenothiazine derivative administered in dose of 1.2 mg/kg body weight, one hour

prior to the appointment. Promethazine is not particularly effective as a sole agent for sedation, though it does help in calming lesser degree of anxiety. It is, therefore, most commonly employed in combination with other sedative drugs such as Chloral Hydrate, Hydroxyzine, and Meperidine etc. Side effects include paradoxical hyper-excitability, hallucinations and mild hypertension.

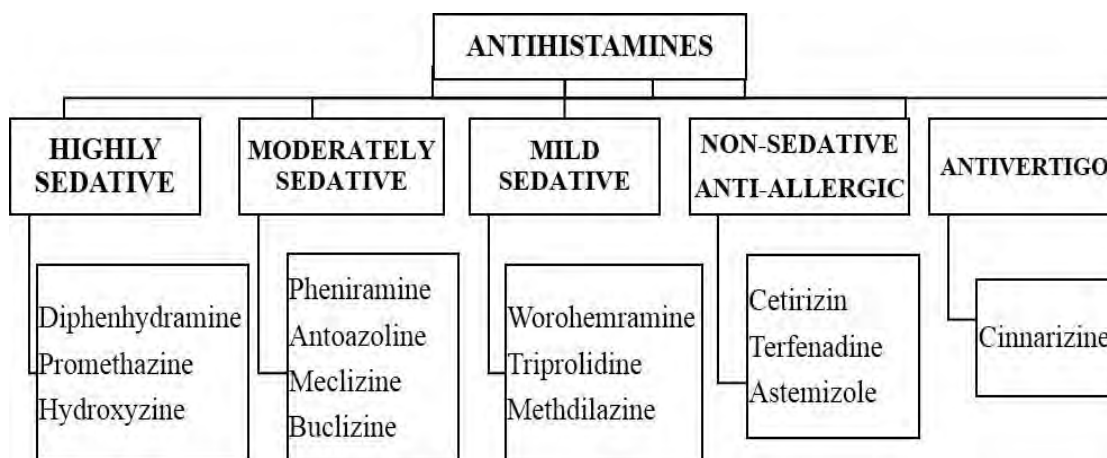


Figure 5

Others

A. Inhalation:

Gas: nitrous oxide

Liquid: ether, halothane, enflurane,
isoflurane, sevoflurane

B. Inducing agent: propofol, thiopentone sodium.

C. Dissociative anaesthesia: ketamine

D. Neuroleptic analgesia: fentanyl + droperidol.

E. Chloral derivative: chloral hydrate

F. D-iso-propylphenol: propofol

ANTIDOTE DRUGS/ REVERSAL AGENTS:

Specific reversal agents to antagonize the drug Effect in case of over dosage and inadvertent adverse Drug effects exist for benzodiazepines and opioids. Sedation providers must understand their use in

order To responsibly utilize either of these classes of agents.

Drugs classification:

A. Opioid antagonist: Naloxane, nalbuphine.

B. Benzodiazepine antagonist: flumazenil

C. Agents for reversal of emergence dilirium: Physostigmine

D. Vasodilator for extra vascular or intra-arterial drug administration: procaine

Naloxone:

Naloxone (narcane) is an opioid antagonist and can be given intravenously, intramuscularly, Or subcutaneously but the preferred route of Administration is intravenous. The drug should be given in a

slowly titrated manner when possible. The dose for children is 0.1 mg/kg for children under 20 Kg. The drug is incredibly effective in reversing the depressive effects of the Opioids. Children will often be quite disturbed when they are awakened from sedation by administering naloxone. The most Common side effect is nausea.

Flumazenil

Flumazenil can be used to reverse the effects of benzodiazepines and should be immediately available when using benzodiazepines for sedation. A dose of 0.01mg/kg may be repeated 4 times as needed. Careful observation for this re-sedation should be maintained for at least an hour following the administration of flumazenil.

NITROUS OXIDE

Dr. Horace wells introduced nitrous oxide as a general anaesthetic in 1844. The only agent, used with inhalation technique that meets the requirements of sedation is nitrous oxide. It is delivered by means of a flow meter utilizing nasal masks or hoods.

EVOLUTION OF NITROUS OXIDE

- ☐ 1973 - Wright and MacAulay 44% using nitrous oxide
- ☐ 1996 - Wright 66.3% using nitrous oxide
- ☐ 2002 - Houpt 61% using nitrous oxide
- ☐ 2007 - Lynch 74% using nitrous oxide
- ☐ 2011 - Wilson and Alcaino's recent international survey, based on 311 replies, revealed that at least 56% of

the respondents used nitrous oxide in their practices.

NITROGEN IN N₂O

It is the most frequently used sedation agent by pediatric dentist. It is sweet smelling, colorless, non-inflammable, inert gas and is compressed in cylinders at 750 psi as liquid that vapourises on release. It has a blood gas co-efficient of 0.47 and has rapid onset and recovery due to low blood solubility. It has low tissue solubility and minimum alveolar concentration value in excess of one atmosphere, rendering full anesthesia without hypoxemia impossible at normal atmospheric pressure. Poor tissue solubility ensures its effect is characterised by rapid onset and fast recovery. It is weak analgesic; effect can be influenced by psychological preparation of the child.

It is a cost effective alternative to general anaesthesia with minimal effect on cardiovascular and respiratory function and the laryngeal reflex, Poor tissue solubility ensures rapid onset and it is commonly used in the management of uncooperative children and Minimum side effects. Inspite of the advanmtages, it is asociatd with nausea, impotence, liver toxicity and recreational abuse and vitamin B₁₂ activity resulting in impaired synthesis of RNA. The Toxic effects of N₂O is that is a potential Carcinogenic agent, Bone marrow depression may occur after prolonged use (Becker & Rosenberg, 2008).

OXYGEN IN N₂O

First prepared in 1727 by Stephen Hales and discovered as an element in 1771 by Joseph Priestley and almost simultaneously by Karl

Scheele (1771). O₂ is the second component of the inhalation sedation (Girdler et al., 2004).

Special indications nitrous oxide-oxygen inhalation sedation (Table 2)

It is indicated in children with mild-to-moderate anxiety to enable them to accept dental treatment better and to facilitate coping across sequential visits (Bowen, n.d.)

EQUIPMENTS for Inhalation Sedation While Using N₂O

It is administered by closely fitting nasal hood with two ports. One for administration of agent and Other for expired gases to be scavenged out without contaminating the operating room. The drug may be delivered alone at concentrations of 30-50% for moderately

painful procedures or in combination with a Mild sedative at lower concentrations for similar effect. Onset of sedation and analgesia occurs in minutes and is terminated rapidly when the gas is discontinued. Nitrous oxide is 34 times more soluble in Blood than nitrogen. As a result oxygen concentration in the alveoli falls and patient becomes hypoxic. To overcome this problem - nitrous oxide concentration during maintenance phase should be kept as low as possible (should not exceed 30%).

On administration of nitrous oxide, patients feel lightheaded and though the pain is felt, response to it is altered. With the onset of sedative effect tingling sensation is felt in hands, feet and oral cavity, etc. due To

paraesthesia of sensory nerves induced by Nitrous Oxide. Facial flushing and perspiration is usually observed. Administration of Nitrous Oxide is sometimes accompanied by hallucinations and for this reason its use is contraindicated in psychiatric patients.

During the end of the procedure it is necessary to administer 100% oxygen to prevent hypoxia due to quick washing of alveolar gases because of higher perfusion pressure of nitrous oxide. This phenomenon is called as diffusion hypoxia. It is recommended that the patient should be maintained on 100% oxygen for 5-10 minutes after the procedure. There should also be an oxygen flush lever that will deliver 100% oxygen at 30L/min. The

designs for converting this system into one using a full mask and intermittent positive pressure ventilation for emergency resuscitation are available (Nozik-Grayck et al., 2014)

The gas cylinders are required to be colour coded green (oxygen) and blue (nitrous oxide). The nitrous oxide cylinders should be of medical quality to assure freedom from inadvertent contamination by toxic byproducts such as nitrous dioxide and nitric oxide. The nitrous oxide is packaged by compressing the gas into its liquid form and stored at 650 to 800 psi (King et al., 2020)

Procedure of Administration (Sweeney,
1974)(Figure 6)

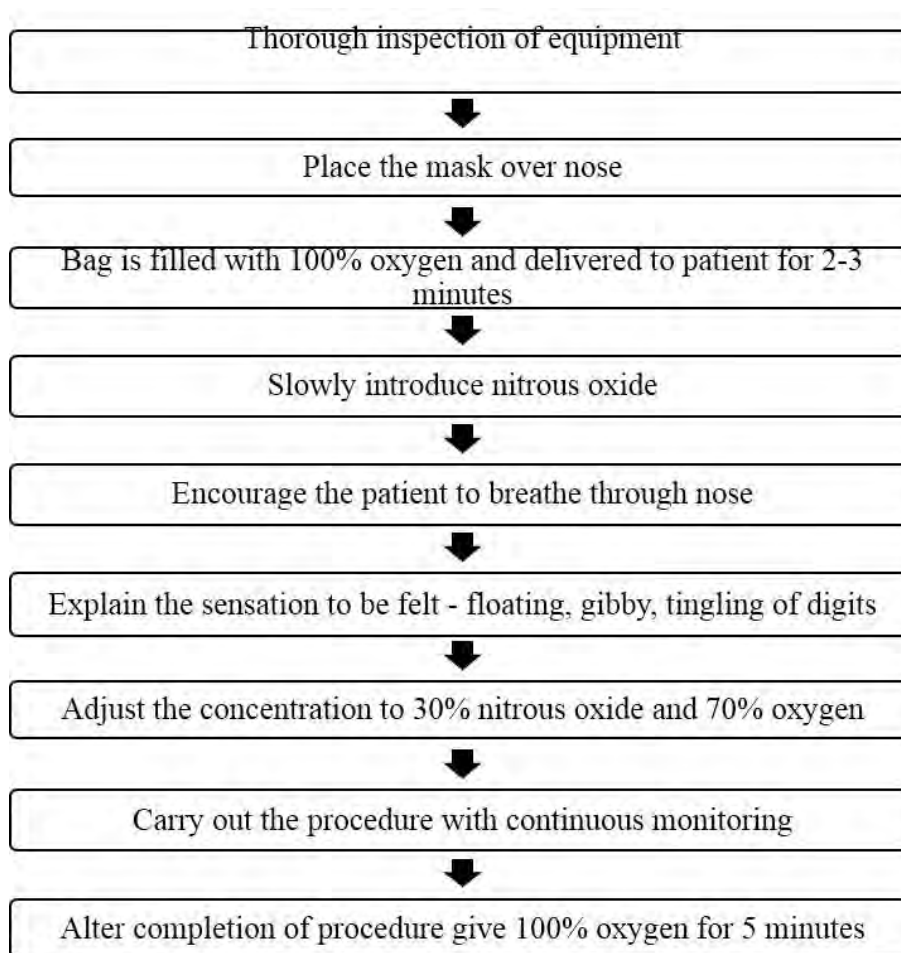


Figure 6

EFFECTS OF NITROUS OXIDE ON VARIOUS SYSTEMS

Nitrous oxide exerts CNS depressant action, amnesia is possible only at higher concentrations. Hallucinations can also occur. It also reduces CO₂ stimulated respiratory drive therefore respiratory depression may result, if used in combination with narcotics. Decreases

cardiac output is decreased while there is increase in Peripheral vascular resistance.

Significant in patients suffering from cardiac problems. Vomiting may be induced depending on the length of exposure and concentration of the drug.

Signs and symptoms of N₂O (**Shashikiran et al., 2006**)

SYMPTOMS	SIGNS
1. Light headedness (dizziness)	1. Blood pressure, heart rate elevated
2. Tingling of hands and feet	slightly early in procedure, then
3. Wave of warmth	returns to baseline values.
4. Feeling of vibration throughout body.	2. Respirations are normal, smooth
5. Numbness of hands and feet. Soft	peripheral vasodilation.
tissues of oral cavity.	3. Decreased muscle tone as anxiety
6. Feeling of euphoria, laughing, crying.	decreases (arms and legs relax).
7. Feeling of lightness or heaviness of	4. Flushing of extremities, face

extremities analgesia.	5. Increased movement
8. Hearing, especially of distant sounds, becomes more acute.	6. Increased heart rate, blood pressure
9. Visual images become confused (patterns on ceiling begin to move).	7. Increased rate of respiration.
10. Sleepiness, dreaming, nausea	8. Increased sweating possibly
11. Sweating increases	lacrimation.

STAGES OF NITROUS OXIDE ANALGESIA

Depending on the concentration and length of administration of gas, four levels of sedation can be experienced or described (after an initial feeling of light-headedness). A tingling sensation, especially in the arms and legs, or a feeling of vibration (paraesthesia) Quickly followed by warm

sensations, and a feeling of well-being, euphoria and/or floating. During heavier sedation, hearing may dissolve into a constant, electronic-like throbbing. They feel like they are flying in air. At a deeper level of sedation again, sleepiness, ("dream") can occur. If nausea set in, it indicates definite over-sedation.

Concentration of nitrous oxide and oxygen during various stages of sedation:

INDUCTION	Slow □ 0.5-1 lit/min Rapid 2-4 lit/min. 40% nitrous oxide 60% oxygen
MAINTENANCE	20-30% nitrous oxide
REVERSAL	100% oxygen

EFFECTS OF NITROUS OXIDE ON VARIOUS SYSTEMS

CNS depressant action, amnesia is possible

only at higher concentrations.

Hallucinations can also occur. Reduces CO₂

stimulated respiratory drive therefore

respiratory depression may result, if used in

combination with narcotics. Decreases

cardiac output and increases Peripheral

vascular resistance. Significant in patients

suffering from cardiac problems. Vomiting

may be induced depending on the length of

exposure and concentration of the drug.

Nitrous oxide hazards

Since 1970s, studies have indicated that

chronic exposure to inhalation anaesthetics

could be a health hazard. The hazards of

nitrous oxide have been reported by Cohen

(1970) (Cohen et al., 1971). Several studies

on occupational safety and health report

that with nitrous oxide 25-400 ppm is the safety level. However, levels of nitrous oxide in dental environment have been reported to vary from 500 to 1000 ppm. Therefore, precautionary measures must be undertaken to limit exposure of staff to the vapours⁸² If enclosed spaces - contra indicated such as pneumothorax, upper respiratory tract infection, respiratory depression. Pregnancy as spontaneous abortions may occur, diffusion hypoxia, DNA synthesis affected vitamin B₁₂ oxidation may be suppressed even with brief exposures of at least 6 hrs, altered hematopoiesis and pernicious anaemia. Bone Marrow Toxicity; agranulocytosis, thrombocytopenia. 6% reduction in chances of conception in DSA > 5hrs./day (Rowland

et al., 1992) Spontaneous abortion risk increases, 1.5 times risk (Boivin, 1997)

COSHH (Control Of Substances Hazardous to Health)

It was aimed to minimize the exposure to hazardous substance regulations in 1994. It is estimated in TWA, Time Weighted Average. The average exposure to contaminant or condition to which workers may be exposed without adverse effects over the period such as in an 8hr/day or 40hr/week.

- **USA**

- ☐ **ADA**; 50ppm 8hr TWA
- ☐ **NIOSH**; 25ppm 8hr TWA

- **Europe**

- ☐ 25ppm 8hr TWA
- ☐ Greece banned

Conscious sedation in children:

Conscious sedation can be defined as a technique that can be performed using one or more drugs that produce a state of depression in the central nervous system, allowing the desired treatment to be made. Verbal contact with the patient must be always maintained throughout the period of sedation, which means that it is a medically controlled state of depression of conscience that allows the patient to preserve his protective reflexes, a free respiratory airway and also present an appropriate response to physical stimulus and verbal commands such as, e.g., “open your mouth”. (Silva et al., 2015)

I) Inhalational agents

Inhalational agent commonly used is Nitrous Oxide with oxygen

supplementation in different Concentrations. This is also known as relative Analgesia. Other drug of choice are: Desflurane and Sevoflurane

II) Systemic agents

Systemic agents are usually administered by various routes including oral, sub mucous, rectal, Intranasal, intramuscular and intravenous. Drugs in this method can be classified as:

A. CONVENTIONAL

- I. Lytlc Cocktalls
- II. Barbiturates E.g. Phenobarbitone
- III. Chloral Hydrate
- IV. Anti – Histiminies E.g. Promethazine, hydroxyzine

B. CONTEMPORARY

- I. Newer Benzodiazepines E.g.
Midazolam, Triazolam
- II. Newer Antihistamines E.g.
Loratidine

Conscious Sedation with Nitrous Oxide presents fast action on induction as well as during recovery (these effects occur within a few minutes). It presents low solubility in the tissues, as well as a minimal alveolar concentration (MAC) which is so high that its anesthetic effect is poor under normal atmospheric pressure (Gupta et al., 2015). In 2008, a Cochrane review reports high probability of beneficial effects on behavior and anxiety when N₂O is used. Furthermore, this technique has been described as standard technique in pediatric

dentistry and can be successful in up to 90% of the cases, provided that patients are carefully selected. (Ashley et al., 2018) Machines intentionally designed for the administration of inhalation sedation in dentistry should be used and be capable of administrating N₂O to a maximum limit of 70% with not less than 30% of oxygen in volume, even though in the majority of cases, adequate analgesia is achieved with concentrations of N₂O that do not exceed 50% in volume.

DISSOCIATIVE sedation in children:

Ketamine

It is in use since 1970, is often referred to as a dissociative agent causing a functional and electro-physiologic dissociation between

the thalamo-neocortical and limbic areas of the brain leading to a trancelike cataleptic state characterized by profound analgesia and amnesia, with retention of protective airway reflexes, spontaneous respiration, and cardiopulmonary stability (Pandey et al., 2011)

Ketamine was the medication used most frequently for Procedural Sedation Analgesia. Ketamine is unique in that it does not follow the dose-dependent sedation spectrum of minimal, moderate, deep and general anaesthesia. Ketamine/Propofol and Propofol alone had higher rates of apnoea than ketamine alone. Ketamine did have a relatively high incidence of vomiting at 8%, compared with all of the other

medications, followed by nitrous oxide at 6.8%.(Bellolio et al., 2016)

Ketamine/Propofol or “Ketofol”

In recent years, the combination of propofol and ketamine (nicknamed “ketofol”) has been increasingly used and reported in the literature. The advantage of such a combination over ketamine alone is a shorter recovery time, decreased incidence of nausea and vomiting, and lower incidence of emergence reactions. In addition, combining propofol and ketamine appears to result in smaller doses of each medication needed than either alone; with propofol in particular, smaller drug doses may mean fewer adverse respiratory events. Multiple regimens have been described in the literature, with no one

method being described as favourable over others (Coté et al., 2016) .

In 2010, Andolfatto and Willman published a series of 219 pediatric patients who received a 1:1 mixture of 10 mg/mL ketamine and 10 mg/mL propofol in a single syringe. Their study found that the median dose needed for adequate PSA was 0.8 mg/kg of each medication. The overall incidence of adverse effects was low and the median recovery time of 14 minutes was shorter than that observed with ketamine alone. Adequate sedation was achieved in all patients and both families and staff were very satisfied with performance of the drug mixture (Andolfatto & Willman, 2010).

Dexmedetomidine

It is a potent, highly selective alpha-2 agonist that has sedative and analgesic effects. It acts on adrenoceptors in many tissues, including the nervous, cardiovascular and respiratory systems. When administered within the recommended doses, it causes analgesia with no accompanying respiratory depression. The ideal sedative for the outpatient dental clinic would be effective, easy to titrate, fast in onset and offset, predictable in response, able to preserve the airway tone, inexpensive, minimal cardiovascular or respiratory effects, and minimal risk of the central nervous system (CNS) depression. Despite these excellent attributes, data regarding the use of dexmedetomidine in pediatric dentistry is

still limited. Gyanesh et al., who reported that children in the dexmedetomidine group had an earlier awakening and discharge than those in the ketamine group, but this difference was statistically non-significant (Hammadyeh et al., 2019). Potential complication include nausea and vomiting due to presence of food in the stomach, over-sedation, vertigo, bowel discomfort, claustrophobic effect

OTHER PROCEDURES THAT USE NITROUS OXIDE

RELATIVE ANALGESIA

The specific technique of Relative Analgesia is described fully by Langa (1968) (Langa, 1963). It is a technique in which the dose of nitrous oxide is titrated to the need of the

individual patient, and the inspired concentration is always kept to the minimum necessary. This emphasizes the fundamental point that Relative Analgesia is not a simple pharmacological technique (Allen, 1984).

It Alleviates fear by producing anxiolysis, reduces pain by inducing analgesics and improves patient co-operation so that the dental treatment can be performed. **It includes a triad of elements;**

1. The administration of low to moderate titrated concentration of nitrous oxide in oxygen to patient who remain conscious
2. The use of superficially designed machine with number of safety features, including the ability to deliver minimum of 30% oxygen and a fall-safe

device that cuts off delivery of nitrous oxide if the oxygen supply falls.

3. The use of semi-hypnotic suggestion to reassure and encourage the patient through-out the period of sedation and treatment.

There machines developed and manufactured in India such as Noiseless NOIS (Nitrous Oxide Inhalation Sedation) Nitrox, ConsEd and SmartSed.

ENTONOX

The drug; N₂O must be delivered with oxygen to avoid a hypoxic gas mixture. This may be accomplished through the use of flow meters from separate sources or through the delivery of a fixed mixture of 50% N₂O and 50% oxygen. This mixture 50:50 is ENTONOX and is supplied in

cylinders colour blue with a quartered white and blue collar. Used by midwives for pain control during labour and has been used in combination with oxygen for dental sedation. This technique is not flexible as relative analgesic and thus specially adapted medicine is necessary (Parsa et al., 2017).

Routes of administration in pediatrics

The routes for administration of sedation in Pediatrics are mainly through the:

1. Inhalation
2. Intramuscular
3. Intravenous
4. Oral
5. Submucosal

Two routes of drug administration predominate, with more than 60% of the

respondents indicating that they employ the oral route

Approximately 43% employing inhalation sedation, although a wide variety of drugs are available for the management of anxiety, Pediatric dentists and general practitioners who manage large numbers of children rely on a rather limited number of well-established drugs. Nitrous oxide is the drug of choice in the recent day's scenario.

INTRANASAL

Use of this route is in very uncooperative young patients who are unwilling to accept oral medication and has the advantage of avoiding other painful invasive routes to increase patient comfort. Rapid absorption of drug takes place from the highly vascular nasal mucosa. It avoids first pass effect of

liver. Concentrated solutions are used for intranasal administration. The major drawback of this route is burning sensation produced during drug administration which sometimes elicits the crying response in children, thus making the whole process counterproductive.

It is particularly well suited to pediatric procedures and provides better sedation with fewer respiratory complications than midazolam/ fentanyl making a quite ideal agent for pediatric dental sedation (Pandey & Bahetwar, 2011) Midazolam, ketamine, fentanyl like drugs may be given by this route. Mild to moderate levels of sedation can be achieved with 0.5 mg/kg of midazolam when administered orally; however, the recommended dose for the IN route to obtain a similar effect is 0.2–0.3

mg/kg. IN administration of many sedative agents can be achieved. Certain agents such as chloral hydrate would be contraindicated because of its thicker consistency and extreme mucosal irritation.

Midazolam

It is hydrophilic, short-acting benzodiazepine, which produces sedation, anxiolysis, and amnesia, time of onset is dose dependent. Intranasal midazolam was administered in a dose ranging from 0.1-0.5 mg/kg. An optimal dose of 0.2mg/kg produced rapid, non-invasive and safe preoperative sedation. Higher doses did not have clinical benefits and were associated to coughing, sneezing, and expulsion of the solution (AlSarheed, 2016).

Dexmedetomidine

It is an α_2 agonist with analgesic and sedative properties. Moreover, it is least likely to produce respiratory depression in comparison with other commonly used sedatives. It is widely used in pediatric patients. Besides other routes, dexmedetomidine is conveniently and effectively given by oral as well as intranasal route and is well tolerated by both. Recommended dosage is 1 $\mu\text{g/kg}$ and 2 $\mu\text{g/kg}$ (Patel et al., 2018)

Efficacy of drugs

Several large studies document that it has a wide margin of safety. However, it has been used by few researchers for pediatric dental sedation. INK with either mode of administration provides good sedation and

represents a safe and effective pharmacological technique for procedural sedation of young, uncooperative pediatric dental patients (Attri et al., 2017)

AM Al-Zahrani et al. found that oral midazolam alone resulted in a superior sedation to IN administration of midazolam alone, IN midazolam plus oral transmucosal fentanyl citrate (the fentanyl patch) and IN administration of both midazolam and sufentanil. (Al-Zahrani et al., 2009)

Bahetwar et al. showed that IN ketamine alone (6 mg/ kg) or IN midazolam (0.2 mg/kg) plus IN ketamine (4 mg/kg) resulted in much more successful sedations than IN midazolam (0.3 mg/kg) alone (Bahetwar & Pandey, 2011).

INTRA MUSCULAR

The intramuscular (IM) route of drug administration is a parental technique where the drug enters the cardiovascular system and bypasses first phase metabolism. Technically, the IM of administration might be considered the easiest of all routes. It requires no special equipment except a syringe and needle. In the child the IM route is more frequently indicated; as both IV and inhalation conscious sedation requires a degree of patient cooperation for success to be achieved.

The IM route of drug administration involves injection of the sedative agent into a skeletal muscle mass. Its use in pediatric health care has been primarily a precursor route for sedative administration prior to

intravenous catheter placement or induction of general anesthesia.

Proper site selection varies from patient to patient and is an important factor in the safety of this technique. The sites most commonly chosen for the administration of IM drugs are the following (Jensen et al., 1980): Gluteal area, Ventro-gluteal area, Vastus lateralis and Mid-Deltoid area. For most patients the upper outer quadrant of gluteal region is safest but in small children anterior thigh (Vastus Lateralis muscle) is the preferred site.

It is painful, invasive and one of the most unpleasant routes of drug administration. It can, however, be used as a rescue in those patients who refuse to accept oral medication and in whom gaining venous access is rather impossible because of poor cooperation. In such cases, patient needs to be restrained momentarily and onset of sedative effect is achieved within minutes. Absorption from an injection deep into a large muscle is much faster and more dependable than absorption from the oral route.

COMMONLY USED INTRAMUSCULAR DRUGS AND ITS COMBINATIONS

1. Diazepam & Morphine	Longer duration – 7hrs
2. Diazepam & Meperidine	Duration – 3-4 hrs.
3. Diazepam & Fentanyl / Alphaprodin	Duration – 2-4 hrs.
4. Promethazine/ Hydroxyzine & Meperidine	Duration – 2-4 hrs.

Other drugs can be administred IM are Lytic cocktail/ DPT: Meperidine (Demerol), promethazine (Phenergan), & chlorpromazine (Thorazine) Dose:-1: 1/4:1/4. 1mg/kg. Hydroxyzine plus opioid, Barbiturate plus opioid, Pentobarbital, Meperidine, and Scopolamine, Meperidine, Promethazine, and Chlorpromazine:

GENERIC NAME	PROPRIETARY	HALF LIFE
1. <u>Ultra-short acting</u>		
a. Hexobarbital	Sombulex	5 hours
b. Methohexital sodium [#]	Brevital, Brietal	3.5-6 hours
c. Thiamylal sodium [#]	Surital	-
d. Thiopental sodium [#]	Pentothal	3-8 hours
2. <u>Short acting</u>		
a. Pentobarbital sodium	Nembutal	21-42 hours
b. Secobarbital sodium	Seconal	20 - 28 hours
3. <u>Intermediate acting</u>		
a. Amobarbital	Amytal	14-42 hours
b. Butobarbital	Butisol	-
4. <u>Long acting</u>	-	24 - 96 hours
a. Phenobarbital		

Complications:

Some of the complications with IM route include injury to the nerve resulting in paralysis, paraesthesia and hyperesthesia, intravenous or intra-arterial air embolism, periostitis, hematoma, abscess, cyst and scar formation.

INTRAVENOUS

It is one of the most common routes employed for achieving Sedation and

Analgesia. Rapid wearing off of drug effect are the obvious advantages. Because of the rapidity of drug effect with this route, titrated effect can be produced. It requires skilled personnel for venipuncture. Dentist need not be an anaesthesiologist to administer an intravenous injection. Intravenous sedation merely is a more direct method of depositing a chemical into the blood stream

The IV route is the optimal and ideal route for administration of sedation. In fact, the American Society of Anesthesiologists (ASA) discourages oral sedation protocols, especially for children, and states in the 2002 publication "Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists" that "intravenous administration of sedative and analgesic medications increases the likelihood of satisfactory sedation for both moderate and deep sedation. They also agree that it decreases the likelihood of adverse outcomes." (Non-Anesthesiologists & An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists, 2002)

The primary advantage of IV sedation is the ability to achieve their maximal effect. And a baseline level of sedation followed by maintaining a "therapeutic window," wherein small doses of sedative and/or analgesic agents can be administered as needed to maintain the desired level of sedation (Jin et al., 2015). It is possible to predictably increase or decrease the depth of sedation during treatment depending on the patient's response and the procedure being performed. Administration of emergency drugs is almost always best accomplished through the IV route. Thus avoiding under- or overdosing with a standardized single bolus dose, as is necessary with oral, IM, or SM injections.

Disadvantages

Venipuncture is necessary and complication may occur, More intense monitoring required, Recovery may not be complete, Most IV agent cannot be reversed. Intravenous sedation is not recommended in pre- Cooperative children. Dentists should consider whether the provision of an elective general anaesthetic might be preferable in such circumstances. An additional disadvantage of IV sedation for pediatrics is the need to induce at least a moderate level of sedation and often deep sedation.

COMMONLY USED TECHNIQUES FOR IV SEDATION

The butterfly NEEDLE:

The butterfly is a very convenient one-piece needle and extension tube Sedation technique. The dentist may begin to sedate the patient once the vein has been entered, the tourniquet has been released, and the needle and tube have been securely taped.

The Loma Linda (Jorgensen) Technique

Venipuncture is performed with a 2 cc syringe containing 50mg/cc of Nembutal. The drug is injected slowly until the patient experiences dizziness or blurring of vision. The syringes may be changed one or two or more times and the patient may require 300 mg of the drug. 10% more than the latter base dose should be added, the

syringe is then detached from the needle. It is replaced by a fresh syringe 25 mg of Meperidine and 0.32mg of Scopolamine which have been diluted with up to 5 ml of distilled water. Demerol is administered if patient received 100 mg of Nembutal. 25 mg Demerol should be administered, or proportionally less depending on the dose of Nembutal. The local injection is administered. The needle is removed. Dental treatment is instituted. The Loma Linda Technique is an innocuous method, which could be likened to instant premedication on minor operative, short-term procedures. (Jorgensen & Leffingwell, 1967)

The Monheim Technique

This technique involves an excellent mechanical arrangement: a single

venipuncture, kept patent by dripping dextrose in water. Medications are given at sites: Nembutal 50-100 mg. Demerol 25 mg is mixed with Phenergan 25 mg. Sign and symptom includes, drowsiness; local sedation is maintained by inhalation 50/50 nitrous oxygen. The Monheim Technique basically is an inhalation technique with premedication. It is excellent for short procedures, but has all the deficiencies of Nitrous analgesia in longer treatments (Giovannitti et al., 2019).

The Shane Technique

A 5cc syringe is filled with Alphaprodine, Hydroxyzine, and Atropine diluted with normal saline to 5ml and mixed in a larger syringe filled with 1% Methohexital, to induce amnesia. Sign and symptoms are eccentric eyes. The Shane Technique is an

excellent intravenous technique which would be improved if the medications were delivered in separate syringes and if the warnings on IV Vistaril were non-existent. (Shane, 1966)

POTENTIAL COMPLICATIONS

Extravasations of drug into the tissues, hematoma formation, and inadvertent intra-arterial injections are possible complications of a misplaced IV catheter. Thrombophlebitis is a rare complication that may be attributable to the IV cannula or drugs. An immediate anaphylactic allergic reaction will become life threatening more rapidly if it is due to an IV bolus of a drug than if it is due to an oral or intramuscular dose. Significantly, a papoose which is too tight may restrict respiratory

efforts resulting in hypoxia in a sedated child.

PRECAUTIONS

It should be administered only an experienced dental sedationist with a trained dental nurse in an appropriate facility. A pulse oximeter, at least, should be used to augment alert clinical observation. I.V for children less than 14 years should be carried out in a hospital facility.

ORAL SEDATION

Oral sedation is a valuable technique in pediatric dentistry. It is a popular mode of administration. It is simple, safe, convenient and most economical mode. One of its major advantages is the fact that it

minimizes the need of syringes, needles and trained personnel: there is no need for the use of a needle (IM, SM, SC, and IV) or of a nasal hood (inhalation) to produce a clinical effect. When chairside behavior management techniques are not effective, oral sedation is an effective option available to promote successful dental treatment. Oral sedation is most accepted by pediatric patients, in comparison to intranasal, intravenous and intramuscular sedation (Parikh, 2017)

According to the American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD), moderate oral sedation is the “drug-induced depression of consciousness” during which patients respond purposefully to verbal commands. There is no intervention necessary to

maintain an open airway, and spontaneous ventilation is adequate while cardiovascular function is maintained.

Patients medically qualified for moderate sedation must be relatively healthy with minimal obstruction of the airway to minimize adverse events. This is classified by the American Society of Anesthesiologists (ASA) as class I-II with a Brodsky tonsillar classification of 0-2 (Parikh, 2017)

It is the most universally accepted and easiest route of drug administration. This route is mostly recommended for premedication and combination therapy. There is considerable duration between administration of drug and attainment of

therapeutic effect. Greater patient acceptance and compliance, Reduced severity and incidence of adverse reactions Potential disadvantages include absorption of the drug by this route can be potentially erratic and incomplete. There is inability to titrate the drug level, inability to alter the sedation on demand, Objectionable taste and difficulty in reversal of unwanted effect and slow recovery time.

Oral sedation involves a wide spectrum of medications;

1. Benzodiazepines such as Midazolam and Diazepam
2. Antihistamines such as Hydroxyzine
3. Opioids such as Meperidine
4. Chloral Hydrate has been used individually or in combination for

oral sedation in pediatric dentistry for years.

5. Nitrous oxide, an inhalation agent, is usually always used during oral moderate sedation for pediatric dentistry patients.

Various formulations for oral administration are tablets, capsules, syrups, linctuses, gels etc.

The triple regimen of oral moderate sedation proves to be beneficial as the pharmacokinetics and pharmacodynamics help to minimize any potential side effect an individual medication may have.

Midazolam

Midazolam is a short acting, water soluble benzodiazepine. The drug has become

particular popular because of its short duration, predictable onset, and lack of active metabolites. It provides skeletal muscle relaxation, amnesia, and anxiolysis. The recommended oral dose is 0.5-0.75 mg/kg onset of sedation in approximately 15 minutes, with rapid offset approximately 30 minutes after the peak effect is noted. It can be given via oral or intranasal administration and has fewer metabolites than Diazepam (Dundee et al., 1984). Due to a bitter taste and has to be administered with sweet tasting masking agents like fruit juices, honey, flavored syrups, etc. But, recently premixed oral syrup has become available for use. Midazolam has been shown to be an effective tool for quick procedures due to its fast onset time, but

may induce restlessness, agitation, anxiety and sometimes aggressive behavior.

Hydroxyzine

Hydroxyzine is a medication with both antihistaminic and antiemetic effects. It causes Central Nervous System (CNS) depression, anxiolysis, analgesia, sedation and bronchodilation. It's onset time is 15 to 30 minutes with 1.0 mg/kg orally, and it may potentiate the effects of Meperidine as well as other CNS depressants (Schaefer & Zito, 2020). Meperidine: It is a narcotic analgesic which causes CNS, cardiovascular, and respiratory depression, produces sedation, analgesia, euphoria, and lowers the seizure threshold. Onset time is 30 minutes, peak effect is at 1 to 2 hours, dosage ranges from 1 to 2 mg/kg orally and maximum dosage is 50 mg. Meperidine acts

at the mu receptor, which functions as an inhibitory modulator of synaptic transmission in the CNS. One undesirable effect is that Meperidine can lead to non-immunologic histamine release. Therefore, combining it with Hydroxyzine will aid to counteract this histaminic effect (Swerdlow, 1967).

Diazepam

They act on the limbic system, thalamus, and hypothalamus through mediation of the inhibitory neurotransmitter GABA. It has an onset time of 45 to 60 minutes and has a peak effect of 60 minutes. It has a dosage of 0.25 to 0.3 mg/kg orally, with a max dose of 10mg. However, Diazepam has a long half-life because it has multiple active metabolites (Griffin et al., 2013).

Fentanyl

Fentanyl is a powerful synthetic opioid which is 100 Times more potent than morphine. The recommended Dosage is 15-20ug/kg orally. Sedation reliably occurs within 15-30 minutes. It can be administered via oral transmucosal route. Respiratory depression with oxygen desaturation to less than 90% has been reported in 5% of children but usually resolves with verbal prompting (Farrar et al., 1998)

Associated Nausea and vomiting that occurs in about 15-20% of Cases, and the need for more intensive monitoring and Observation than other oral sedatives have limited its popularity to date. The use of pulse oximeter is mandatory in these patients even when they appear Awake and alert .

PRECAUTIONS IN ORAL SEDATION

Only one dose of the drug is prescribed to avoid any adverse effects. In addition, very explicit verbal as well as written instructions should be given to the person who will administer the drug to the patient. Children who are given an oral sedative should be placed in quiet room together with their escort and a competent member of staff and should be monitored clinically and electronically.

Ultimately, the goal is to promote cooperative behavior in order to safely complete dental treatment. Due to sleepiness, drug-specific motor imbalance, and sleep during transit and recovery times greater than four hours, “vigilant adult

supervision” is recommended post-discharge.

SUBMUCOSAL ROUTE

The SM route of administration is another route that has been more popular in previous decades than today. Like the intranasal route, the dose of an agent administered submucosally is less than that of the oral route. Also, the agent must be non-irritating to tissues.

Technique

The SM route was originally used for the administration of opioid agonists such as Alphaprodine. The technique has fallen into disfavour because of a significant number of serious adverse reactions that were noted

in conjunction with the SM administration of Alphaprodine.

The traditional location for the submucosal route of administration is in the buccal vestibule just between the 1st and 2nd primary molar of children. This injection is similar to that of local infiltration of local anesthetic to anesthetize the 1st primary molar. There is a fairly large venous complex in the pterygoid fossa of children, and thus, needle entry into the buccal mucosa pointed distal to the 2nd primary molar or maxillary tuberosity is highly likely to produce IV administration of a fairly large bolus of sedative and thus contraindicated.

For dental procedures, some drugs may be injected SM within the oral cavity, usually into the buccal mucosa between the 1st

and 2nd primary molar. This may be less objectionable to some patients and parents than other injection sites, and it may be more comfortable and convenient for the dentist to perform.

Drugs

Meperidine can also cause localized release of histamine causing a red inflammatory wheal over the malar bone and area of injection. Significant pruritus is also notable requiring light rubbing of the area to counter the itching effect.

Several studies have shown successful sedation can be achieved via the submucosal route.

Pandey et al. in a blinded randomized crossover trial of 23 children compared oral

midazolam (0.5 mg/kg) alone to the same oral dosage of midazolam with addition of a submucosal injection of fentanyl (3 micrograms/kg). The combination of midazolam and fentanyl was statistically significantly superior to oral midazolam alone for completion of dental treatment although four children in the combination group did suffer transient desaturations which were readily corrected by changes in head position (Pandey et al., 2010).

Myers et al. have demonstrated that submucosal administration of midazolam can augment a failing sedation. In study, in which children had received chloral hydrate (50 mg/kg) prior to dental treatment, submucosal injection of midazolam at 0.2 mg/kg deepened the sedation and improved behavior such that planned

treatment could be completed (Myers et al., 2004).

SEDATION IN MEDICALLY COMPROMISED CONDITIONS

Medically compromised patients:

The most important are relating to the cardiovascular and respiratory systems, some musculoskeletal disorders are also significant. The administration of supplemental Oxygen may be indicated in the management of many of these patients.

Asthma:

Well-controlled asthma is not a contraindication to the use of sedation. Poorly controlled, even with medication (brittle asthma), great care must be exercised. Sedation may be helpful, but a

detailed assessment of the patient on each day of treatment is essential as asthma is notoriously labile.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD):

Supplemental oxygen should be started before the induction of sedation in these cases. Patients with very severe bronchitis who may have a hypoxic respiratory drive should not be sedated with benzodiazepines or other respiratory depressant agents.

Epilepsy

Patients with well-controlled epilepsy usually present few problems, whereas the uncontrolled or poorly controlled patient must be referred for specialist care. Anti-epileptic drugs all depress the central nervous system often resulting in

unpredictable over- or under-sedation and a shortened period of effective anxiolysis. Nonetheless, intravenous midazolam usually provides excellent sedation and also reduces the risk of stress-induced seizures.

Movement disorders

In patients with uncontrolled movements or spasticity, intravenous Benzodiazepine sedation will often reduce or suppress excess activity, making treatment easier for both the dentist and the patient.

Neurological conditions

The presence of a neurological impairment can be a major barrier to the receipt of oral care. The ability to receive dental treatment relies on patients being able to sit in the dental chair, open their mouth and allow procedures to be carried out. This is not always possible for those who are restricted

physically or who present with involuntary muscle co-ordination. Providing muscle relaxation by way of conscious sedation is of great benefit to patients and clinicians. It is important to be aware that many patients may have an impaired swallowing ability as a result of their condition and when providing treatment under conscious sedation the patient should be kept in the semi-prone position.

Learning disability

Many individuals with Autism, Down syndrome, Attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), Cerebral palsy, Other congenital or genetic disorders. may have associated disability including physical, sensory or medical impairments. The main problem delivering care to those

with a learning disability lies in the patient's level of co-operation and understanding.

Sensory impairment

Hearing impairment can range from mild to profound hearing loss or deafness and people will communicate in a variety of ways by use of sign language, lip reading, hearing aids and body language. A patient who is sedated will be less alert and communicative and this situation will be compounded for those with a hearing impairment.

Mental health problems

People with mental health problems can experience anxiety about dental care which may be compounded by their condition. The use of conscious sedation to help alleviate stress and anxiety during care can therefore be extremely valuable. The

provision of sedation for those with mental health problems may be influenced by the level and stability of the patient's condition, the type of medication the patient may be taking, and the patient's level of mental capacity.

Premedication can be easily administered, should this be felt necessary, to help the patient cope with the sedation technique and subsequent treatment. In the event of an untoward incident, emergency care is readily available. The deciding factor for location of treatment will rest with the patient's ASA classification, which depends on the severity of their disability and any concomitant systemic conditions.

Pregnancy

There is no sedation drug which is guaranteed to be safe during pregnancy. As far as possible the use of sedation should be avoided in the first trimester. If dental treatment cannot be deferred, nitrous oxide is probably preferable to midazolam. In later Pregnancy, the use of nitrous oxide is generally considered to be safe.

Mothers who are breast feeding should be warned that some sedative drugs - for example, Midazolam - are secreted in breast milk and can produce a degree of sedation in their infant. This may not always be perceived as an unwelcome side effect.

Advanced Cardio-Respiratory disease:

Patients who are breathless at rest or after minimal exertion should not be considered

for treatment under conscious sedation anywhere other than a specialist centre.

Active liver disease:

If there is known liver failure, or impairment of liver function, or active liver disease, drug effects may be magnified due to changes in plasma protein concentrations.

Severe psychological illness:

Individuals with unpredictable behaviour react abnormally to sedative drugs due to concurrent psychoactive medication and also present management problems. Recovery and post-sedation behaviour are unpredictable.

Drug and alcohol abuse:

These conditions are often associated with psychiatric disease. Even where this is not the case, the impact of drugs and alcohol

may result in a variety of difficulties. Liver failure and chronic viral infections are common.

Obesity

Individuals with a body mass index (BMI) greater than 25 may not be suitable for treatment under conscious sedation in the dental surgery. Obese patients often have difficult veins. In the event of a collapse, there may be airway management and patient handling problems. Some dental chairs may become unstable or fail to operate correctly if their maximum load is exceeded.

Concurrent medication

Medicines can alert the sedationist to undisclosed disease and raise the possibility of potential drug interactions. Drugs with potential interactions include

antidepressants, other benzodiazepines, antihistamines, Opioid analgesics, alcohol, H₂ receptor antagonists, protease inhibitors and erythromycin or these drugs represents an absolute contraindication to the use of sedation.

Neonates and Former Preterm Infants

Neonates and former preterm infants require specific management, because immaturity of hepatic and renal function may alter the ability to metabolize and excrete sedating medications, resulting in prolonged sedation and the need for extended post sedation monitoring. Former preterm infants have an increased risk of post anesthesia apnea, but it is unclear whether a similar risk is associated with sedation, because this possibility has not

been systematically investigated. At this point, the research in this area is preliminary and inconclusive at best, but it would seem prudent to avoid unnecessary exposure to sedation if the procedure is unlikely to change medical/dental management (e.g., sedated MRI purely for screening purposes in preterm infants) (Coté et al., 2016)

SEDATION FOR IMAGING STUDIES

Imaging can often be performed without sedation in older cooperative children and young infants (up to six months of age) that are bundled and recently fed. Furthermore, as newer technologies decrease the image capture time for computed tomography (CT), some younger infants and many uncooperative patients can be imaged

without sedation. However, a significant number of older infants, toddlers, and older children with intellectual disability cannot cooperate even for brief imaging tests (e.g, helical CT) and warrant sedation to ensure accurate imaging without excessive radiation exposure. Ideally, the chosen agent or agents should have a quick onset of action that permits successful and safe completion of the imaging study, maintains airway reflexes, and has limited impact on breathing and hemodynamic stability. The regimen should also permit rapid recovery with few side effects, such as nausea or agitation. Because imaging studies are not painful, analgesia is not necessary (Arlachov & Ganatra, 2012).

Computed tomography

Successful imaging with helical CT is less sensitive to patient movement than MRI and, given the rapid speed of imaging, can frequently be done without sedation or requires only brief sedation (approximately 5 to 10 minutes). Modern computed tomography can take just 5 min. If a child will not lie still, either oral chloral hydrate, triclofos, or midazolam is usually effective. Anaesthesia will be necessary occasionally (Sury, 2004).[\]

Magnetic resonance imaging

MRI often necessitates sedation for up to one hour. Furthermore, machine noise and lack of patient access pose additional challenges to achieving safe and effective sedation. Healthy infants and children

undergoing MRI should receive sedation using propofol or dexmedetomidine. Because it has a shorter time to recovery and discharge, experienced providers often administer propofol given as a bolus of 2 to 4 mg/kg followed by an infusion at 150 to 200 mcg/kg/minute. Infants <3 months should sleep naturally after a feed and children aged >8 yr may be cooperative enough but otherwise, the vast majority of other children need drug-induced sleep. Propofol may also be preferred in children with increases in pulmonary artery pressure, decreases in cardiac output, children with AV node conduction delay, or those receiving digoxin, beta blockers or other medications that slow AV node conduction. Melatonin may be useful. Either propofol or dexmedetomidine can be used

safely for MRI sedation (Sahyoun & Krauss, 2015)

Transthoracic echocardiography

Irritable infants and small children can be calmed by oral chloral hydrate, triclofos or midazolam. Anaesthesia is required for trans-oesophageal echocardiography.

Radiotherapy

Radiotherapy requires immobility for 10–20 min repeated each day for two or more weeks. Deep sedation or anaesthesia is necessary for uncooperative children. The EEG is changed by sedation so natural sleep is preferred. Sleep deprivation or melatonin are useful measures for successful recordings. For brain stem-evoked responses, many deaf children are restless and need deeper sedation or light anaesthesia.

Painful procedures

Many children undergo repeated lumbar punctures, intrathecal injections and bone marrow aspirations. In cooperative children, behavioural techniques are worthwhile and conscious sedation using nitrous oxide alone or midazolam with fentanyl can be successful with local anaesthesia. Nevertheless, large numbers need anaesthesia. Deep sedation with combinations of midazolam, opioids and ketamine is possible but unreliable; it is not recommended.

Interventional radiology

Percutaneous biopsy of solid organs and tumours, drainage of abscesses and cysts, dilatation of stenoses and strictures, insertion of gastrostomy and nephrostomy

tubes, and central venous catheters are now within the service capability of radiology departments. As almost all of these are painful, unpredictable and last a variable length of time, anaesthesia is preferable. Ketamine has been used with limited success but is a poor substitute for other anaesthesia techniques.

Cardiac angiography

Femoral cannulation is almost painless under local anaesthesia but can be technically challenging. Immobility is needed for both imaging and measurement of intravascular pressures that require steady state cardio-respiratory function. Balloon dilatations, insertion of coils and stents, cyanosis and cardiac failure are obvious potential hazards to consider.

Virtually all cardiac angiography should be conducted under general anaesthesia because it provides optimum and reproducible steady state conditions with maximum safety.

The Consequences of the 2019 AAPD Sedation Guidelines

An independent observer staff person must remain with the patient. These specific personnel must be skilled to assist with any potential medical emergency. Both this independent observer and operating dentist are required to be certified in Pediatric Advanced Life Support (PALS). From the time of initial anesthesia delivery, continuing through the entire phase of anesthesia and clinical treatment, and

throughout the patient's time in recovery, the independent anesthesia practitioner would remain committed to continual patient observation. The observer would be solely committed to remaining with the assigned anesthesia patient. (Hin et al., 2019)

EMERGENCIES DURING SEDATION

The standard of care for emergencies arising as part of sedation treatment is the same as during other situations in that the health care professional must act as a correspondingly qualified health professional would in the same or similar circumstances. However, by their very nature, emergencies lend themselves to a different analysis of the health professional's conduct.

An emergency scenario does not lend itself to typical dentist-patient circumstances. For instance, in an emergency, there is generally not time for leisurely reflection about the problem, consultation with colleagues, the patient, the patient's family, or even proffering of informed consent, let alone bare consent.

Consent during Emergencies

Emergency situations present a different paradigm for consent evaluation. During an emergency, there simply may be no reasonable opportunity to obtain consent.

ADA itself lists the following as dental emergencies: "bitten lip or tongue; broken tooth; cracked tooth; jaw-possibly broken;

knocked out tooth; objects caught between teeth; toothache."

Not unlike other scenarios in the health professions or in general, one man's emergency will be part and parcel or routine for another. Dentists who are trained for and use only local anesthesia might very well define a patient's loss of consciousness and momentary apnea as an emergency.

On the other hand, dentists trained in sedation will likely see loss of consciousness and apnea on a routine basis and should be able to treat these clinical findings seamlessly. Further, dentists who routinely administer general anesthesia actually have as a goal patient unconsciousness and expect to see patient apnea from time to

time, so these findings are not emergencies to, for instance, dentist anesthesiologists or oral and maxillofacial surgeons who use general anesthesia. Importantly, however, dentists should be able to provide successful emergency treatment at a level above what they commonly are comfortable with.

THE UNIQUE STATUS OF SEDATION IN DENTISTRY

Sedation, particularly intravenous, is generally regulated in states by statute or via dental practice acts. The reasons for these regulations are multiple, but essentially they are in place first because dentists are not routinely trained to be proficient in advanced forms of sedation. Sedation proficiency generally requires

postgraduate training consisting of relatively short oral sedation courses to accredited residency training in general anesthesia lasting 2 or more years. Intravenous sedation courses fall somewhere in the middle temporally.

A second reason that sedation is specifically regulated is that the vast majority of dentists use local anesthesia alone for invasive procedures. It is somewhat ironic that although dentists introduced safe, predictable, and reproducible anesthesia to the world, the profession has largely lost that heritage in its gravitation toward local anesthesia. Advanced pain control techniques are not readily available to our patients today despite the overwhelming patient perceived need and demand.

Dentist anesthesiologists and dentists who limit their practices to sedation-only procedures are literally as busy as they desire. Anesthesiology is a specialty in medicine, veterinary medicine, and for dentists in Japan and Canada.

LIMITING LIABILITY FOR EMERGENCIES

Just as injudicious practice protocols will lead to an increased incidence of complications and emergencies, careful practice within the standard of care of the profession will minimize adverse sequelae, including emergencies, in an office practice. However, even the most careful practitioner through no fault of his or her own will, given a long enough career, experience emergency situations.

DEALING WITH SEDATION-RELATED

INCIDENTS: The incidence of complications from patients undergoing simple sedation for dental treatment is extremely low. However, there have been reports of critical episodes, some of which have led to serious morbidity. In such cases there will be a sequence of procedures to be followed and questions to be asked. If the dentist can give reasons, for the first question and answer the remaining questions positively, there will be little cause for concern. If not, the failings need to be identified so that the courts can determine a verdict in relation to the adverse event. It is recommended that oximeter becomes standard practice for all patients receiving intravenous sedation⁹⁸, for IV sedation with benzodiazepines pulse oximeter is mandatory. Dental education

should incorporate appropriate training methods in the dental curriculum and thus contribute to continuing toward acceptable ethical behavior in the practice of the dental profession. This would help in providing quality oral healthcare to patients and society at large.

CONCLUSION

Sedation in pediatric population should be provided by only those persons, who have been trained in its administration, monitoring, and its emergencies management provided by the concerned body. Successful outcomes depend on a systematic approach as well as having the knowledge and skills to manage adverse events.

REFERENCES

- Allen, W. A. (1984). Nitrous oxide dosage in relative analgesia. In *British Dental Journal* (Vol. 156, Issue 1, pp. 9–15).
<https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4805253>
- AlSarheed, M. A. (2016). Intranasal sedatives in pediatric dentistry. *Saudi Medical Journal*, 37(9), 948–956.
- Al-Zahrani, A. M., Wyne, A. H., & Sheta, S. A. (2009). Comparison of oral midazolam with a combination of oral midazolam and nitrous oxide-oxygen inhalation in the effectiveness of dental sedation for young children. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 27(1), 9–16.
- Andolfatto, G., & Willman, E. (2010). A prospective case series of pediatric procedural sedation and analgesia in the emergency department using single-syringe ketamine-propofol combination (ketofol). *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the*

Society for Academic Emergency Medicine,
17(2), 194–201.

Arlachov, Y., & Ganatra, R. H. (2012).
Sedation/anaesthesia in paediatric radiology.
The British Journal of Radiology, 85(1019),
e1018–e1031.

Ashley, P. F., Chaudhary, M., & Lourenço-
Matharu, L. (2018). Sedation of children
undergoing dental treatment. Cochrane
Database of Systematic Reviews , 12,
CD003877.

A Synopsis of Surgical Anatomy. Ed. 7.
Alexander Lee McGregor, M.Ch. (Edin.), F.R.C.S.
(Eng.). Bristol, England, John Wright and Sons
Ltd.; Baltimore, The Williams and Wilkins
Company, 1950. (1951). JBJS, 33(3), 824.

Attri, J. P., Sharan, R., Makkar, V., Gupta, K. K.,
Khetarpal, R., & Kataria, A. P. (2017). Conscious
Sedation: Emerging Trends in Pediatric
Dentistry. Anesthesia, Essays and Researches,
11(2), 277–281.

Bahetwar, S. K., & Pandey, R. K. (2011). A
comparative evaluation of intranasal
midazolam, ketamine and their combination for
sedation of young uncooperative pediatric
dental patients: a triple blind Journal of
Clinical.
<https://meridian.allenpress.com/jcpd/article/35/4/415/78332>

Barash, P., Cullen, B. F., Stoelting, R. K., Cahalan,
M., Christine Stock, M., & Ortega, R. (2013).
Clinical Anesthesia, 7e: Ebook without
Multimedia. Lippincott Williams & Wilkins.

Becker, D. E., & Rosenberg, M. (2008). Nitrous
oxide and the inhalation anesthetics. Anesthesia
Progress, 55(4), 124–130; quiz 131–132.

Bellolio, M. F., Puls, H. A., Anderson, J. L., Gilani,
W. I., Murad, M. H., Barrionuevo, P., Erwin, P. J.,
Wang, Z., & Hess, E. P. (2016). Incidence of
adverse events in paediatric procedural
sedation in the emergency department: a

systematic review and meta-analysis. *BMJ*

Open, 6(6), e011384.

Bender, L. (1946). Instruction Manual for the Bender Motor Gestalt Test. American Orthopsychiatric Association.

Boivin, J. F. (1997). Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 54(8), 541–548.

Book Review. (1937). *The New England Journal of Medicine*, 216(25), 1147–1147.

Bowen, D. M. (n.d.). AIDING IN THE ADMINISTRATION OF NITROUS OXIDE-OXYGEN ANALGESIA.

Cohen, E. N., Bellville, J. W., & Brown, B. W., Jr. (1971). Anesthesia, pregnancy, and miscarriage: a study of operating room nurses and anesthesiologists. *Anesthesiology*, 35(4), 343–347.

Coté, C. J., Wilson, S., AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, & AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY. (2016). Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Update 2016. *Pediatrics*, 138(1).

<https://doi.org/10.1542/peds.2016-1212>

Dundee, J. W., Halliday, N. J., Harper, K. W., & Brogden, R. N. (1984). Midazolam. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 28(6), 519–543.

Egbert, L. D., Battit, G. E., Turndorf, H., & Beecher, H. K. (1963). The value of the preoperative visit by an anesthetist. A study of doctor-patient rapport. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 185(7), 553–555.

Egbert, L. D., Battit, G. E., Welch, C. E., & Bartlett, M. K. (1964). Reduction of Postoperative Pain by Encouragement and

Instruction of Patients. In New England Journal of Medicine (Vol. 270, Issue 16, pp. 825–827).
<https://doi.org/10.1056/nejm196404162701606>

Farrar, J. T., Cleary, J., Rauck, R., Busch, M., & Nordbrock, E. (1998). Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(8), 611–616.

Frankl, S. N. (1962). Should the parent remain with the child in the dental operator? *Journal of Dentistry for Children*.
<https://ci.nii.ac.jp/naid/10010342304/>

Giovannitti, J. A., Jr, Rosenberg, M. B., & Phero, J. C. (2019). Monheim LM. Analgesia in dentistry now and in the future. *Anesth Prog*. 1971;18(5):100-106 and *J Am Analg Soc*. 1971;9:1(abstract). *Anesthesia Progress*, 66(4), 232–234.

Girdler, N. M., Bond, S., Steen, N., & Steele, J. (2004). A randomised controlled trial of paediatric conscious sedation for dental treatment using intravenous midazolam combined with inhaled nitrous oxide or nitrous oxide *Anaesthesia*.
<https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2044.2004.03805.x>

Griffin, C. E., 3rd, Kaye, A. M., Bueno, F. R., & Kaye, A. D. (2013). Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *The Ochsner Journal*, 13(2), 214–223.

Gupta, M., Shri, I., Sakia, P., & Govil, D. (2015). Comparison of equi-minimum alveolar concentration of sevoflurane and isoflurane on bispectral index values during both wash in and wash out phases: A prospective randomised study. *Indian Journal of Anaesthesia*, 59(2), 79.

Hamilton, G. R., & BAskett, T. F. (2000). In the arms of morpheus: the development of

morphine for postoperative pain relief. In Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie (Vol. 47, Issue 4, pp. 367–374). <https://doi.org/10.1007/bf03020955>

Hammadyeh, A. R., Altinawi, M. K., & Rostom, F. (2019). Comparison of two intravenous sedation techniques for use in pediatric dentistry: A randomized controlled trial. *Dental and Medical Problems*, 56(4), 337–341.

Hin, S. W., Seng, Hin, W., Garcia, I., Maen, Y., Randers, E., De los Rios, T., Atiye, S., & Chmelíková, H. (2019). SP507ADAPTED APD (aAPD), WHAT IS THE ACTUAL PRACTICE? DATA OF THE PD-IDEA STUDY (PD-IMPROVED DIALYSIS EFFICIENCY WITH aAPD). In *Nephrology Dialysis Transplantation* (Vol. 34, Issue Supplement_1). <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz103.sp507>

Houpt, M. I., Limb, R., & Livingston, R. L. (2004). Clinical effects of nitrous oxide conscious sedation in children. *Pediatric Dentistry*, 26(1), 29–36.

Jensen, S. T., Coke, J. M., & Cohen, L. (1980). Intramuscular sedation technique. *Journal of the American Dental Association*, 100(5), 700–702.

Jin, J.-F., Zhu, L.-L., Chen, M., Xu, H.-M., Wang, H.-F., Feng, X.-Q., Zhu, X.-P., & Zhou, Q. (2015). The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient Preference and Adherence*, 9, 923–942.

Jorgensen, N. B., & Leffingwell, F. (1967). Premedication in dentistry. *The Journal of the Philippine Dental Association*, 20(3), 21–28.

Kimmelman, B. B. (1964). Management of Sensitive Children in a General Dental Practice. *Journal of Dentistry for Children*, 31, 146–150.

King, D., Houseman, B., & Decker, M. (2020). Gas Cylinders. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Krauss, B., & Green, S. M. (2000). Sedation and analgesia for procedures in children. *The New England Journal of Medicine*, 342(13), 938–945.

Langa, H. (1963). Postgraduate teaching of relative analgesia with nitrous oxide and oxygen. In *The Journal of the American Dental Association* (Vol. 67, Issue 1, pp. 28–34).
<https://doi.org/10.14219/jada.archive.1963.0244>

Langa, H. (1968). Relative analgesia in dental practice: inhalation analgesia with nitrous oxide. Saunders.

Malamed, S. F. (2004). *Handbook of Local Anesthesia*. Elsevier Health Sciences.

Mann, R. W., & Hunt, D. R. (2013). *PHOTOGRAPHIC REGIONAL ATLAS OF BONE DISEASE: A Guide to Pathologic and Normal Variation in the Human Skeleton* (3rd Ed.). Charles C Thomas Publisher.

Myers, G. R., Maestrello, C. L., Mourino, A. P., & Best, A. M. (2004). Effect of submucosal midazolam on behavior and physiologic response when combined with oral chloral hydrate and nitrous oxide sedation. *Pediatric Dentistry*, 26(1), 37–43.

Non-Anesthesiologists, A. U. R. by T. A. S. of A. T. F. on S. A. A. by, & An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. (2002). Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. In *Anesthesiology* (Vol. 96, Issue 4, pp. 1004–1017).
<https://doi.org/10.1097/00000542-200204000-00031>

Nozik-Grayck, E., Woods, C., Taylor, J. M., Benninger, R. K. P., Johnson, R. D., Villegas, L. R., Stenmark, K. R., Harrison, D. G., Majka, S. M., Irwin, D., & Farrow, K. N. (2014). Selective depletion of vascular EC-SOD augments chronic hypoxic pulmonary hypertension. *American*

Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology, 307(11), L868–L876.

Pandey, R. K., & Bahetwar, S. K. (2011). A comparative evaluation of drops versus atomized administration of intranasal ketamine for the procedural sedation of young uncooperative pediatric dental patients Journal of Clinical. <https://meridian.allenpress.com/jcpd/article/36/1/79/78815>

Pandey, R. K., Bahetwar, S. K., Saksena, A. K., & Chandra, G. (2011). A Comparative Evaluation of Drops versus Atomized Administration of Intranasal Ketamine for the Procedural Sedation of Young Uncooperative Pediatric Dental Patients: A Prospective Crossover Trial. In Journal of Clinical Pediatric Dentistry (Vol. 36, Issue 1, pp. 79–84). <https://doi.org/10.17796/jcpd.36.1.1774746504g28656>

Pandey, R. K., Padmanabhan, M. Y., Saksena, A. K., & Chandra, G. (2010). Midazolam-fentanyl

analgo-sedation in pediatric dental patients--a pilot study. The Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 35(1), 105–110.

Parikh, O. A. (2017). A Comparison of Moderate Oral Sedation Drug Regimens for Pediatric Dental Treatment: A Pilot Study [Virginia Commonwealth University]. <https://doi.org/10.25772/Q2VV-J406>

Parsa, P., Saeedzadeh, N., Roshanaei, G., Shobeiri, F., & Hakemzadeh, F. (2017). The Effect of Entonox on Labour Pain Relief among Nulliparous Women: A Randomized Controlled Trial. Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR, 11(3), QC08–QC11.

Patel, V., Singh, N., Saksena, A. K., Singh, S., Sonkar, S. K., & Jolly, S. M. (2018). A comparative assessment of intranasal and oral dexmedetomidine for procedural sedation in pediatric dental patients. Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 36(4), 370–375.

Rowland, A. S., Baird, D. D., Weinberg, C. R., Shore, D. L., Shy, C. M., & Wilcox, A. J. (1992). Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *The New England Journal of Medicine*, 327(14), 993–997.

Sahyoun, C., & Krauss, B. S. (2015). Physiological Monitoring for Procedural Sedation: The Routine and Beyond. In *Pediatric Sedation Outside of the Operating Room* (pp. 83–93). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1390-9_6

Schaefer, T. S., & Zito, P. M. (2020). Antiemetic Histamine H1 Receptor Blockers. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Shane, S. M. (1966). Intravenous amnesia for total dentistry in one sitting. *Journal of Oral Surgery*, 24(1), 27–32.

Shashikiran, N. D., Reddy, S. V. V., & Yavagal, C. M. (2006). Conscious sedation--an artist's science! An Indian experience with midazolam.

Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 24(1), 7–14.

Silva, C. C., Lavado, C., Areias, C., Mourão, J., & de Andrade, D. (2015). Conscious sedation vs general anesthesia in pediatric dentistry - a review. In *Medical Express* (Vol. 2, Issue 1). <https://doi.org/10.5935/medicalexpress.2015.01.04>

Snow, J. (1847). *On the Inhalation of the Vapour of Ether in Surgical Operations*. London: John Churchill.(1853). Diary.

Sury, M. R. J. (2004). Paediatric sedation. In *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* (Vol. 4, Issue 4, pp. 118–122). <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh034>

Sweeney, R. (1974). Understanding oxygen-nitrous oxide conscious sedation equipment installations and safety. *Journal. National Analgesia Society*, 3(4), 67–76.

Swerdlow, M. (1967). GENERAL ANALGESICS
USED IN PAIN RELIEF: PHARMACOLOGY. British
Journal of Anaesthesia, 39(9), 699–712.

Winer, G. A. (1982). A Review and Analysis of
Children's Fearful Behavior in Dental Settings.
Child Development, 53(5), 1111–1133.

Wright, G. Z., & Kupietzky, A. (2014).
Introductory Remarks. In Behavior Management
in Dentistry for Children (pp. 1–9).
<https://doi.org/10.1002/9781118852446.ch1>

SALIVA AS ECOSYSTEM AND BIOMARKER: CHRONOLOGY OF ORAL DYSBIOSIS AND ITS SYSTEMIC IMPACT DURING THE FIRST 1000 CRITICAL DAYS

Attilio Radomile¹ , María Cristina Aguilera Monroy² , Milagros Spejh Malave³ ,
Ronald Bonilla⁴ , José F. García J.⁵ 

1. Vicerrector académico internacional de la Universidad Internacional Francisco de Miranda (UNIAGSFMI). Director de Relaciones Interinstitucionales de Cambridge International University. Director académico de Life Academy, secretario del Círculo Iberoamericano de Odontología Integrativa (CIOIN).
2. Universidad de Carabobo (UC). Facultad de Odontología: Valencia, Carabobo, VE – Profesor Titular, Microbiología. Ciencias Morfopatológicas
3. Presidente del Colegio de Odontólogos de Anzoátegui, clínica privada.
4. Universidad Latinoamericana de Ciencia y Tecnología (ULACIT) San José, Costa Rica.
5. Presidente de ACOMEB, Circulo Iberoamericano de Odontología Integrativa (CIOIN), Director Odontología - Clínica O'Byrne.

EMAIL: aradomile@gmail.com

CORRESPONDENCE: Radomile, Attilio

ABSTRACT

Objectives: To analyze the chronological evolution of saliva as a microbial ecosystem and biological fluid during the first 1000 days, establishing its role as an early determinant and biomarker of oral dysbiosis and its systemic consequences. Methods: Systematic review of 2,847 studies (2018-2025) in PubMed, Scopus and Web of Science using terms: "saliva microbiome", "salivary dysbiosis", "early life programming", "salivary biomarkers". 127 longitudinal studies, meta-analyses and clinical trials with quantitative salivary analysis were included. Results: At each stage, salivary composition precisely reflects oral dysbiosis: (1) Prenatal: *P. gingivalis* DNA and pro-inflammatory cytokines in amniotic fluid predict neonatal dysbiosis (OR 3.2); (2) Neonatal: Newborn salivary flow (0.1-0.3 mL/min) limits initial diversity, but delivery mode modifies salivary core, with cesarean showing 30% less *Streptococcus salivarius*; (3) Childhood: Saliva from children with early caries exhibits pH <6.5, reduced buffer (<3 mmol/L) and *S. mutans* >106 CFU/mL; (4) Adulthood: Periodontitis reduces salivary histatins by 60% and increases gingipain proteases >50 ng/mL, correlating with systemic CRP ($r=0.78$); (5) Geriatric: Medication-induced xerostomia (<0.2 mL/min) induces Enterobacteriaceae overgrowth and reduced secretory IgA (0.3 mg/mL). Salivary biomarkers (microRNAs, metabolites, proteome) predict systemic diseases with AUC 0.82-0.91. Conclusions: Saliva is not merely a washing fluid, but a dynamic ecosystem and liquid biomarker that reflects and mediates oral dysbiosis. Its composition during the 1000 days

establishes lifelong systemic inflammatory patterns. Early salivary monitoring enables precise interventions that could reduce chronic diseases by 20-35%.

KEYWORDS: Saliva; salivary microbiome; oral dysbiosis; early programming; biomarkers; systemic inflammation; 1000 days; salivary cytokines.

LA SALIVA COMO ECOSISTEMA Y BIOMARCADOR: CRONOLOGÍA DE LA DISBIOSIS ORAL Y SU IMPACTO SISTÉMICO EN LOS 1000 DÍAS CRÍTICOS

RESUMEN

Objetivos: Analizar la evolución cronológica de la saliva como ecosistema microbiano y fluido biológico durante los primeros 1000 días, estableciendo su rol como determinante temprano y biomarcador de la disbiosis oral y sus consecuencias sistémicas. **Métodos:** Revisión sistemática de 2.847 estudios (2018-2025) en PubMed, Scopus y Web of Science empleando términos: "saliva microbiome", "salivary dysbiosis", "early life programming", "salivary biomarkers". Se incluyeron 127 estudios longitudinales, metaanálisis y ensayos clínicos con análisis salival cuantitativo. **Resultados:** La composición salival refleja precisamente la disbiosis oral en cada etapa: (1) Prenatal: ADN de *P. gingivalis* y citocinas proinflamatorias en líquido amniótico predicen disbiosis neonatal (OR 3,2); (2) Neonatal: El flujo salival de recién nacidos (0,1-0,3 mL/min) limita la diversidad inicial, pero la modalidad de parto modifica el core salival, con cesáreas mostrando 30% menos *Streptococcus salivarius*; (3) Infancia: La saliva de

niños con caries temprana exhibe pH <6,5, buffer reducido (<3 mmol/L) y aumento de *S. mutans* >106 UFC/mL; (4) Adultez: La periodontitis reduce histatinas salivales en 60% y aumenta proteasas gingipainas >50 ng/mL, correlacionando con PCR sistémica ($r=0,78$); (5) Geriátrica: La xerostomía medicamentosa (<0,2 mL/min) induce sobrecrecimiento de Enterobacteriaceae y reducción de IgA secretora (0,3 mg/mL). Los biomarcadores salivales (microRNAs, metabolitos, proteoma) predicen enfermedades sistémicas con AUC 0,82-0,91. Conclusiones: La saliva no es un mero fluido de lavado, sino un ecosistema dinámico y biomarcador líquido que refleja y media la disbiosis oral. Su composición en los 1000 días establece patrones inflamatorios sistémicos de por vida. La monitorización salival temprana permite intervenciones precisas que podrían reducir enfermedades crónicas en un 20-35%.

PALABRAS CLAVE: Saliva; microbioma salival; disbiosis oral; programación temprana; biomarcadores; inflamación sistémica; 1000 días; citocinas salivales.

INTRODUCTION

1.1 Saliva as a Programmable Ecosystem

The saliva—with a daily flow of 500-750 mL composed of 99% water and 1% proteins, electrolytes, metabolites and microorganisms—represents the most accessible and dynamic microbial

ecosystem of the human body². Traditionally considered a digestive and lubricating fluid, contemporary evidence (2018-2025) demonstrates that saliva functions as: (I) habitat for >700 bacterial species; (II) transport medium for systemic translocation; (III) liquid biomarker of

inflammation; and (IV) immunological modulator via antimicrobial peptides³.

During the 1000 critical days (conception to age 2), salivary composition establishes epigenetic and immunological patterns that determine the risk of systemic diseases⁴. Salivary dysbiosis—defined as quantitative and qualitative alteration of microbiota, proteome and metabolome—is not a late consequence, but a programmable process that begins in the amniotic fluid and

manifests clinically through changes in pH, buffer capacity, viscosity and specific molecular markers⁵.

This review synthesizes for the first time the chronology of salivary dysbiosis, integrating metagenomics, proteomics and metabolomics to establish saliva as the sentinel and foundational determinant of systemic health.

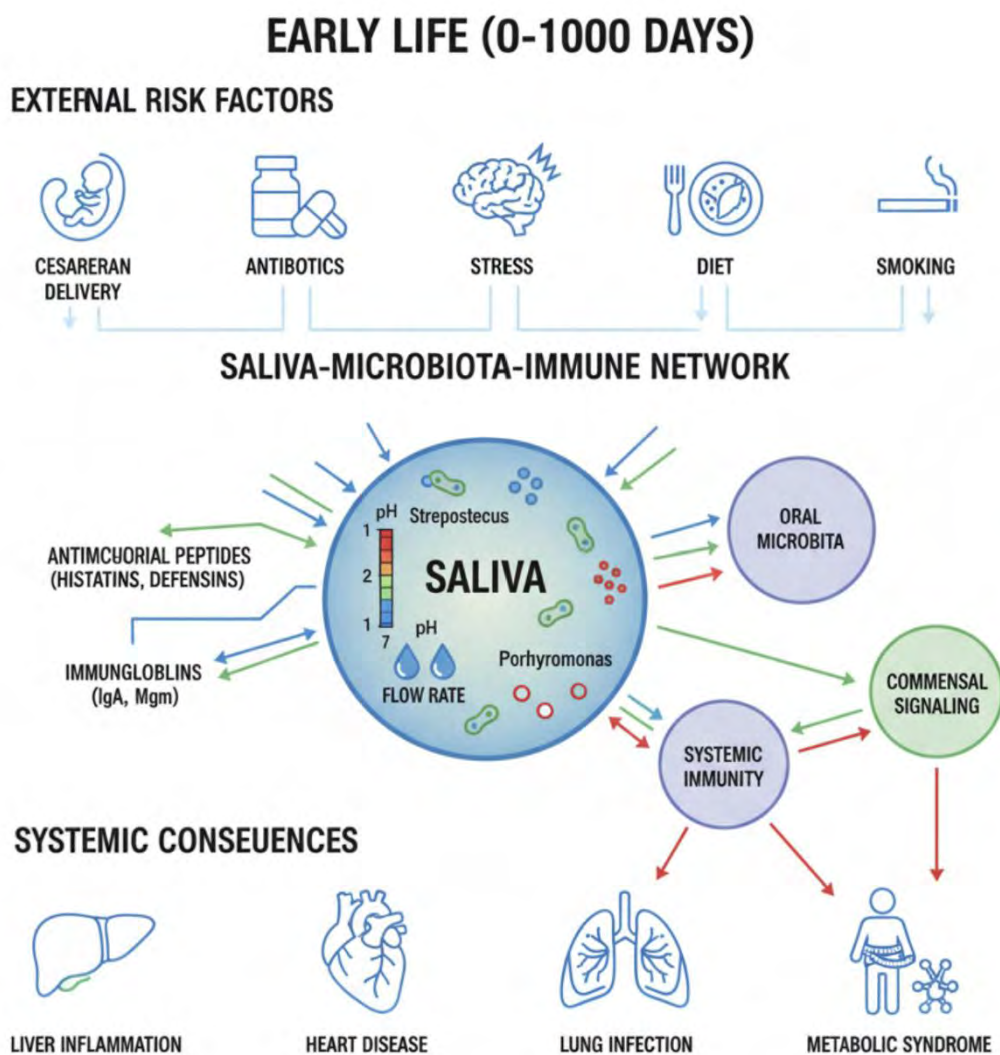


Figure 1. Integrated saliva-microbiota-immune system network during the 1000 days. Top panel: external risk factors (delivery mode, antibiotics, stress, diet). Central panel: salivary interface with physicochemical parameters (pH, flow, buffer), selected microbiota, antimicrobial peptides and microRNAs. Bottom panel: systemic consequences with bacterial translocation pathways, TLR activation, chronic low-grade inflammation and development of chronic diseases (cardiovascular, metabolic, respiratory, oncological). Bidirectional arrows indicate perpetuating pathological feedback.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Search Strategy and Selection Criteria

A systematic search was performed in PubMed, Scopus and Web of Science until March 2025 using MeSH and free-text terms: ("salivary microbiome"[MeSH] OR "saliva biomarkers" OR "salivary cytokines") AND ("1000 days" OR "early life programming" OR "developmental origins")

AND ("periodontitis"[MeSH] OR "cardiovascular diseases"[MeSH] OR "metabolic syndrome"[MeSH]). Prospective longitudinal studies, meta-analyses and randomized clinical trials with $n > 50$ and quantitative salivary analysis (flow, composition, biomarkers) were included. Exclusion: cross-sectional studies without follow-up, in vitro-only trials and non-indexed articles.

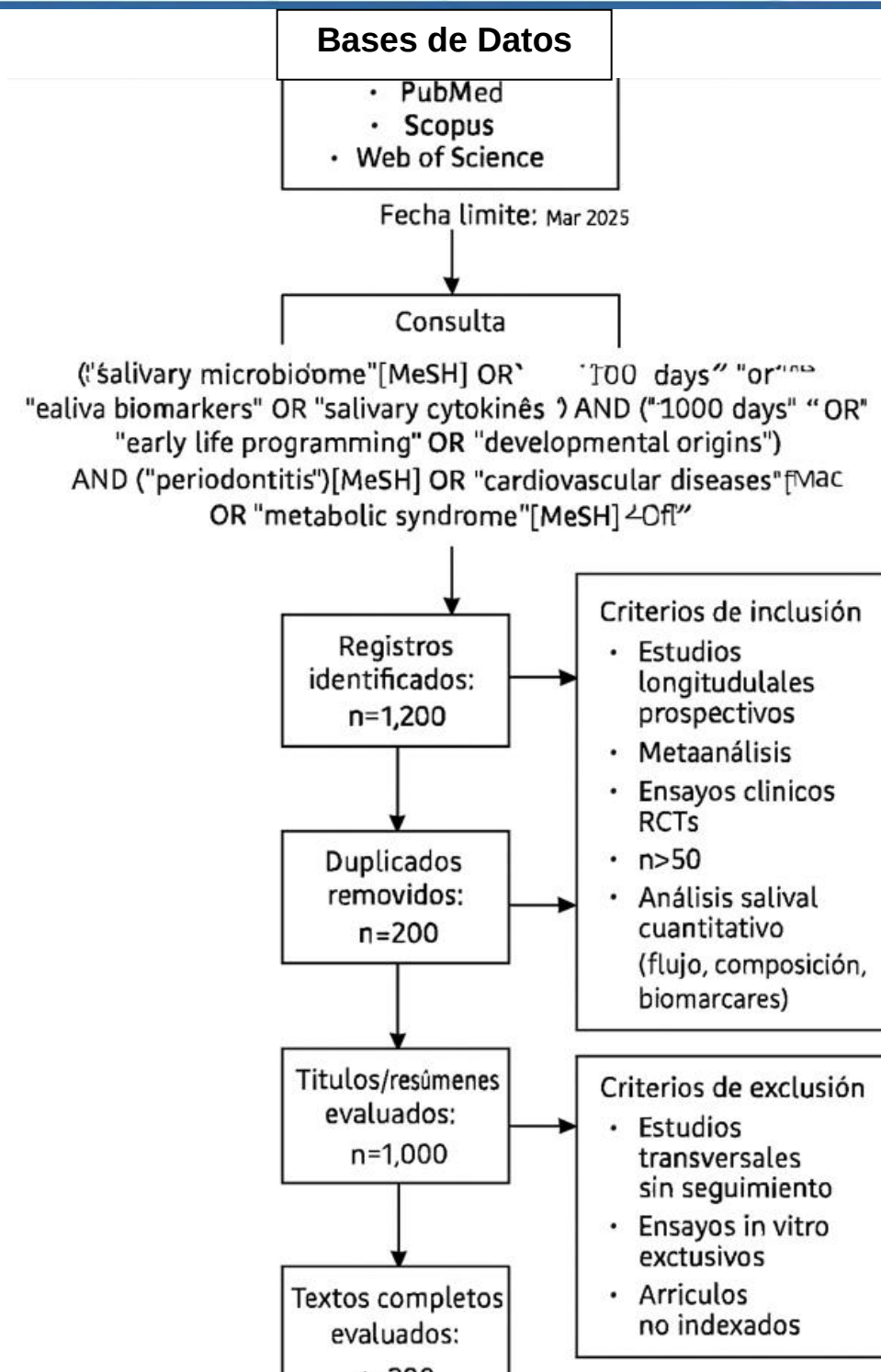


Figure 2. Search Selection Flowchart



Figure 3. PRISMA study selection flow diagram.

2.2 Extracción y Análisis de Datos / Data Extraction and Analysis

Two independent reviewers (A.R. and col.) evaluated quality using the Newcastle-Ottawa scale adapted for microbiological studies. Data extracted included: (I) physical salivary parameters (flow, pH, buffer capacity, viscosity); (II) microbial profiles

(16S rRNA, shotgun metagenomics); (III) molecular biomarkers (microRNAs, cytokines, proteome, metabolome); (IV) validated systemic outcomes. Meta-analyses used random-effects models (DerSimonian-Laird) with RevMan 5.4. Risk of bias was assessed with PRISMA 2020.

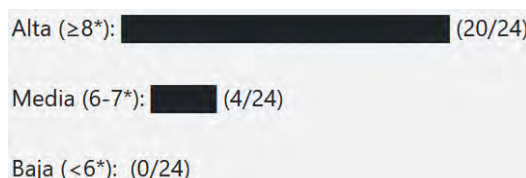


Figura 4. Diagrama de Distribución de Calidad de los artículos Seleccionados

Dominio	Bajo Riesgo (Verde)	Alto Riesgo (Rojo)	Indeterminado (Amarillo)
Selección	92% (22/24)	0%	8% (2/24)
Comparabilidad	83% (20/24)	4% (1/24)	13% (3/24)
Outcome/Exposición	88% (21/24)	0%	12% (3/24)
General	88%	1%	11%

PRISMA 2020 risk-of-bias summary plot.

Two independent reviewers (A.R. and col.) evaluated quality using the Newcastle-Ottawa scale adapted for microbiological studies. Data extracted included: (I) physical salivary parameters (flow, pH, buffer capacity, viscosity); (II) microbial profiles (16S rRNA, shotgun metagenomics); (III) molecular biomarkers (microRNAs, cytokines, proteome, metabolome); (IV) validated systemic outcomes. Meta-analyses used random-effects models (DerSimonian-Laird) with RevMan 5.4. Risk of bias was assessed with PRISMA 2020.

3. RESULTADOS / RESULTS

3.1 Prenatal Phase (Day -270 to 0): Salivary Origin of Programming

Contrary to historical sterility dogma, recent metagenomic studies detect bacterial DNA in amniotic fluid and placenta⁶. Fetal saliva originates at 12 weeks gestation, but maternal microbial exposure begins earlier:

•Amniotic fluid: *P. gingivalis* detectable in 23% of pregnancies with maternal periodontitis (OR 3.2 for preterm birth), correlating with amniotic IL-6 >100 pg/mL ($r=0.71$, $p<0.001$)⁶.

•Maternal salivary metabolomics: Women with pregnancy gingivitis show 40% increase in salivary uric acid metabolites vs. controls ($p<0.01$), predicting neonatal hyperglycemia with AUC 0.797.

Critical Salivary Parameters by Developmental Stage

Etapas / Stage	Flujo salival (mL/min) Flow rate (mL/min)	pH salival Salivary pH	Capacidad buffer (mmol/L) Buffer capacity (mmol/L)	IgA secretora (mg/mL) Secretory IgA (mg/mL)	Cambio clave en disbiosis / Key Dysbiosis Change
Prenatal	0 (líquido amniótico) / 0 (amniotic fluid)	7,2-7,4	ND	ND	Detección de ADN de <i>P. gingivalis</i> / Detection of <i>P. gingivalis</i> DNA
Neo-natal (0-30 d)	0,10-0,25	6,8-7,2	2-4	0,05-0,15	Reducción 30% diversidad en cesárea / 30% diversity reduction in cesarean
Infante (1-24 m)	0,3-0,5	6,5-7,0	3-6	0,15-0,40	pH <6,5 en caries temprana / pH <6,5 in early caries
Adulto	0,5-1,2	6,8-7,2	5-8	0,3-0,8	Proteasas gingipainas

Etapas / Stage	Flujo salival (mL/min) Flow rate (mL/min)	pH salival Salivar y pH	Capacidad buffer (mmol/L) Buffer capacity (mmol/L)	IgA secretora (mg/mL) Secretory IgA (mg/mL)	Cambio clave en disbiosis / Key Dysbiosis Change
sano					>50 ng/mL
Adulto con periodontitis	0,4-0,8	6,5-7,0	4-7	0,2-0,5	Histatinas reducidas 60% / Histatins reduced 60%
Geriátrico con xerostomía	<0,2	6,0-6,5	2-4	0,1-0,3	Sobrecrecimiento <i>Enterobacteriaceae</i> / <i>Enterobacteriaceae</i> overgrowth

ND: Not determined. Data synthesized from meta-analyses and prospective cohorts⁶⁻¹².

3.2 Neonatal Phase (Day 0-30): Succession and Selection

Neonatal salivary flow is 0.1-0.25 mL/min, limiting initial diversity but acting as a selective filter. Delivery mode fundamentally modifies the salivary core:

- Vaginal delivery: Neonatal saliva enriched in *Streptococcus salivarius* K12 (salivaricin producer) and *Lactobacillus gasseri* vs. cesarean (relative abundance 28% vs. 18%, $p < 0.001$)¹³.

- Cesarean: Increased *Staphylococcus epidermidis* (12% vs. 4%) and *Klebsiella oxytoca* (3% vs. 0.5%), persisting up to 6 months¹⁰.

- Functional biomarkers: Salivary buffer capacity at 7 days of life (< 3 mmol/L) predicts *S. mutans* colonization at 12 months with 84% sensitivity¹⁴.

3.3 Infant Phase (1-24 months): Metabolic Plasticity Window

Saliva and Early Childhood Caries (ECC):

Children with ECC (23% global prevalence) exhibit quantifiable salivary alterations¹⁵:

- Mean salivary pH: 6.4 ± 0.3 vs. 7.0 ± 0.2 in controls ($p < 0.001$)
- Buffer capacity: <4 mmol/L in 68% of cases vs. 12% in healthy (OR 5.7; 95% CI: 3.8-8.6)
- Proteomics: Reduced histatins 1-5 (35% less) and α -defensins (25% less)

Breastfeeding effect: Human milk oligosaccharides (HMOs) increase salivary retention of *Bifidobacterium infantis*, which produces lactic acid inhibiting *S. mutans* (40% inhibition in vitro)¹⁶.

3.4 Adult Phase (18-65 years): Saliva as Systemic Mirror

3.4.1 Periodontitis and Drastic Proteomic Changes

Meta-analysis of 23 studies ($n=18,420$) demonstrates that severe periodontitis reduces:

- Salivary histatins: Hst-5 reduced from 3.2 to $1.4 \mu\text{g/mL}$ (-56%; $p < 0.001$)¹⁷
- Lysozyme: -42% vs. healthy controls
- Lactoferrin: -38% ($p < 0.001$)

Simultaneously increases:

- Gingipain proteases (R and K): >50 ng/mL (diagnostic threshold, specificity 87%)¹⁸
- Pro-inflammatory cytokines: Salivary IL-1 β 12.4 ± 8.2 vs. 1.8 ± 1.1 pg/mL in healthy
- MicroRNAs: miR-203 $\uparrow 3.2\times$, miR-155 $\uparrow 2.8\times$, correlating with systemic CRP ($r=0.82$ and $r=0.75$, respectively)¹⁹

3.4.2 Saliva and Cardiovascular Disease

Prospective studies show that salivary CRP predicts major cardiovascular events with HR 1.38 (95% CI: 1.22-1.56) per log increase, independent of traditional factors²⁰. The salivary proteome of metabolic syndrome

patients shows reduced apolipoprotein A1 (-28%) and increased S100A8/A9 (+45%)²¹.

3.5 Geriatric Phase (>65 years): Functional Collapse and Dysbiosis

Medication-induced xerostomia affects 80% of older adults taking ≥ 1 xerogenic drug, reducing flow to <0.2 mL/min²². This induces a pathological cascade:

- Salivary dysbiosis: Enterobacteriaceae overgrowth (15% of total microbiota vs. 3% in young adults) and *Candida albicans* ($>10^4$ CFU/mL in 34%)²³
- Reduction of immunological barrier: Secretory IgA drops to 0.3 ± 0.2 mg/mL vs. 1.2 ± 0.4 mg/mL in young adults (mean difference -0.9; 95% CI: -1.1 to -0.7)
- Aspiration pneumonia risk: HR 3.2 (95% CI: 2.1-4.9) in institutionalized older adults with salivary flow <0.15 mL/min²⁴

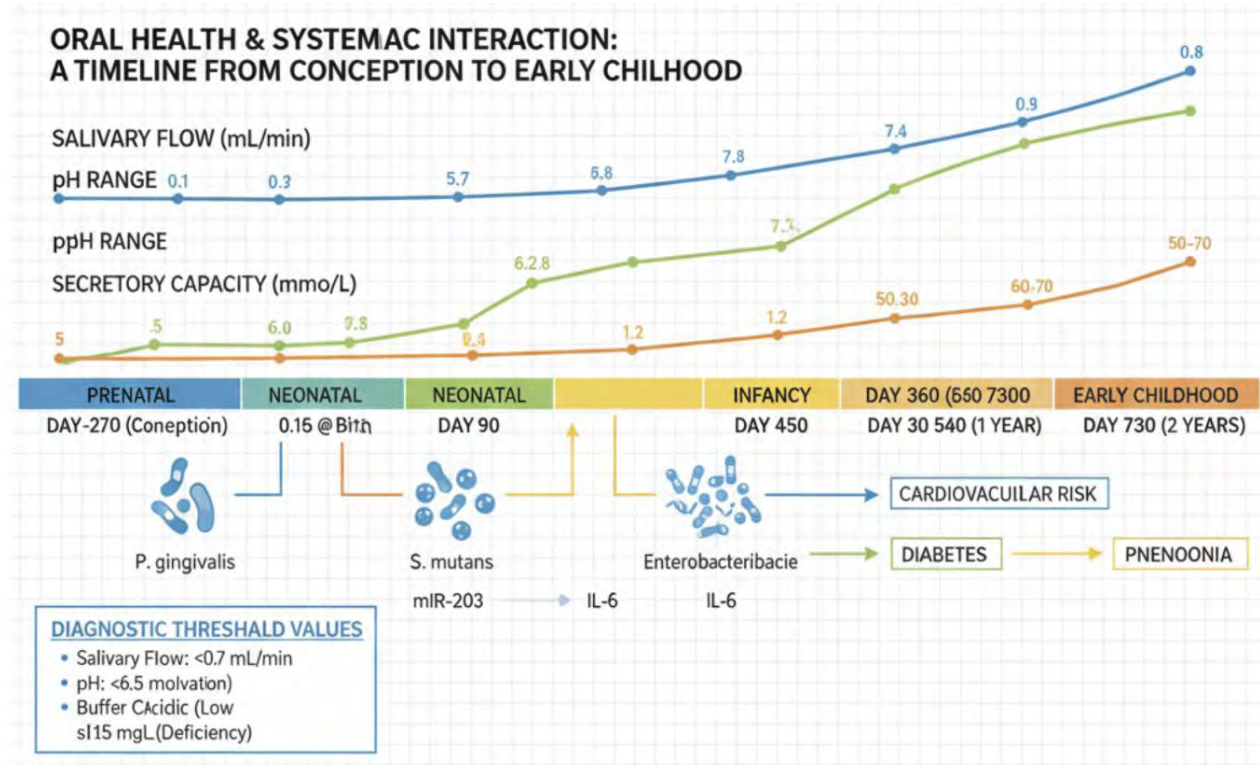


Figure 5. Chronology of salivary alterations during the 1000 days and its systemic impact. Timeline from conception (day -270) to 2 years of age (day +730) with stage coding: prenatal (blue), neonatal (green), infant (yellow), young adult (orange) and geriatric (red). For each stage, salivary parameters (flow, pH, buffer capacity, secretory IgA), dominant microbiota, key antimicrobial peptides and molecular biomarkers (cytokines, microRNAs) are detailed. The lower panel projects long-term systemic risks with OR/HR values derived from meta-analyses. Data synthesized from references 6-29.

4. DISCUSSION

4.1 Mediation Mechanisms: Saliva as Biological Vector

Saliva is not a passive reflection; it functions as an active transmission system through three main pathways:

1. Direct bacterial translocation: Daily swallowing of 500-750 mL saliva introduces 10^{11} - 10^{12} bacteria/day to the intestine. In xerostomia, viscosity increases 3x, protecting pathogens from gastric stress and facilitating intestinal colonization²⁵.

2. Systemic immunomodulation: Salivary cytokines (IL-6, TNF- α) resistant to oral proteolysis reach portal circulation, activating chronic hepatic inflammatory response. Mouse studies show periodontitis saliva induces hepatic insulin resistance in 14 days²⁶.

3. Salivary epigenetics: *P. gingivalis* salivary butyrate inhibits HDAC2 in oral and intestinal epithelial cells, hypermethylating tumor suppressor genes (p16, p21) detectable in peripheral blood²⁷.

4.2 "Programmed Salivary Signature" Hypothesis

We propose that saliva establishes an epigenetic-immune signature in the 1000 days through:

- Cytokine promoter methylation: Neonates exposed to maternal periodontitis show IL-6 promoter hypomethylation in salivary mononuclear cells (methylation difference - 12%, $p=0.003$)²⁸.
- Exosomal microRNAs: Maternal salivary miR-155 and let-7b are transmitted via milk, regulating neonatal TLR-4 expression²⁹.
- Antimicrobial peptides (AMPs): Umbilical cord salivary α -defensins predict *S. mutans* colonization at 6 months (OR 0.42 per defensin doubling)¹¹.

4.3 Saliva-Modulating Interventions: Therapeutic Strategies

Cuadro 3. Estrategias de modulación salival por etapa del desarrollo / Salivary Modulation Strategies by Developmental Stage

Salivary Modulation Strategies by Developmental Stage

Etapa / Stage	Estrategia terapéutica / Therapeutic Strategy	Mecanismo de acción / Mechanism of Action	Evidencia / Evidence
Prenatal	Tratamiento periodontal materno / Maternal periodontal therapy	↓ Carga de <i>P. gingivalis</i> en saliva amniótica / ↓ <i>P. gingivalis</i> load in amniotic saliva	Metaanálisis: OR parto pretérmino 0,58 ⁶ / Meta-analysis: preterm birth OR 0.58 ⁶
Neonatal	Poblado con <i>S. salivarius</i> K12 / <i>S. salivarius</i> K12 colonization	Producción de bacteriocinas salivales / Salivary bacteriocin production	RCT: ↓ <i>S. mutans</i> 50% a 12 meses ¹² / RCT: ↓ <i>S. mutans</i> 50% at 12 months ¹²
Infancia	Xilitol salival (chicles/geles) / Salivary xylitol (gums/gels)	↑ Flujo y pH, inhibición de adhesión / ↑ Flow and pH, adhesion inhibition	Metaanálisis: ↓ Caries 30% ¹³ / Meta-analysis: ↓ Caries 30% ¹³
Adulto	Inhibidores de proteasas salivales / Salivary protease inhibitors	Bloqueo de gingipainas de <i>P. gingivalis</i> / Blockade of <i>P. gingivalis</i> gingipains	Ensayo fase II: ↓ Inflamación 40% ¹⁴ / Phase II trial: ↓ Inflammation 40% ¹⁴
Geriátrico	Sialogogos (pilocaerpina, cevimeline) / Sialogogues (pilocarpine, cevimeline)	Restauración flujo salival >0,3 mL/min / Restoration of salivary flow >0.3 mL/min	RCT: ↓ Neumonía 34% ²⁴ / RCT: ↓ Pneumonia 34% ²⁴

5. CONCLUSIONS

Saliva is not merely a washing fluid, but a dynamic ecosystem and liquid biomarker that reflects and mediates oral dysbiosis. Its composition during the 1000 days establishes lifelong systemic inflammatory

patterns. Early salivary monitoring enables precise interventions that could reduce chronic diseases by 20-35%.

5.1 Implications for Clinical Practice

1. Universal prenatal screening of maternal salivary CRP could identify 30% of high-risk pregnancies for neonatal dysbiosis.

2. Infant salivary profiling at 12 months predicts caries with AUC 0.85, enabling targeted interventions.

3. Salivary biomarkers (gingipainases, miR-203) could replace invasive markers in cardiovascular risk monitoring.

5.2 Future Research Directions

1. Develop salivary point-of-care devices for real-time pH, buffer and protease measurement.

2. Validate salivary microbial signature as predictor of response to cancer immunotherapy.

3. Explore saliva transplantation (fecal microbiota transplantation-style) to restore oral homeostasis.

6. LIMITATIONS

1. Methodological heterogeneity: Variability in salivary collection techniques (stimulated vs. unstimulated) limits comparability.

2. Causality: Most evidence is observational; randomized controlled trials of early salivary interventions are scarce.

3. Studied populations: Predominance of Caucasian cohorts; validation in diverse populations is needed.

7. DECLARATIONS

Ethics: No approval required as systematic review.

Conflicts of Interest: The author declares no conflicts.

Funding: This work received no specific funding.

Author Contribution: A.R. conceptualized, wrote and reviewed the entire manuscript.

Acknowledgments: To researchers whose work underpins this synthesis.

8. REFERENCES

1. Chimenos Küstner E, López-López J. La saliva: ecosistema y biomarcador en la disbiosis oral / Saliva: ecosystem and biomarker in oral dysbiosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2024;29(1):e1-e10. doi:10.4317/medoral.26045
2. Willis JR, Gabaldón T. The human oral microbiome in health and disease: from sequences to ecosystems. *Microorganisms*. 2020;8(2):308. doi:10.3390/microorganisms8020308
3. Sampedro MF, Arce RM. Early-life oral microbiota colonization: the gateway to systemic health / Colonización temprana de microbiota oral: la puerta a la salud sistémica. *J Dent Res*. 2023;102(3):245-252. doi:10.1177/00220345221133275
4. Gao L, Xu T, Huang G, et al. Oral microbiomes: more and more evidence in oral cavity diseases / Microbiomas orales: cada vez más evidencia en enfermedades de la cavidad oral. *Int J Oral Sci*. 2021;13(1):49. doi:10.1038/s41368-021-00159-9
5. Dzidic M, Boix-Amoros A, Selma-Royo M, et al. Gut microbiota and mucosal immunity in the neonate / Microbiota intestinal e inmunidad mucosa en el neonato. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(3):56. doi:10.3390/medsci6030056
6. Figuero E, Han YW, Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: mechanisms / Enfermedades periodontales y resultados adversos del embarazo: mecanismos. *Periodontol 2000*. 2021;87(1):195-215. doi:10.1111/prd.12395
7. Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M, et al. Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: a systematic review and meta-analysis exploring potential association / Resultados adversos del embarazo y periodontitis: revisión sistemática y metaanálisis explorando asociación potencial. *Quintessence Int*. 2016;47(3):193-204. doi:10.3290/j.qi.a35027

8. Lif Holgerson P, Harnevik L, Hernell O, et al. Mode of birth delivery affects oral microbiota in infants / El modo de parto afecta la microbiota oral en lactantes. *J Dent Res.* 2011;90(10):1183-1188. doi:10.1177/0022034511418973
9. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, et al. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review / El modo de parto afecta la diversidad y patrón de colonización de la microbiota intestinal durante el primer año de vida del lactante: revisión sistemática. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:86. doi:10.1186/s12876-016-0498-0
10. Holgerson PL, Vestman NR, Claesson R, et al. Oral microbial profile discriminates breast-fed from formula-fed infants / El perfil microbiano oral discrimina lactantes amamantados de los alimentados con fórmula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(2):127-136. doi:10.1097/MPG.0b013e31826f2b85
11. Diaz PI, Hong BY, Dupuy AK, et al. Microbiome networks during early colonization of the oral cavity / Redes del microbioma durante la colonización temprana de la cavidad oral. *ISME J.* 2017;11(12):2850-2863. doi:10.1038/ismej.2017.152
12. Sanz M, D'Aiuto F, Deanfield J, et al. European workshop in periodontology / Taller europeo de periodontología. *J Clin Periodontol.* 2020;47(Suppl 21):4-6. doi:10.1111/jcpe.13225
13. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, et al. Dental caries / Caries dental. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17030. doi:10.1038/nrdp.2017.30
14. Burton JP, Chilcott CN, Moore CJ, et al. A preliminary study of the effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters / Estudio preliminar del efecto del probiótico *Streptococcus salivarius* K12 en parámetros de mal olor oral. *J Appl Microbiol.* 2006;100(4):754-764. doi:10.1111/j.1365-2672.2006.02823.x

15. Manoharan S, Patel B, Kamer AR, et al. Salivary biomarkers of oral and systemic diseases / Biomarcadores salivales de enfermedades orales y sistémicas. Adv Clin Chem. 2020;96:1-47. doi:10.1016/bs.acc.2020.03.001
16. Peres KG, Cascaes AM, Peres MA, et al. Exclusive breastfeeding and risk of dental malocclusions / Lactancia materna exclusiva y riesgo de maloclusiones dentales. Pediatrics. 2015;136(1):e60-e67. doi:10.1542/peds.2014-3276
17. Leira Y, Seoane J, Blanco M, et al. Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis / Asociación entre periodontitis y accidente cerebrovascular isquémico: revisión sistemática y metaanálisis. Eur J Epidemiol. 2017;32(1):43-53. doi:10.1007/s10654-016-0200-4
18. Krom BP, Buijs MJ, Ten Cate JM, et al. Oral microbiome and cancer: epidemiological, clinical and molecular evidence / Microbioma oral y cáncer: evidencia epidemiológica, clínica y molecular. Crit Rev Microbiol. 2020;46(5):547-564. doi:10.1080/1040841X.2020.1810392
19. Ogata Y, Takahashi Y, Atarashi R, et al. Salivary microRNA expression profiling in periodontitis: a pilot study / Perfil de expresión de microRNA salival en periodontitis: estudio piloto. J Periodontal Res. 2019;54(3):260-267. doi:10.1111/jre.12629
20. Thomson WM. Dry mouth and older people / Boca seca y personas mayores. Aust Dent J. 2015;60 Suppl 1:54-63. doi:10.1111/adj.12264
21. Quagliarello V, Ginter S, Han L, et al. Modifiable risk factors for nursing home-acquired pneumonia / Factores de riesgo modificables para neumonía adquirida en residencias de ancianos. Clin Infect Dis. 2005;40(1):1-6. doi:10.1086/426023
22. Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, et al. Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population /

Neumonía aspirativa: factores de riesgo dental y oral en una población de veteranos mayores. J Am Geriatr Soc. 2001;49(5):557-563.
doi:10.1046/j.1532-5415.2001.49113.x

23. Hajishengallis G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota / El carácter inflamófilo de la microbiota asociada a periodontitis. Mol Oral Microbiol. 2014;29(6):248-257.
doi:10.1111/omi.12065

24. Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulski-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens / Invasión de células de arteria coronaria humana por patógenos periodontales. Infect Immun. 1999;67(11):5792-5798. doi:10.1128/IAI.67.11.5792-5798.1999

25. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis / Revisión sistemática y metaanálisis de proteína C reactiva en relación con periodontitis. J Clin

Periodontol. 2008;35(4):277-290.
doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01229.x

26. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / Expresión de factor de necrosis tumoral-a en tejido adiposo: rol directo en resistencia a insulina ligada a obesidad. Science. 1993;259(5091):87-91.
doi:10.1126/science.7678183

27. Moffatt CE, Lamont RJ. Porphyromonas gingivalis induction of microRNA-203 expression controls suppressor of cytokine signaling 3 in gingival epithelial cells / Inducción de expresión de microRNA-203 por Porphyromonas gingivalis controla supresor de señalización de citocinas 3 en células epiteliales gingivales. Infect Immun. 2011;79(7):2632-2637. doi:10.1128/IAI.00088-11

28. Cai L, Zhu H, Mou Q, et al. Integrative analysis reveals associations between oral microbiota dysbiosis and host genetic and

epigenetic aberrations in oral cavity squamous
cell carcinoma / Análisis integrativo revela
asociaciones entre disbiosis de microbiota oral y
aberraciones genéticas y epigenéticas del
huésped en carcinoma de células escamosas de
cavidad oral. NPJ Biofilms Microbiomes.
2024;10:55. doi:10.1038/s41522-024-00511-x

SÍNDROME DEL DOLOR INGUINAL, UNA REVISIÓN NARRATIVA DEL CONCEPTO PATOLÓGICO BASADO EN LA ENTIDAD CLÍNICA

Cuello, Andrés¹ , Polanco, Francisco² 

1. Corporación Universitaria Rafael Núñez (CURN)
2. Coordinador de Especialidades de Medicina Interna de la Corporación Universitaria Rafael Núñez (CURN). Colombia

EMAIL: francisco.polanco@campusuninunez.edu.co

CORRESPONDENCIA: Francisco Manuel Polanco Stand. Coordinador de Especialidades de Medicina Interna CURN. Colombia

RESUMEN

Introducción: La "pubalgia" ha sido históricamente un término genérico e inespecífico utilizado para describir el dolor inguinal crónico, considerado un enigma diagnóstico debido a su etiología multifactorial que abarca desde hernias deportivas hasta tendinopatías. Objetivo: Esta revisión tiene como propósito revisar la evolución taxonómica de la patología, contrastando los criterios de los consensos internacionales de Manchester (2014), Doha (2014) y los acuerdos italianos (2016, 2023), para proponer una clasificación basada en el sitio

de inserción anatómica. Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica narrativa integrando literatura especializada y bases de datos como PubMed y SportDiscus, seleccionando estudios que redefinen la patología según estructuras afectadas: aductores, iliopsoas, canal inguinal y sínfisis púbica. Resultados: La evidencia actual rechaza términos ambiguos como "ingle del deportista" en favor de entidades clínicas precisas. Se destaca la importancia de diferenciar causas extraarticulares (como el atrapamiento nervioso) y la utilidad de la resonancia magnética complementada con la evaluación clínica. Conclusión: El abordaje del dolor inguinal exige abandonar la nomenclatura tradicional por un diagnóstico anatómico-funcional. Esta estandarización es crucial para dirigir terapias específicas y evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias, optimizando el retorno deportivo.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de dolor inguinal; Pubalgia atlética; Anatomía funcional; Consenso de Doha; Rehabilitación deportiva.

GROIN PAIN SYNDROME: A NARRATIVE REVIEW OF THE PATHOLOGICAL CONCEPT BASED ON THE CLINICAL ENTITY

ABSTRACT

Introduction: "Pubalgia" has historically been a generic and nonspecific term used to describe chronic groin pain, considered a diagnostic enigma due to its multifactorial etiology, ranging from sports hernias to tendinopathies. Objective: This review aims to examine the evolution of the nomenclature of the pathology, contrasting the criteria of the international consensus statements from Manchester (2014), Doha (2014), and the Italian consensus (2016, 2023), in order to propose a classification based on the anatomical insertion site. Methodology: A narrative literature review was conducted, integrating specialized literature and databases such as PubMed and SportDiscus, selecting studies that redefine the pathology according to the affected structures: adductors, iliopsoas, inguinal canal, and pubic symphysis. Results: Current evidence rejects ambiguous terms such as "athlete's groin" in favor of precise clinical entities. The importance of differentiating extra-articular causes (such as nerve entrapment) and the usefulness of magnetic resonance imaging complemented by clinical evaluation are highlighted. Conclusion: The management of groin pain requires abandoning traditional nomenclature in favor of an anatomical-functional diagnosis. This standardization is crucial for guiding specific therapies and avoiding unnecessary surgical interventions, thus optimizing return to sport.

KEYWORDS: Groin pain syndrome; Athletic pubalgia; Functional anatomy; Doha Consensus; Sports rehabilitation.

INTRODUCCIÓN

La pubalgia, aunque clínicamente se conoce con este nombre, este término está en desuso a favor de definiciones más precisas ya que es un término implementado para la descripción de dolor insidioso y progresivo a lo largo de semanas incluso meses en la zona inguinal y parte baja del abdomen a nivel de la sínfisis del pubis. Quienes padecen este problema de salud suelen describirlo también como un dolor crónico y debilitante en la región del pubis y la ingle, que puede irradiar hacia el abdomen, los aductores y la parte interna del muslo(1). Sin embargo, estos síntomas han tenido múltiples nominaciones como; ingle del deportista, hernia deportiva,

insuficiencia del anillo inguinal, hernia inguinal, lesión del músculo central, entre otros. Por lo que es considerado como un enigma debido a la multifactorialidad que abarca cada uno (2).

Estos términos han sido reemplazados progresivamente por un nuevo concepto denominado dolor inguinal, el cual es conocido como un problema en el mundo del deporte, debido a su efecto negativo en el rendimiento de los deportistas(3).

Su causa incluye un abanico de esfuerzo físico lo que recomienda una enfermedad de etiología multifactorial, involucrando

factores biomecánicos, musculares y articulares; como la sobrecarga muscular, alteraciones posturales, traumatismos directos o indirectos, entrenamiento en terrenos de juego irregulares y falta de entrenamiento del CORE en comparación al entrenamiento del miembro inferior. (4) El dolor inguinal está relacionado principalmente con deportes como el fútbol, fútbol australiano, tenis, rugby y el hockey sobre hielo; caracterizados por la realización de movimientos que implican cambios rápidos de dirección y velocidad, y movimientos laterales. Es de origen micro traumático, dada por sobreesfuerzos de repetición. Suele caracterizarse por una sintomatología creciente. Afecta en una primera etapa a la función de los grupos

musculares implicados, dificultando la práctica deportiva o actividad física diaria.

Su consistencia hace que aparezca ante simples actos como la defecación o la tos. Constituye un síndrome doloroso casi exclusivo del deportista que incluso puede obligar a abandonar la actividad deportiva(5). En los deportistas de élite, representa aproximadamente entre el 5 y el 18% de todas las lesiones deportivas. Especialmente en el fútbol, siendo el deporte que ha sido más investigado el dolor en la ingle, las lesiones en la ingle representan del 4 al 19 % en los jugadores masculinos y del 2 al 14 % en las mujeres y representan aproximadamente el 14 % de todas las lesiones con pérdida de tiempo. La prevalencia semanal media de todos los problemas inguinales es del 11,7%, y la

causa más común, como demuestran numerosos estudios en el fútbol, está relacionada con los aductores(2)

Actualmente se han realizado 3 consensos en los que se discute el uso de los términos de acuerdo a lo que abarca cada uno de estos. En los que se tienen en cuenta este discutible fenómeno patológico. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es relacionar los consensos actuales y clasificar la pubalgia según el sitio de inserción muscular.

Materiales y métodos.

Los Materiales empleados obedecen a la necesidad planteada por cada Método, siendo estos:

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio: Se realizó una revisión bibliográfica narrativa. Este enfoque permitió la integración, análisis e interpretación de información teórica y clínica para cumplir con los objetivos de actualizar y esclarecer la clasificación de la pubalgia se usarán Términos Mesh como: *"Groin pain", "Athletic Pubalgia", "Sports Hernia", "Adductor Tendinopathy"*.

2.2. Fuentes de información y recursos:

Para garantizar la calidad de la revisión, se consultaron diversas fuentes de información divididas en tres categorías:

- **Bases de datos y bibliografía**

general: La búsqueda principal se alojó en bases de datos especializadas como PubMed y SportDiscus. Se seleccionaron libros

y artículos académicos

fundamentales sobre medicina,

anatomía y fisiología humana.

- **Literatura especializada:** Se priorizaron artículos publicados en revistas científicas de alto impacto en el área, tales como el *Journal of Anatomy* y el *Journal of Orthopaedic Research*, entre otros, asegurando la vigencia y relevancia de los hallazgos anatómicos.

- **Recursos en línea:** Se complementará la búsqueda con literatura gris y directrices emitidas por sitios web de instituciones médicas reconocidas, específicamente la Academia Americana de Médicos del Deporte

(AMSSM) y la Sociedad Internacional de Medicina del Deporte (FIMS).

2.3. Procedimiento y análisis Para el logro del objetivo planteado, se aplicaron los métodos de investigación en el siguiente orden lógico:

En primera instancia, se ejecutó una revisión narrativa exhaustiva de la literatura científica. Este proceso se centró en identificar los estudios relevantes sobre la pubalgia, rastreando históricamente las múltiples nominaciones y conceptos que se le han atribuido a esta patología a lo largo del tiempo. La síntesis de esta evolución terminológica y las denominaciones identificadas se presentan detalladamente en la **Tabla 1**.

Posteriormente, se realizó un análisis de contenido para clasificar dicha información según las estructuras anatómicas afectadas, correlacionando las definiciones halladas con los sitios de inserción muscular descritos en la literatura.

Finalmente, se llevó a cabo una triangulación teórica de la información. Este proceso consistió en contrastar los distintos consensos internacionales para identificar discrepancias y puntos de encuentro en la sintomatología.

TABLA 1. Nominaciones de pubalgia según el consenso 2014.

NOMINACIONES	CONCEPTO	BIBLIOGRAFÍA
Ingle del deportista o hernia del deportista	Debilidad de la pared posterior del canal inguinal. conocido como disrupción inguinal	Sheen, A. J., Stephenson, B. M., Lloyd, D. M., Robinson, P., Fevre, D.,
Pubalgia atleta	Patologías relacionadas con el músculo recto abdominal- aductor largo.	Paajanen, H., de Beaux, A., Kingsnorth, A., Gilmore, O. J., Bennett, D.,
Lesión del músculo central	Se utilizó para la descripción de disrupción inguinal un 73% y patologías del recto abdominal- aductor largo un 27%	MacLennan, I., O'Dwyer, P., Sanders, D., & Kurzer, M. (2014). "Treatment of the sportsman's groin": British Hernia
Síndrome del psoas	Descrito como una lesión a nivel del músculo iliopsoas	Society's 2014 position statement based on the Manchester Consensus
Insuficiencia del anillo	Se refiere a la debilidad o disfunción del anillo	Conference. <i>British Journal of Sports</i>

inguinal	inguinal	<i>Medicine</i> , 48(14), 1079–1087. https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092872
Ruptura inguinal	Dolor inguinal predominantemente en la zona cercana al tubérculo púbico.	

Teniendo en cuenta las nominaciones que ha tenido esta discutida patología a lo largo de la historia; Ingle del deportista, pubalgia atleta entre otras, han sido rechazadas progresivamente por consensos teniendo como referencia al consenso de manchester en 2014 en el que se precisó que no existe una hernia, y de acuerdo al tratamiento inicial implementado con fisioterapia se planteó un nuevo término “ruptura inguinal”.

La pubalgia atlética o también conocida como osteopatía dinámica del pubis, es un síntoma doloroso que implica un desgarró a nivel muscular principalmente, en el recto abdominal, aductor largo y otros músculos centrales responsables de la fuerza y estabilidad del torso, dentro de los que se incluyen los músculos oblicuos, transversó abdominal y cuadrado lumbar. La pubalgia se caracteriza por ser un dolor crónico que afecta significativamente el rendimiento deportivo y calidad de vida del paciente,

aunque su etiología es multifactorial, la aparición de esta es el resultado de un desequilibrio entre las fuerzas que actúan sobre la sínfisis del pubis como:

- Sobrecarga funcional: tensión repetitiva en los músculos aductores, recto abdominal y oblicuos capaz de desarrollar inflamación crónica.
- Alteración biomecánica: Mala alineación postural, dismetría de miembros inferiores e incluso alteración de la marcha.
- Traumatismos frecuentes: principalmente microtraumatismos asociados a la práctica deportiva (7), (8).

A lo largo de la historia, esta condición se ha confundido con otros términos mencionados anteriormente, por lo que es importante aclarar, la poca exactitud que se ha encontrado con respecto al patrón anatómico de la lesión. Considerando que la multifactorialidad de esta patología ha contribuido al mal diagnóstico y a una denominación cambiante a medida que se descubren sus múltiples causantes, hemos clasificado las principales razones relacionadas con ella. Estas, a su vez, generan dolor inguinal, ya sea por irradiación o de manera local **Figura 1**.

Figura 1. Clasificación de los causantes de la pubalgia.



Figura 1. Etiología multifactorial del Síndrome de Dolor Inguinal. Se ilustra la clasificación de causas (óseas, neurológicas, viscerales y musculotendinosas) destacando la complejidad del diagnóstico diferencial más allá de la lesión muscular aislada.

Es de suma importancia destacar que para el año 2014 se sacaron unas series de conclusiones alcanzadas durante la 1.ª

Conferencia Mundial sobre Dolor Inguinal en Doha, Qatar, en noviembre de 2014, seguida de la Reunión de Acuerdo de Doha

sobre Terminología y Definiciones en Dolor Inguinal en Atletas.

Donde se discutió durante esta reunión de consenso, el dolor inguinal en atletas se clasificó en cuatro categorías principales:

Primera categoría: Dolor inguinal relacionado con el aductor en el que hay sensibilidad y dolor en el aductor en la prueba de abducción resistida.

Segunda categoría: Dolor inguinal relacionado con el iliopsoas. Esto es más probable si hay dolor en la flexión de cadera con resistencia y/o dolor al estirar los flexores de la cadera.

Tercera categoría: Dolor inguinal. Refiriéndose a un dolor que se localiza en la región del conducto inguinal. No será

palpable una hernia inguinal y se ponen en manifiesto síntomas de dolor que se agrava con la prueba de resistencia de los músculos abdominales o durante la maniobra de Valsalva.

Cuarta categoría: Dolor inguinal relacionado con el pubis. La sensibilidad se localiza a nivel de la sínfisis púbica y en el hueso inmediatamente adyacente.

Es importante destacar o mencionar que el término de dolor inguinal es un término muy general para la patología que según su causalidad la sintomatología e incapacidad es similar, por lo tanto una definición que se le dio la síndrome del dolor inguinal teniendo en cuenta la clínica con la que cursa la patología fue que: Cualquier síntoma clínico reportado por el paciente,

localizado en la zona inguinal-pública-aductora, que afecte la actividad deportiva y/o interfiera con las Actividades de la Vida Diaria (AVD), y que requiera atención médica(17).

Por otro lado, a raíz de la tan discutible problemática del concepto y las variantes que tiene esta patología se han realizado las conferencias en las que se discute, se analiza y se concluye tanto la etiopatogenia como el diagnóstico y tratamiento de la pubalgia, como Bisciotti GN, et al. En el consenso italiano sobre terminología, evaluación clínica y evaluación imagenológica 2016. Abordaron un énfasis en la construcción individual de tres secciones con objetivos diferentes, las cuales fueron debatidas y votadas, hasta

llegar a un acuerdo común, no obstante para la actualización de este mismo consenso publicado en el año 2023, se realizó de manera más objetiva, a partir de una encuesta Delphi en línea constituida en dos rondas donde se utilizaron 6 secciones diferentes, la primera trataba de la definición clínica y radiológica de la hernia deportiva y condiciones clínicas propias de las causantes del síndrome del dolor inguinal; las 5 secciones restantes estuvieron encaminadas a otras posibles causas de este mismo síndrome. Además, en este último consenso se escogieron más de 50 profesionales expertos en distintas áreas relacionadas con la patología y con 10 años o más de experiencias tales como: Ortopedistas, médicos deportivos, fisioterapeutas, cirujanos generales etc.

Quienes fueron seleccionados mediante el índice de Hirsch, dando un peso de confiabilidad para los lectores de la ciencia deportiva.

En la primera sección del consenso de 2016 se abordan las dificultades relacionadas con el diagnóstico impreciso enfatizando en la implementación de criterios diagnósticos verídicos e información taxonómica que mejoraría el abordaje no sólo diagnóstico sino también terapéutico de la patología. Los expertos incluyeron en cuanto a la etiología; 11 categorías para un total de 63 patologías las cuales se destacan en el escrito. Estas fueron actualizadas para el 2023, agregando una doceava categoría denominada “causas extraarticulares” relacionando 4 patologías a esta misma:

- Lesiones del complejo aponeurótico prepúbico
- Síndrome de pinzamiento isquiofemoral
- Pinzamiento de la espina ilíaca anteroinferior
- Síndrome del atrapamiento del nervio cutáneo anterior.

Culminando la primera sección del documento, los autores aprobaron una subdivisión del síndrome de dolor inguinal basada en la patogénesis:

1. Dolor inguinal de origen traumático: orientado por la historia clínica, examen físico e imágenes.
2. Dolor inguinal por sobrecarga funcional: caracterizada por un inicio

insidioso y progresivo sin necesidad de traumatismo previo.

3. Dolor inguinal crónico: Síntomas presidentes en un periodo de más de 12 meses.

Mientras que en la conferencia del consenso 2023, el panel de expertos acordó introducir una nueva categoría para la etiología del síndrome de dolor inguinal, denominada “causas extraarticulares”, y se documentó cuatro nuevas patologías como probables causas de este mismo: Complejo aponeurótico prepúbico (PPAC), pinzamiento de la espina ilíaca anteroinferior (AIIS), Síndrome de pinzamiento isquiofemoral (IFSI) y Síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo anterior ACNES.

También describieron una nueva **lesión, HALTAR** (desgarro del labrum anterosuperior de la cadera con avulsión del recto femoral) (16), incluyendo una causa de síndrome de dolor inguinal por síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo, ya que la irritación de los nervios intercostales causa dolor abdominal intenso (17). En el ACNES las ramas terminales de los nervios intercostales torácicos inferiores (T6-T12) Se atrapan en los músculos abdominales, lo que causa un dolor neuropático localizado intenso que generalmente se experimenta en las porciones ventrales del abdomen. Por lo general, los pacientes refieren una sensación punzante o de ardor superficial (18). El dolor se localiza con frecuencia en un punto predecible y suele ser más intenso

después de la actividad física y es denominada una de las causas extraarticulares asociadas a neuropatías causantes de un síndrome de dolor inguinal.

En este consenso a manera de guía se mencionan varios estudios recomendados para el diagnóstico del **Síndrome de Dolor Inguinal (GPS)** en atletas. Entre ellos se incluyen:

- **Radiografía convencional:** Útil para descartar causas óseas como fracturas por estrés o displasia de cadera.
- **Ecografía:** Permite evaluar estructuras musculares, tendinosas y ligamentosas, además de detectar hernias ocultas.
- **Resonancia Magnética (RM):** Considerada el estándar de oro para

evaluar lesiones musculares, tendinosas y óseas, así como el atrapamiento nervioso.

- **Bloqueo diagnóstico:** Se utiliza para confirmar el atrapamiento nervioso en casos de **Síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo anterior (ACNES)**.
- **Evaluación clínica especializada:** Incluye pruebas funcionales y palpación para identificar el origen del dolor.

Estos estudios ayudan a diferenciar entre las múltiples causas del síndrome de dolor inguinal y a establecer un tratamiento adecuado.

En ambas conferencias se llegaron a consensos, en el consenso de 2016 se dejó

en claro que la adopción de guías, clínicas y radiológicas, es un primer paso hacia la optimización del abordaje del síndrome de dolor inguinal. Resaltando que las guías no son limitantes para los profesionales del área, sino que orientan a un diagnóstico definitivo, basándose en pasos de diagnóstico clínico bien definidos. Además, se mencionó que el uso del cuestionario HAGOS permite cuantificar objetivamente la efectividad terapéutica. Se recomienda en gran importancia un enfoque multidisciplinario con experiencia en la evaluación clínica del síndrome de dolor inguinal. Por lo que se culminó haciendo referencia a la necesidad de otro consenso con estudios imagenológicos y clínicos más detallados. Mientras que en el consenso de 2023 se propusieron causas extraarticulares

mencionadas anteriormente y se concluyó y proporcionó que los estudios imagenológicos pueden ser usados para que profesionales clínicos tengan una visión más amplia y profunda del síndrome de dolor inguinal para una mejor toma de decisiones clínicas. También esclarecen que su consenso sea el definitivo para uso en el diagnóstico y tratamiento de esta patología tan controversial (19), (20).

3. Clasificar la pubalgia de acuerdo al sitio de inserción de músculos.

Dado que la pubalgia es un síndrome multifactorial y confuso en cuanto a su ubicación anatómica, la relación muscular existente, favorece a la comprensión de las diferentes terminologías.

-Anatomía de los músculos abdominales: inguinal o dolor inguinal **Tabla 2, Tabla 3.**
considerados en sospecha de disrupción

Tabla 2. Orígenes e inserciones de músculos abdominales involucrados en el síndrome del dolor inguinal.

Músculos del abdomen		
Músculo	Origen	Inserción
Oblicuo Interno	Cresta ilíaca, ligamento inguinal	10ª y 12ª costilla
Oblicuo Externo	5ª a 12ª costilla	Cresta ilíaca, espina ilíaca anterosuperior, tubérculo del pubis
Transverso del Abdomen	Fascia toracolumbar, cartílagos costales 7º-12º, cresta ilíaca, ligamento inguinal lateral	Apófisis xifoides, cresta púbica, línea alba
Recto Abdominal	Cresta y sínfisis del pubis	Cartílagos costales de 5ª, 6ª, 7ª costilla y apófisis xifoides
Piramidal	Cresta púbica	Línea alba

Tabla 3. Orígenes e inserciones de músculos aductores implicados en el síndrome de dolor inguinal.

Músculos aductores		
Músculo	Origen	Inserción
Aductor Largo	Cuerpo del pubis	Tercio medio de la línea áspera del fémur
Aductor Corto	Rama inferior del pubis	Mitad de la línea áspera del fémur
Aductor Mayor	Rama isquiopúbica del hueso coxal	Tubérculo del fémur (porción lateral) y línea áspera

Dolor en el Músculo Oblicuo Interno

- **Localización y Calidad:** El oblicuo interno, situado justo debajo del oblicuo externo y en dirección contraria, suele generar un dolor que se percibe en la parte media del abdomen. El dolor es intenso durante la contracción, especialmente en actividades que implican rotación o flexión lateral, y se describe como profundo y molesto.

- **Irradiación:** Gracias a su continuidad fascial con la fascia toracolumbar, el dolor puede irradiarse hacia la región inguinal y, en algunos casos, extenderse de forma medial. Esta irradiación ocurre al compartir rutas nerviosas locales con estructuras adyacentes (19,20).

Dolor en el Músculo Oblicuo Externo

- **Localización y Calidad:** El oblicuo externo se ubica en la parte lateral y superficial de la pared abdominal. La tendinopatía en este músculo causa un dolor localizado, de calidad sorda o de sensación opresiva, que se intensifica durante los movimientos de torsión y flexión lateral.

- **Irrradiación:** Debido a la distribución inervacional (nervios intercostales y toracoabdominales), el dolor puede irradiarse hacia la región lateral del tórax y la parte superior de la cadera (19,21)

Transverso del abdomen:

- Localización y Calidad:

Este músculo es el más profundo de la pared abdominal y cumple una función

estabilizadora. La tendinopatía aquí genera un dolor profundo y difuso que a menudo se describe como una molestia interna, difícil de localizar con precisión y que incrementa con esfuerzos para estabilizar el abdomen.

- **Irrradiación:** Debido a su función y anchura de inserción, el dolor puede irradiarse a lo largo de la línea media e incluso sentirse en la región inguinal, derivado de la conexión con la fascia transversalis (21).

Recto Abdominal

- **Tipo de dolor:** El recto abdominal – conocido popularmente como el “six-pack” – cuando sufre una tendinopatía, genera un dolor localizado en la región central inferior, especialmente en el área donde el músculo

se inserta en el pubis. Se describe como un dolor agudo o punzante al contraerse (por ejemplo, al hacer abdominales o en movimientos bruscos de flexión del tronco), acompañado de rigidez y, en ocasiones, inflamación local.

- **Irradiación:** La irritación del tendón del recto abdominal puede causar que el dolor se irradie hacia la región suprapúbica e incluso se extienda a la ingle, en función de la distribución nerviosa de la zona (22,23).

Dolor en el Músculo Piramidal

Localización y Calidad:

El músculo piramidal es un pequeño músculo situado en la parte inferior y anterior de la pared abdominal, cerca del área suprapúbica. En su tendinopatía se

presenta un dolor muy **localizado** en la región inferior del abdomen, con sensación opresiva y a veces punzante.

Irradiación: Debido a su proximidad a la ingle y a la red inervativa de la zona pélvica, el dolor en el músculo piramidal puede irradiarse hacia la ingle, afectando estructuras adyacentes y generando incomodidad en el área pélvica (19,23).

- Anatomía de los músculos aductores:

Aductor largo:

Tipo de Dolor:

El dolor se describe como sordo, localizado y agravado por la contracción de la musculatura aductora. Es frecuente que se presente una molestia en el borde superior

de la ingle, especialmente durante actividades deportivas o esfuerzos que impliquen aducción forzada.

- **Irrradiación:** La irradiación puede extenderse desde el punto de inserción hacia la parte media de la cara interna del muslo, siguiendo la distribución de los nervios intercostales y el nervio obturador (24,19).

Aductor corto:

- **Tipo de Dolor:** La tendinopatía en este músculo se manifiesta con un dolor profundo y concentrado en la región central o superior de la ingle. Se experimenta dolor al intentar juntar las piernas o al realizar movimientos de rotación interna.

- **Irrradiación:** El dolor puede irradiarse hacia la parte media del muslo, manteniéndose generalmente en el plano medial. Debido a su posición profunda, en algunos casos el dolor se puede percibir también de forma difusa a lo largo del compartimento medial (24).

Aductor mayor: Se origina en la rama isquiopúbica del hueso coxal y se inserta en la porción lateral del tubérculo del fémur y línea áspera. (3)

- **Tipo de Dolor:** La tendinopatía del abductor mayor produce un dolor crónico y profundo, que puede sentirse como una molestia intensa en la región media-inferior de la ingle o en la parte posterior del muslo. La presencia de dolor al intentar la aducción

o al realizar movimientos de extensión del muslo es característica.

- Irradiación: Debido a su gran extensión, el dolor puede irradiarse a lo largo de la parte posterior del muslo, llegando en ocasiones a la rodilla medial (debido a la extensión de su porción hamstring) y al área interna de la cadera. Esta irradiación sigue la distribución de las fibras nerviosas y facilita la presentación de síntomas en regiones adyacentes (25).

-Anatomía del complejo aponeurótico prepúbico: Formado por la interconexión de los tendones del músculo aductor largo, aductor corto, grácil, pectíneo, aponeurosis de los músculos rectos abdominales, músculo piramidal y oblicuo externo. Este

complejo aponeurótico está relacionado con la patología a partir de una separación o avulsión de este mismo con respecto al hueso púbico, causada por una sobrecarga crónica en deportistas y a su vez la rigidez de la estructura por fibras elásticas limitadas. (18)

El complejo aponeurótico prepúbico (CAP) es una estructura fibrosa que se sitúa en la región anterior de la pelvis, íntimamente relacionada con el área del pubis. Se constituye por la interconexión de varios tendones y aponeurosis de músculos que se insertan en el hueso pubis, entre los cuales se destacan:

- Tendones del músculo aductor largo
- Tendones del músculo aductor corto (o adductor brevis)

- Tendón del músculo grácil
- Tendón del músculo pectíneo
- Aponeurosis de los músculos rectos abdominales
- Músculo piramidal
- Tendón del músculo oblicuo externo

Esta red fibrosa forma una especie de "cápsula" o placa aponeurótica que recubre y refuerza la región anterior del pubis, sirviendo como punto de anclaje para las fuerzas musculares y facilitando la transmisión y distribución de cargas desde los músculos de la pared abdominal y medial de la cadera hacia la pelvis

- **Separación o avulsión del CAP:** La sobrecarga crónica puede inducir

microtraumas repetitivos que culminan en una separación (o avulsión) del complejo con respecto al hueso pubis. Esta alteración interrumpe la continuidad de la estructura y provoca dolor en la región inguinal y el área púbica. La patología frecuentemente se confunde con lesiones en el tendón del aductor largo o con "athletic pubalgia" (síndrome de pubalgia deportiva) (26).

Discusión

La pubalgia representa un reto diagnóstico y terapéutico por su presentación clínica inespecífica, su anatomía compleja y nomenclatura inconsistente. A pesar de los esfuerzos por estandarizar el abordaje a nivel internacional, aún existen controversias en los términos y divergencias

en los criterios diagnósticos, esto afecta la toma de decisiones, plan de manejo y la calidad de la evidencia publicada.

En este sentido, el Manchester Consensus (Sheen et al.,2014) estableció hito al proponer el término “disrupción inguinal” (ID) como denominación preferida en lugar de “hernia del deportista” o “pubalgia atlética” señalando que en la mayoría de los casos no se evidencia una hernia anatómica verdadera. Este consenso subraya la necesidad de una evaluación clínica rigurosa con un enfoque multidisciplinario, terapéutico, en la cual se individualiza el tratamiento inicial, reservando los procedimientos quirúrgicos para casos complejos.

De manera complementaria, Mitrousias et al. (2023) revisaron la terminología empleada en la literatura actual, evidenciando que términos como “pubalgia atlética” y “lesiones de los músculos del core” continúan usándose de manera ambigua, en ocasiones incluso sin correlación anatómica clara. Estos autores proponen un enfoque diagnóstico que se basa en la anatomía funcional, en línea con los consensos de Manchester, Doha y el italiano, buscando mejorar la clínica y la práctica basada en evidencia.

Así mismo, la relevancia deportiva y clínica de este diagnóstico ha sido destacada por Castle et al. (2021), quien analizó los efectos del tratamiento quirúrgico de la pubalgia en jugadores de la NBA. A pesar de que se observó una tasa de retorno al juego del

90,9 %, también se documentó una reducción significativa en la duración de la carrera y en los indicadores de rendimiento durante el primer año del postoperatorio. Estos hallazgos reafirman la necesidad de criterios diagnósticos precisos que permitan evitar procedimientos quirúrgicos tardíos o innecesarios.

En lo referente al diagnóstico por imagen, Zoga et al. (2008) demostraron que la resonancia magnética (RMN) es una herramienta específica y sensible para la identificación de lesiones en el complejo recto abdominal- aductor largo, el cual es un hallazgo frecuente en pacientes con pubalgia. Sin embargo, también se destaca que en múltiples ocasiones las imágenes no permiten distinguir entre las lesiones aisladas y patologías coexistentes, lo que

refuerza la importancia del examen físico experto y la correlación clínico- radiológica.

Estos estudios refuerzan la hipótesis de que la pubalgia no representa una entidad única, sino un síndrome multifactorial y dinámico, su abordaje requiere criterios anatómicos estandarizados, claridad conceptual y manejos terapéuticos individualizados. La adopción de un lenguaje común, avalado por guías consensuadas, permitirá mejorar la calidad de las investigaciones y los desenlaces en los deportistas afectados.

Conclusión

La pubalgia constituye un síndrome clínico de naturaleza multifactorial, cuyo diagnóstico y tratamiento continúan siendo

complejos debido a la falta de estandarización en su definición dentro de la práctica médica y deportiva. El término ha quedado obsoleto y clasificarlo según la estructura anatómica afectada facilitaría éxito clínico. Se destaca un consenso creciente hacia clasificaciones basadas en criterios anatómicos y etiológicos específicos. En este contexto, herramientas diagnósticas como la resonancia magnética han demostrado elevada sensibilidad y especificidad para identificar patrones lesionales en estructuras clave incluyendo el recto abdominal, los aductores y la sínfisis púbica, aunque su interpretación exige complementarse siempre con una evaluación física exhaustiva y holística ya que ayuda a realizar un diagnóstico diferencial e individualizar el tratamiento.

Esto permitiría reservar las intervenciones quirúrgicas únicamente para los casos refractarios. Esta estrategia favorece la reducción de procedimientos innecesarios y optimizar los desenlaces funcionales en atletas y pacientes físicamente activos.

En suma, la consolidación de criterios diagnósticos estandarizados y la profundización en la comprensión funcional de la anatomía implicada resultan esenciales para perfeccionar el abordaje clínico de la pubalgia. La integración de consensos internacionales en la práctica cotidiana se perfila como un elemento decisivo para avanzar hacia una medicina deportiva más precisa, segura y sólidamente fundamentada en la evidencia científica. La constancia actual sugiere abandonar el término genérico 'pubalgia' en

favor de la clasificación basada en la entidad anatómica afectada. Esto permite tratamientos más específicos y efectivos.

REFERENCIAS

1. Revistasanitariadeinvestigacion.com. [citado el 17 de abril de 2025]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/la-pubalgia-articulo-monografico/?form=MG0AV3>
2. International Society of Arthroscopy, Knee Surgery, Orthopaedic Sports Medicine. Anatomía y terminología del dolor inguinal: conceptos actuales. Traumato Site - Información, Actualización y Educación en Traumatología. Traumato Site; 2024 [citado el 17 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.traumato.site/es/anatomia-y-terminologia-del-dolor-inguinal-conceptos-actuales>
3. Mitrousias V, Chytas D, Banios K, Fyllos A, Raoulis V, Chalatsis G, et al. Anatomy and terminology of groin pain: Current concepts. J ISAKOS. 2023;8(5):381–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jisako.2023.05.006>
4. Pubalgia del deportista u osteopatía de pubis [Internet]. Fisioterapia Talavera Martín Vasco. [citado el 17 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.martinvasco.es/patologias/cadera/pubalgia-deportista-osteopatia-pubis/>
5. Castle JP, Kessler A, Abbas MJ, Wager S, Khalil LS, Okoroha KR, et al. High return to play rate and reduced career longevity following surgical management of athletic pubalgia in National Basketball Association players. Arthrosc Sports Med Rehabil [Internet]. 2021;3(5):e1359–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.asmr.2021.07.001>
6. Sheen AJ, Stephenson BM, Lloyd DM, Robinson P, Fevre D, Paajanen H, et al. “Treatment of the sportsman’s groin”: British Hernia Society’s 2014 position statement based on the Manchester Consensus Conference. Br J Sports Med. 2014;48(14):1079–87. Disponible

en: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2013-092872>

7. Mitrousias V, Chytas D, Banios K, Fyllos A, Raoulis V, Chalatsis G, et al. Anatomy and terminology of groin pain: Current concepts. J ISAKOS [Internet]. 2023;8(5):381–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jisako.2023.05.006>

8. Revistasanitariadeinvestigacion.com. [citado el 17 de abril de 2025]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/la-pubalgia-articulo-monografico/?form=MG0AV3>

9. Zoga AC, Kavanagh EC, Omar IM, Morrison WB, Koulouris G, Lopez H, et al. Athletic pubalgia and the “sports hernia”: MR imaging findings. Radiology [Internet]. 2008;247(3):797–807. Available from: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2473070049>

10. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging, Garcia EM, Pietryga JA, Kim DH, Fowler KJ, Chang KJ, et al. ACR appropriateness criteria®

hernia. J Am Coll Radiol. 2022;19(11S):S329–40.

Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2022.09.016>

11. Phillips E, Khoury V, Wilmot A, Kelly JD 4th. Correlation between cam-type femoroacetabular impingement and radiographic osteitis pubis. Orthopedics. 2016;39(3):e417-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.3928/01477447-20160404-03>

12. Lee CH, Dellon LA. Surgical management of groin pain of neural origin1. J Am Coll Surg. 2000;191(2):137–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1072-7515\(00\)00319-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1072-7515(00)00319-7)

13. Bradshaw C, McCrory P, Bell S, Brukner P. Obturator nerve entrapment. A cause of groin pain in athletes: A cause of groin pain in athletes. Am J Sports Med [Internet]. 1997;25(3):402–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/03635465970250032>
2

14. Litiasis. Referencia: Prete FP, Pezzolla A, De Leo V, Di Palma G, Prete F. Inguino-scrotal herniation of the ureter containing stones. Hernia [Internet]. 2016;20(6):887–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10029-015-1400-7>
15. Hedelin H, Johannisson H, Welin L. Prevalence of the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome among 40-69-year-old men residing in a temperate climate. Scand J Urol. 2013;47(5):390–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/00365599.2012.756930>
16. Hosalkar HS, Pennock AT, Zaps D, Schmitz MR, Bomar JD, Bittersohl B. The Hip Antero-Superior Labral Tear with avulsion of rectus femoris (haltar) lesion: Does the slap equivalent in the hip exist? Hip Int [Internet]. 2012;22(4):391–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5301/hip.2012.9470>
17. Scheltinga MR, Roumen RM. Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES). Hernia [Internet]. 2018;22(3):507–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10029-017-1710-z>
18. Siawash M, Ten WT, Scheltinga M. diagnostic characteristics of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in childhood. eur J pediatr. 2018;177:835–9.
19. G N Bisciotti P, Belli G, Bellistri P, Bonaiuti G, Carimati GL, Canata G, et al. Vuckovic - Groin Pain Syndrome Italian Consensus Conference on terminology. 2016;2.
20. Bisciotti GN, Zini R, Aluigi M, Aprato A, Auci A, Bellinzona E, et al. Groin Pain Syndrome Italian Consensus Conference update 2023. J Sports Med Phys Fitness [Internet]. 2024;64(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.23736/s0022-4707.23.15517-4>

21. Felman A. Oblique muscle pain: Causes, treatment, and more. Medicalnewstoday.com. Medical News Today; 2024 [citado el 18 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/oblique-muscle-pain>
22. Weerakkody Y, Knipe H. Tendinopathy. En: Radiopaedia.org. Radiopaedia.org; 2019.
23. Shian B, Larson ST. Abdominal wall pain: Clinical evaluation, differential diagnosis, and treatment. Am Fam Physician [Internet]. 2018 [citado el 18 de mayo de 2025];98(7):429–36. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/1001/p429.html>
24. Rectus abdominus tendinopathy. Physio.co.uk. [citado el 18 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.physio.co.uk/what-we-treat/musculoskeletal/conditions/abdominals/rectus-abdominus-tendinopathy.php>
25. Valent A, Frizziero A, Bressan S, Zanella E, Giannotti E, Masiero S. Insertional tendinopathy of the adductors and rectus abdominis in athletes: a review. Muscles Ligaments Tendons J [Internet]. 2012 [citado el 18 de mayo de 2025];2(2):142–8. Disponible en: <https://www.mltj.online/wp-content/uploads/2019/01/Insertional-tendinopathy-of-the-adductors-and-rectus-abdominis-in-athletes-a-review.pdf>
26. Physio-pedia.com. [citado el 18 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.physio-pedia.com/Adductor_Tendinopathy
27. Gasnick K. Adductor Tendinopathy: Overview and More [Internet]. Verywell Health. 2022 [citado el 18 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.verywellhealth.com/adductor-tendinopathy-5224468>
28. Bisciotti A, Bisciotti GN, Eirale C, Bisciotti A, Auci A, Bona S, et al. Prepubic aponeurotic complex injuries: a structured narrative review. J Sports Med Phys Fitness. 2022;62(9):1219–27.

Disponible en:

<https://www.minervamedica.it/en/journals/sports-med-physical-fitness/article.php?cod=R40Y2022N09A1219>

TECNOLOGÍAS EMERGENTES PARA LA PREVENCIÓN DE CARIES DENTALES: UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

Guerrero Bermúdez, Beatriz María ¹ , Bermúdez Camps, Isis Beatriz ² ,
Carillo Crespo, Wendoly Venecia ³ , Lucas-Rincón, Salvador Eduardo ¹ ,
Navarrete-Hernández, José ¹ , Delgado-Pérez, Víctor Jesús ¹ ,
Jiménez-Gayosso, Sandra ¹ , Medina-Solís, Carlo E. ¹ 

1. Área Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.
2. Área Académica de Farmacia del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.
3. Unidad de Medicina Familiar N° 32. Jefatura de Educación e Investigación en Salud. Instituto Mexicano del Seguro Social. Pachuca, México.

EMAIL: cemedinas@yahoo.com

CORRESPONDENCIA: Dr. Carlo Eduardo Medina-Solís. Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM)

RESUMEN

Introducción: La caries dental es una enfermedad altamente prevalente que requiere enfoques preventivos innovadores. Diversas tecnologías emergentes buscan mejorar su detección temprana y manejo mínimamente invasivo, aunque su implementación enfrenta desafíos. **Objetivo:** Analizar las ventajas y desventajas de las tecnologías emergentes para la prevención de caries dentales. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA. La búsqueda en Science Direct, PubMed, LILACS, Wiley y Springer (enero-julio 2025) incluyó artículos en inglés y español (2020-2025). La calidad metodológica se evaluó con herramientas JBI. **Resultados:** De 5447 registros iniciales, se incluyeron 13 estudios. Las tecnologías se clasificaron en: ómicas, inteligencia artificial (IA), tecnologías ópticas y láser, materiales bioactivos (hidroxiapatita, CPP-ACP, fluoruro diamino de plata) y estrategias biológicas (probióticos, vacunas). La IA y las tecnologías ópticas mejoraron la precisión diagnóstica. Los materiales bioactivos y el fluoruro diamino de plata mostraron eficacia en remineralización y detención de caries, aunque con limitaciones estéticas y necesidad de mayor evidencia clínica. Predominaron los estudios preclínicos y las revisiones. **Conclusión:** Las tecnologías emergentes ofrecen herramientas prometedoras para la prevención personalizada de caries, mejorando el diagnóstico temprano y el manejo mínimamente invasivo. Sin embargo, se requiere mayor evidencia de ensayos clínicos controlados, estandarización metodológica y evaluaciones de costo-efectividad para consolidar su adopción generalizada en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: caries dental; tecnologías emergentes; prevención; inteligencia artificial; materiales bioactivos.

EMERGING TECHNOLOGIES FOR THE PREVENTION OF DENTAL CARIES: A NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT

Introduction: Dental caries is a highly prevalent disease that requires innovative preventive approaches. Various emerging technologies aim to improve its early detection and minimally invasive management, although their implementation faces challenges. **Objective:** To analyze the advantages and disadvantages of emerging technologies for the prevention of dental caries. **Methodology:** A systematic review was conducted following PRISMA guidelines. The search in Science Direct, PubMed, LILACS, Wiley, and Springer (January–July 2025) included articles in English and Spanish (2020–2025). Methodological quality was assessed using JBI tools. Results: From 5,447 initial records, 13 studies were included. The technologies were classified into: omics, artificial intelligence (AI), optical and laser technologies, bioactive materials (hydroxyapatite, CPP-ACP, silver diamine fluoride), and biological strategies (probiotics, vaccines). AI and optical technologies improved diagnostic accuracy. Bioactive materials and silver diamine fluoride showed efficacy in remineralization and caries arrest, although with aesthetic limitations and the need for further clinical evidence. Preclinical studies and reviews predominated. **Conclusion:** Emerging technologies offer promising tools

for personalized caries prevention, improving early diagnosis and minimally invasive management. However, further evidence from controlled clinical trials, methodological standardization, and cost-effectiveness evaluations is required to consolidate their widespread adoption in clinical practice.

KEYWORDS: dental caries; emerging technologies; prevention; artificial intelligence; bioactive materials.

INTRODUCCIÓN

La caries dental es una enfermedad prevalente, que afecta a más de un tercio de la población mundial, con una prevalencia superior al 40%.¹ En México, el 90% de la población mexicana padece de enfermedades bucales, siendo las caries dentales y la enfermedad periodontal, los padecimientos más comunes, lo que representa un reto para la salud pública y un desafío en términos de prevención y tratamiento.² Esta enfermedad resulta de una interacción multifactorial, donde la

dieta, la higiene bucodental, la composición microbiológica de la boca y los factores socioeconómicos juegan un papel fundamental en su desarrollo.³ El manejo clínico ha ido evolucionando hacia la mínima intervención, que enfatiza su detección temprana, la evaluación del riesgo, la remineralización del tejido duro dental y el manejo preventivo óptimo.⁴

En la actualidad, la disminución de esta enfermedad no ha sido satisfactoria, ya que su tratamiento ha reducido solo el 4 % de

los casos de caries en las últimas décadas.⁵

Las tecnologías emergentes y avanzadas que existen actualmente, han revolucionado la odontología. Estas innovaciones ofrecen una precisión sin precedentes, permitiendo a los odontólogos identificar caries en sus etapas más tempranas, incluso antes de que sean visibles en radiografías convencionales y tratarlas con fluoruros, selladores de foseas y fisuras innovadores, materiales y nanotecnología.

Estas tecnologías prometen mejorar la eficacia de las intervenciones preventivas, favorecer la detección temprana de lesiones incipientes y promover un enfoque más individualizado y basado en el riesgo. No obstante, la implementación de estas

tecnologías emergentes plantea desafíos relevantes, como los costos asociados, la necesidad de evidencia clínica robusta, consideraciones éticas, limitaciones en su aplicabilidad a gran escala y posibles barreras para su adopción en sistemas de salud con recursos limitados. Por ello, resulta fundamental realizar un análisis crítico que permita valorar de manera equilibrada tanto sus beneficios potenciales como sus limitaciones.

En este contexto, el presente artículo tuvo como objetivo analizar las ventajas y desventajas de las diferentes tecnologías emergentes para la prevención de caries dentales, a través de una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA con el fin de aportar una visión integral que

facilite la toma de decisiones informadas en la práctica clínica, la investigación y el diseño de políticas de salud bucal orientadas a la prevención.

MÉTODOS

Diseño de la revisión y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de artículos publicados según los criterios de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)⁶ y la estrategia PICO (Población, Intervención, Comparación, Resultado).⁷

La búsqueda se realizó en el período de enero a julio del 2025 en bases de datos como Science Direct, PubMed, LILACS, Wiley y Springer. Se eligieron estas bases de datos porque incluyen un gran número de

artículos en el ámbito de las ciencias de la salud.

Las palabras claves utilizadas para la búsqueda se muestran en el cuadro 1. Los filtros aplicados durante las búsquedas incluyeron artículos publicados en inglés y español.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Artículos de investigación, revisión sistemática y metanálisis publicados en inglés y español con texto completo entre enero del 2020 y julio de 2025.
- Artículos publicados en revistas revisadas por pares.

- Estudios que describen tecnologías emergentes para la prevención de caries.

Criterios de exclusión:

- Cartas al director, libros, editorial.
- Artículos que no incluyan pacientes en tratamiento o la

participación de profesionales sanitarios.

- Artículos con tecnologías emergentes utilizadas en otras áreas distintas a la odontología.
- Artículos duplicados

Cuadro 1. Palabras claves utilizadas en la búsqueda

Categoría	Términos buscados
S	Inglés: " dental caries " OR " emerging technologies " OR " caries prevention" Español: "caries dentales" O "tecnologías emergentes" O "prevención de caries"
O	Inglés: "most used emerging technologies in caries prevention" OR "advantages and

	disadvantages of emerging technologies in the prevention of dental caries” OR “most effective emerging technologies for caries prevention” OR “clinical research in caries prevention” Español: “tecnologías emergentes más usadas en la prevención de caries” O “ventajas y desventajas de las tecnologías emergentes en la prevención de caries dentales” O “tecnologías emergentes más efectivas para la prevención de caries” O “investigaciones clínicas en la prevención de caries”
P	Inglés: “pediatric and adult patients “OR “pediatric or adult patients with dental caries.” Español: “pacientes pediátricos y adultos” O pacientes pediátricos o adultos con caries dentales”

(S)= fenómeno que se desea estudiar

(O)= Propósito del estudio o fenómeno

(P)=población objeto y su contexto

Selección de artículos

Después de realizada la revisión bibliográfica en las bases de datos seleccionadas, dos investigadores llevaron a cabo de forma independiente el proceso de selección de artículos por títulos y resúmenes. Luego se consultó al tercer autor y se llegó al consenso. Los duplicados fueron detectados y eliminados después de la búsqueda inicial. Posteriormente, se seleccionaron los resúmenes, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión y la pregunta de investigación mediante la estrategia PICO (P de problema o paciente, I de intervención a analizar, C de comparación y O de outcomes o resultados).

Tras la selección de los resúmenes, se seleccionaron los textos completos de los artículos seleccionados.

Extracción de datos

Los datos de los artículos elegidos fueron extraídos por dos revisores mediante un formato estandarizado basado en la declaración PRISMA, que recogió la siguiente información: autor, fecha de publicación, país o estado donde se realizó la investigación, objetivo, metodología, resultados y conclusiones.

Análisis crítico de la información seleccionada y su calidad metodológica

Se realizó el análisis de la información seleccionada y su calidad metodológica, así como el riesgo de sesgo en el diseño,

realización y análisis de cada uno de los artículos seleccionados. El análisis fue realizado de forma rigurosa por dos evaluadores críticos utilizando la Herramienta de Valoración Crítica (Critical Appraisal Tool: CAT) del JBI (Joanna Briggs Institute).⁸

Se incluyeron todos los artículos con una puntuación positiva en el 80% de los ítems. incluidos. Para la síntesis y análisis de datos se importaron todos los artículos de Mendeley y se exportaron al software Rayyan para realizar el análisis descriptivo preliminar.

Comparación de las ventajas y desventajas de las diferentes tecnologías emergentes para la prevención de caries dentales.

A partir del análisis descriptivo preliminar de cada uno de los artículos seleccionados, se identificaron las ventajas y desventajas de las diferentes tecnologías emergentes para la prevención de caries dentales, resumiendo las mismas, de acuerdo con los resultados principales referidos en los artículos seleccionados y las conclusiones de los autores de los mismos.

RESULTADOS

Diseño de la revisión y estrategia de búsqueda

El diseño de la revisión y estrategia de búsqueda permitió identificar un total de 5447 registros. Con el apoyo del software

Mendeley, se eliminaron 2648 registros duplicados, quedando un total de 2799 artículos, que fueron introducidos en Rayyan para su revisión por título y resumen, siendo eliminados, 1154 por no ser artículos de investigación, revisión sistemática y metaanálisis, 688 por no incluir pacientes en tratamiento o la participación de profesionales sanitarios y 865 por ser artículos con tecnologías emergentes utilizadas en otras áreas distintas a la odontología, quedando 92

artículos que fueron revisados en texto completo (Figura 1).

Análisis crítico de la información seleccionada y su calidad metodológica

Tras leer los 92 artículos que fueron revisados en texto completo, se excluyeron 79, porque no obtuvieron una puntuación positiva en más del 80% de las preguntas del instrumento *JBI- Critical Appraisal Checklist*, quedando 13 artículos finales, con los cuales se procedió a la construcción de la tabla resumen (Cuadro 2).

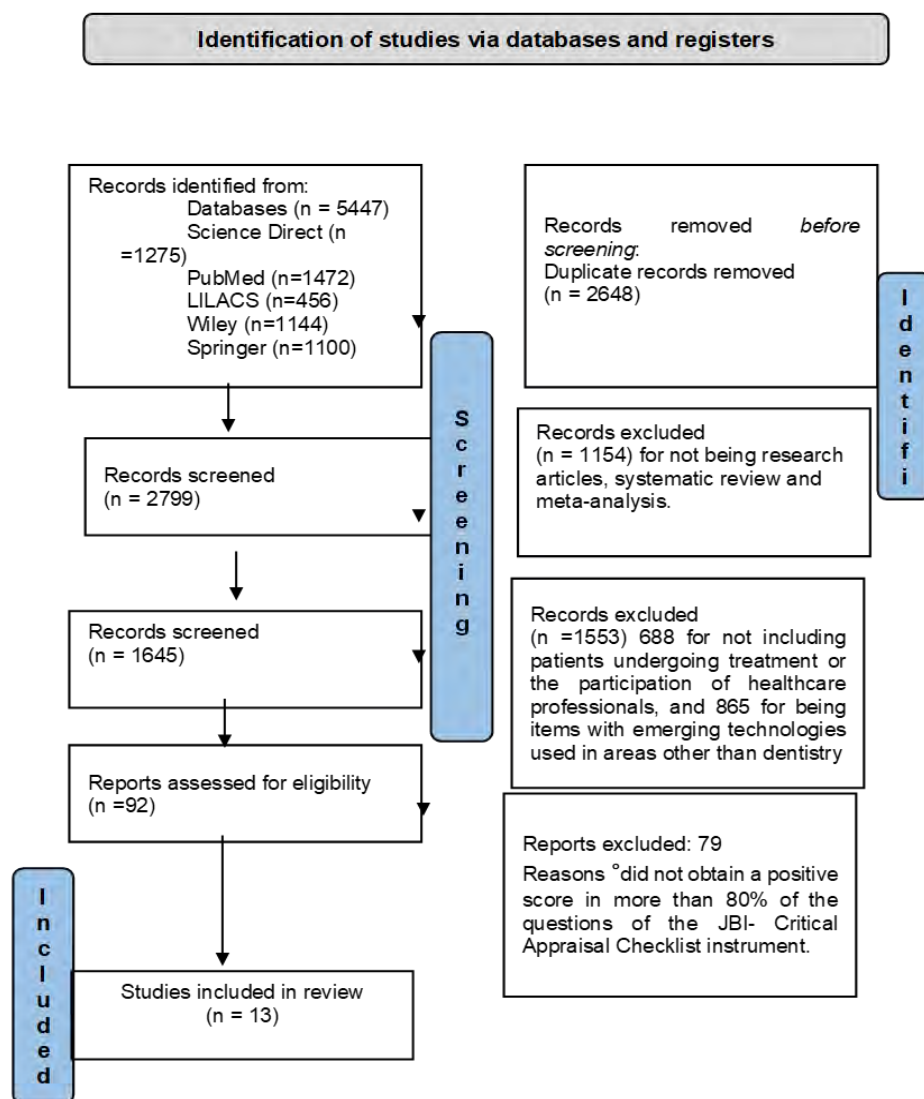


Figura 1: Diagrama de flujo para revisión sistemática basada en PRISMA

Source: Adapted from the systematic review of the PRISMA 2020 flowchart.⁹ (Page MJ, et al. BMJ 2021;372: n71. doi: 10.1136/bmj.n7)

Comparación de las ventajas y desventajas

de las diferentes tecnologías

El análisis de la literatura permitió

identificar 13 estudios relevantes

publicados entre 2021 y 2025, realizados en distintos contextos geográficos (Asia, América y Medio Oriente), que abordaron el uso de tecnologías emergentes para la prevención, diagnóstico y manejo de la caries dental. Los resultados se organizaron considerando el tipo de tecnología evaluada, la metodología empleada, los principales hallazgos reportados y las conclusiones de los autores (Cuadro 2),

De los estudios analizados, predominaron 7 revisiones de la literatura y revisiones sistemáticas, seguidos de 3 estudios experimentales *in vitro* y *ex vivo*, 1 ensayo clínico aleatorizados y 1 estudio experimental en modelos animales. Esta distribución evidencia que gran parte de las tecnologías emergentes en cariología aún se encuentran en fases de evaluación

preclínica o de síntesis de evidencia, con menor número de estudios clínicos controlados.

Las tecnologías identificadas se agruparon en cinco grandes categorías: tecnologías ómicas, inteligencia artificial y herramientas digitales, tecnologías ópticas y láser, materiales bioactivos y agentes remineralizantes y estrategias biológicas y biotecnológicas.

Tecnologías ómicas aplicadas a la investigación de la caries dental:

El estudio de Zhang et al.⁴ reportó la inclusión de 922 publicaciones relacionadas con tecnologías ómicas en cariología. Los resultados mostraron un crecimiento sostenido en la aplicación de estas

tecnologías, con predominio de la metagenómica, que representó el 73 % de los estudios, seguida por la metabolómica (12 %), proteómica (11 %) y transcriptómica (8 %).

El análisis bibliométrico evidenció una mayor producción científica en países desarrollados y una creciente colaboración interdisciplinaria, lo que permitió identificar biomarcadores, perfiles microbianos asociados al riesgo de caries y rutas metabólicas involucradas en los procesos de desmineralización y remineralización.

Inteligencia artificial en el diagnóstico de la caries dental:

Dos estudios evaluaron el uso de inteligencia artificial (IA) en el diagnóstico

de caries. Menéndez et al.¹⁰ destacaron que los modelos de *deep learning* y redes neuronales convolucionales mostraron mayor precisión, sensibilidad y especificidad en la detección de caries que los métodos tradicionales basados únicamente en examen visual o radiográfico.

Al respecto, Alqutaibi y Al-Zaghruri¹¹ reportaron que los modelos de IA aplicados a radiografías *bitewing* digitales alcanzaron alta sensibilidad diagnóstica, aunque la especificidad fue variable, lo que implica la presencia de falsos positivos. Ambos estudios coincidieron en que la IA funciona como una herramienta auxiliar, sin sustituir la evaluación clínica profesional.

Tecnologías ópticas y láser para diagnóstico y prevención

En el ámbito diagnóstico, Salama et al. (2022)¹² evaluaron una cámara de fluorescencia de alta definición, encontrando mayor sensibilidad para la detección de caries oclusales iniciales frente al examen visual convencional. En lesiones de dentina, la sensibilidad alcanzó valores entre 95 y 100 %, con áreas bajo la curva (AUC) de hasta 0.888, lo que demostró alta capacidad diagnóstica.

Por su parte, Laverde (2023)¹³ analizó la laserfluorescencia cualitativa para determinar el límite cavitario. Los resultados mostraron que las escalas de color propuestas por el fabricante no fueron las más precisas y que el uso de la escala CIE Lab permitió diferenciar de manera más

objetiva entre dentina recuperable y no recuperable, especialmente con longitudes de onda de 405 nm.

En prevención, Alshamrani (2023)¹⁴ evidenció que la combinación de láser de diodo y flúor tópico produjo el mayor incremento en la microdureza del esmalte en dientes primarios, superando a los tratamientos individuales.

Materiales bioactivos y agentes remineralizantes

Limeback et al. (2021)¹⁵ reportaron que los productos con hidroxiapatita biomimética ofrecieron aproximadamente 17 % de protección contra la caries, sin diferencias significativas frente a productos con flúor en algunos contextos.

Richa et al. (2025)¹⁶ señalaron que los materiales bioactivos remineralizantes, como CPP-ACP e hidroxiapatita, junto con nuevos sistemas de liberación prolongada de flúor, mejoran la eficacia preventiva y reducen la necesidad de tratamientos restauradores.

Adicionalmente, un estudio experimental en China¹⁷ evaluó un hidrogel multifuncional cargado con nanoláminas de fósforo negro, el cual mostró fuerte adhesión, actividad antimicrobiana y efecto preventivo frente a la caries en modelos animales, superando al barniz de flúor.

Dos estudios evaluaron el fluoruro diamino de plata (SDF) Phonghanyudh et al.¹⁸ reportaron tasas de detención de caries del

59.1 % con SDF y 58.8 % con barniz de flúor, sin diferencias estadísticamente significativas. Sotillo et al.¹⁹ confirmaron altas tasas de inactivación de caries cavitadas en dientes primarios, con reducción significativa de actividad bacteriana, siendo la pigmentación oscura el principal efecto secundario.

Estrategias biológicas y biotecnológicas

Los probióticos²⁰ mostraron capacidad para inhibir microorganismos cariogénicos mediante cinco mecanismos principales, incluyendo competencia por adhesión, producción de sustancias antimicrobianas y modulación del pH. Sin embargo, los

resultados fueron variables según cepa, dosis y tiempo de administración.

En cuanto a vacunas experimentales contra la caries²¹, los resultados indicaron eficacia en modelos animales y aumento de anticuerpos salivales en humanos, aunque sin evidencia clínica concluyente de reducción sostenida de caries.

El análisis integral de los resultados muestra que las tecnologías emergentes en cariología han permitido avanzar hacia un enfoque preventivo, mínimamente invasivo y personalizado, con mejoras en el diagnóstico temprano, el control del microbioma oral y la remineralización del esmalte. No obstante, la mayoría de las tecnologías aún requieren validación clínica a largo plazo, antes de su adopción

generalizada para la prevención de caries dentales.

El análisis comparativo de las tecnologías emergentes incluidas en los estudios revisados permitió identificar ventajas y limitaciones específicas asociadas a cada enfoque, las cuales se resumen en el cuadro 3.

En relación con las ventajas y desventajas de las tecnologías emergentes analizadas, las tecnologías ómicas se destacaron por su capacidad para analizar de manera integral sistemas biológicos complejos, permitiendo la identificación de biomarcadores tempranos de riesgo de caries y una mejor comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en la

enfermedad.⁴ Sin embargo, su aplicación clínica inmediata se ve limitada por el alto costo, la complejidad en el manejo e interpretación de grandes volúmenes de datos y la falta de estandarización metodológica entre estudios.

En cuanto a la inteligencia artificial (IA), los estudios reportaron ventajas relevantes en la mejora de la precisión diagnóstica y predictiva, así como en la evaluación del riesgo de caries mediante la integración de múltiples variables clínicas y sociodemográficas. La IA se posiciona como una herramienta de apoyo a la decisión clínica y de utilidad en programas de salud comunitaria.¹⁰ No obstante, su adopción puede verse restringida por la infraestructura digital requerida, la

necesidad de capacitación especializada y la insuficiente validación clínica a largo plazo.

Las tecnologías ópticas, como la cámara de fluorescencia de alta definición (VistaProof IX HD SMART) y la laserfluorescencia cualitativa¹² mostraron ventajas en el diagnóstico temprano, no invasivo y objetivo de lesiones cariosas, así como en la delimitación del límite cavitario. Entre sus limitaciones se identificaron el costo elevado del equipo, la dependencia de la calibración y experiencia del operador, la posible interferencia por placa o humedad y una sensibilidad moderada en algunos escenarios.

Respecto a los materiales bioactivos remineralizantes, como CPP-ACP e hidroxiapatita biomimética, se observó su

capacidad para promover la reparación del esmalte sin necesidad de intervención operatoria, contribuyendo a la remineralización y reducción de la adhesión bacteriana. Sin embargo, la evidencia clínica aún es limitada y heterogénea, con pocos ensayos clínicos aleatorizados y periodos de seguimiento cortos.

La hidroxiapatita biomimética¹⁶ mostró ser una alternativa biocompatible y segura, especialmente relevante en población pediátrica, con capacidad para reducir el riesgo de caries incluso sin flúor. A pesar de ello, la escasez de ensayos clínicos comparables y la heterogeneidad metodológica limitan la generalización de sus resultados.

El fluoruro diamino de plata (SDF) al 38%¹⁸ presentó ventajas importantes como su eficacia en la detención de caries del esmalte en dientes primarios, facilidad de aplicación, bajo costo y utilidad en contextos comunitarios o en pacientes no colaboradores. Entre sus desventajas se identificaron la pigmentación oscura permanente de la lesión tratada, la necesidad de seguimiento y el hecho de que no restaura la forma ni función del diente.

Las vacunas experimentales contra la caries dental y los probióticos,²¹ representan enfoques biotecnológicos innovadores orientados a la modulación del microbioma oral y la prevención primaria. Aunque presentan un potencial preventivo significativo, los estudios señalaron una falta de evidencia clínica sólida en

humanos, además de limitaciones relacionadas con la estandarización, duración del efecto y consideraciones éticas y regulatorias.

Finalmente, la combinación de flúor tópico con láser de diodo¹⁸ mostró un incremento significativo en la resistencia del esmalte frente a la desmineralización, evidenciando un efecto sinérgico. No obstante, los resultados provienen de estudios in vitro, lo que limita su extrapolación directa a la práctica clínica y resalta la necesidad de estudios clínicos controlados.

En conjunto, los resultados evidencian que las tecnologías emergentes ofrecen beneficios relevantes en el enfoque preventivo y mínimamente invasivo de la

caries dental, aunque su implementación clínica generalizada aún se encuentra condicionada por limitaciones metodológicas, económicas y de validación clínica

DISCUSIÓN

Los resultados de la presente revisión evidencian que las tecnologías emergentes en cariología han experimentado un crecimiento sostenido en los últimos años, orientándose hacia un enfoque preventivo, mínimamente invasivo y personalizado, en concordancia con las tendencias actuales de la odontología moderna. No obstante, la distribución metodológica de los estudios incluidos —predominantemente revisiones de la literatura y estudios preclínicos— confirma que muchas de estas tecnologías

aún se encuentran en etapas tempranas de validación clínica, lo que limita su adopción generalizada.

Las tecnologías ómicas, incluyendo la genómica, proteómica y metabolómica, se consolidan como herramientas capaces de ofrecer una comprensión más holística del proceso cariogénico. El análisis bibliométrico reportado por Zhang et al.⁴ coincide con otros estudios recientes que destacan el papel central de la metagenómica y metabolómica en la identificación de perfiles microbianos y biomarcadores asociados al riesgo de caries. Estas aproximaciones han permitido comprender la caries como una disbiosis del ecosistema oral, más que como una

infección causada por un solo microorganismo.²²

Sin embargo, pese a su alto valor investigativo, la aplicabilidad clínica inmediata de las tecnologías ómicas continúa siendo limitada debido a su alto costo, complejidad analítica y ausencia de protocolos estandarizados, como también señalan Poulsen et al.²³

Los hallazgos relacionados con inteligencia artificial (IA) concuerdan con revisiones recientes que reportan mejoras significativas en la precisión diagnóstica de caries, particularmente en lesiones incipientes detectadas mediante radiografías *bitewing* y fotografías intraorales.²⁴

Esto es consistente con resultados de revisiones sistemáticas recientes, que reportan sensibilidad y especificidad elevadas y un área bajo la curva diagnóstica robusta, con puntajes de precisión diagnóstica superiores al 90 % en algunos análisis combinados.²⁵

Sin embargo, la variabilidad en la especificidad observada por Alqutaibi y Al-Zaghruri¹¹ refleja una limitación ampliamente documentada: la dependencia de la calidad y heterogeneidad de los conjuntos de datos, lo que puede generar falsos positivos y sesgos algorítmicos. En este sentido, la literatura coincide en que la IA debe considerarse una herramienta complementaria y no sustitutiva del juicio clínico.²⁶

Las tecnologías ópticas, como cámaras de fluorescencia de alta definición y sistemas de laserfluorescencia, demostraron alta capacidad diagnóstica, especialmente para la detección temprana de lesiones cariosas subclínicas, especialmente en esmalte y dentina temprana, lo cual concuerda con estudios previos que resaltan su utilidad para el diagnóstico temprano y no invasivo.²⁷

No obstante, la variabilidad en los resultados y la dependencia del operador, descritas por Laverde,¹³ han sido también reportadas por Tranaeus et al.²⁸ quienes señalan la necesidad de protocolos de calibración estrictos para mejorar la reproducibilidad clínica.

En el ámbito preventivo, la combinación de láser de diodo y flúor tópico mostró un efecto sinérgico sobre la microdureza del esmalte, en concordancia con estudios *in vitro* recientes que sugieren que la irradiación láser puede potenciar la incorporación de flúor en el esmalte.²⁹ Sin embargo, la extrapolación clínica sigue siendo limitada debido a la escasez de ensayos clínicos controlados.

Los materiales bioactivos, como la hidroxiapatita biomimética y CPP-ACP, han sido destacados como promotores de la remineralización del esmalte y reducción de la actividad bacteriana, lo cual respalda los hallazgos de esta revisión y los posiciona como alternativas prometedoras al flúor, particularmente en poblaciones pediátricas o con riesgo de fluorosis.³⁰⁻³¹

No obstante, revisiones sistemáticas recientes destacan que la evidencia clínica sigue siendo heterogénea, con diferencias en formulaciones, protocolos y desenlaces evaluados.³²

El estudio experimental desarrollado en China por Ran et al.¹⁷ representa un avance significativo al integrar adhesión húmeda, actividad antimicrobiana y remineralización *in situ* en un solo biomaterial. Estos resultados superan las limitaciones de los agentes remineralizantes convencionales y se alinean con el desarrollo de materiales inteligentes multifuncionales. A pesar de ello, la literatura coincide en que la ausencia de estudios clínicos en humanos y

la necesidad de activación externa limitan su aplicación inmediata.³³

El fluoruro diamino de plata se ha consolidado como uno de los tratamientos más eficaces para detener la progresión de lesiones cariosas en dientes primarios, con tasas de arresto superiores a 60 % en numerosos estudios. Esta eficacia ha sido descrita también en metaanálisis previos, con tasas de arresto incluso mayores en periodos de seguimiento clínico.³⁴

A pesar de su efectividad, los efectos estéticos (pigmentación oscura) y la necesidad de seguimiento continuo, siguen siendo sus principales barreras, lo que coincide con las limitaciones señaladas por Al-Angari y Alayad.³⁵

Los probióticos y las vacunas experimentales contra la caries reflejan un cambio conceptual hacia la modulación del microbioma oral. Los mecanismos descritos por Pablo et al.²⁰ coinciden con revisiones recientes que destacan la competencia bacteriana y la modulación del pH como estrategias prometedoras. Sin embargo, la evidencia clínica sigue siendo inconsistente, con alta variabilidad entre cepas, dosis y duración del tratamiento.³⁶

En conjunto, los resultados del presente análisis confirman que las tecnologías emergentes en cariología ofrecen beneficios relevantes en diagnóstico temprano, control microbiológico y remineralización, favoreciendo un enfoque preventivo y mínimamente invasivo. Sin embargo, la

literatura actual coincide en que su implementación clínica generalizada requiere ensayos clínicos controlados, estandarización metodológica, evaluación costo-efectividad y seguimiento a largo plazo, antes de ser incorporadas de forma rutinaria en la práctica odontológica.

La presente revisión sistemática estuvo limitada por la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos, con predominio de revisiones narrativas y estudios preclínicos, lo que restringe la generalización de los hallazgos y la realización de comparaciones cuantitativas robustas. La escasez de ensayos clínicos controlados y estudios longitudinales limita la evaluación de la eficacia clínica, seguridad a largo plazo y costo-efectividad de varias

tecnologías emergentes. Asimismo, la variabilidad en protocolos, formulaciones y desenlaces, junto con el rápido avance tecnológico y el uso de muestras pequeñas, puede introducir sesgos y dificultar la estandarización de resultados. Finalmente, la restricción a determinadas bases de datos e idiomas pudo haber excluido literatura relevante no indexada.

CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática, desarrollada conforme a las directrices PRISMA, evidencia que las tecnologías emergentes en cariólogía han evolucionado hacia enfoques preventivos, mínimamente invasivos y personalizados, con aportes relevantes en el diagnóstico temprano, la remineralización y el control microbiológico

de la caries dental. Tecnologías como la inteligencia artificial, las herramientas ópticas, los materiales bioactivos, el fluoruro diamino de plata y las estrategias basadas en la modulación del microbioma oral muestran resultados prometedores.

La comparación de las ventajas y desventajas de las distintas tecnologías emergentes permitió identificar beneficios claros, como la mejora en la precisión diagnóstica mediante inteligencia artificial y tecnologías ópticas, el potencial preventivo de los materiales bioactivos y del fluoruro diamino de plata, y el enfoque innovador de las estrategias basadas en la modulación del microbioma oral. No obstante, también se identificaron limitaciones relevantes, entre ellas la heterogeneidad metodológica, la variabilidad en protocolos y desenlaces, los

efectos adversos estéticos en algunos tratamientos y la escasez de ensayos clínicos controlados.

En conjunto, los hallazgos de esta revisión sistemática confirman que, si bien las tecnologías emergentes representan herramientas prometedoras para la prevención de caries dentales, la consolidación de estas tecnologías en la práctica odontológica requiere mayor robustez metodológica y evidencia clínica de largo plazo.

Implicaciones clínicas

Desde una perspectiva clínica, los hallazgos de esta revisión sugieren que las tecnologías emergentes pueden incorporarse como herramientas

complementarias a las estrategias convencionales de prevención y diagnóstico de caries, especialmente en contextos de detección temprana y manejo mínimamente invasivo. La inteligencia artificial y las tecnologías ópticas pueden apoyar la toma de decisiones clínicas, mientras que materiales bioactivos y el fluoruro diamino de plata ofrecen alternativas eficaces para poblaciones pediátricas y de alto riesgo.

Sin embargo, su uso clínico debe realizarse de manera cautelosa, considerando las limitaciones actuales de la evidencia, los posibles efectos adversos (como alteraciones estéticas) y la necesidad de seguimiento clínico continuo. El juicio clínico del profesional sigue siendo un

elemento central en la aplicación de estas tecnologías.

REFERENCIAS

1. Revistasanitariadeinvestigacion.com. [citado el 17 de abril de 2025]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/la-pubalgia-articulo-monografico/?form=MG0AV3>
2. International Society of Arthroscopy, Knee Surgery, Orthopaedic Sports Medicine. Anatomía y terminología del dolor inguinal: conceptos actuales. Traumatology Site - Información, Actualización y Educación en Traumatología. Traumatology Site; 2024 [citado el 17 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.traumatology.site/es/anatomia-y-terminologia-del-dolor-inguinal-conceptos-actuales>
3. Mitrousias V, Chytas D, Banios K, Fyllos A, Raoulis V, Chalatsis G, et al. Anatomy and terminology of groin pain: Current concepts. J

ISAKOS. 2023;8(5):381–6. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jisako.2023.05.006>

en: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2013-092872>

4. Pubalgia del deportista u osteopatía de pubis [Internet]. Fisioterapia Talavera Martín Vasco. [citado el 17 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.martinvasco.es/patologias/cadera/pubalgia-deportista-osteopatia-pubis/>

7. Mitrousias V, Chytas D, Banios K, Fyllos A, Raoulis V, Chalatsis G, et al. Anatomy and terminology of groin pain: Current concepts. J ISAKOS [Internet]. 2023;8(5):381–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jisako.2023.05.006>

5. Castle JP, Kessler A, Abbas MJ, Wager S, Khalil LS, Okoroha KR, et al. High return to play rate and reduced career longevity following surgical management of athletic pubalgia in National Basketball Association players. Arthrosc Sports Med Rehabil [Internet]. 2021;3(5):e1359–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.asmr.2021.07.001>

8. Revistasanitariadeinvestigacion.com. [citado el 17 de abril de 2025]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/la-pubalgia-articulo-monografico/?form=MG0AV3>

6. Sheen AJ, Stephenson BM, Lloyd DM, Robinson P, Fevre D, Paaanen H, et al. “Treatment of the sportsman’s groin”: British Hernia Society’s 2014 position statement based on the Manchester Consensus Conference. Br J Sports Med. 2014;48(14):1079–87. Disponible

9. Zoga AC, Kavanagh EC, Omar IM, Morrison WB, Koulouris G, Lopez H, et al. Athletic pubalgia and the “sports hernia”: MR imaging findings. Radiology [Internet]. 2008;247(3):797–807. Available from: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2473070049>

10. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging, Garcia EM, Pietryga JA, Kim DH, Fowler KJ, Chang KJ, et al. ACR appropriateness criteria®

hernia. J Am Coll Radiol. 2022;19(11S):S329–40.

Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2022.09.016>

11. Phillips E, Khoury V, Wilmot A, Kelly JD 4th.

Correlation between cam-type

femoroacetabular impingement and

radiographic osteitis pubis. Orthopedics.

2016;39(3):e417-22. Available from:

[http://dx.doi.org/10.3928/01477447-20160404-](http://dx.doi.org/10.3928/01477447-20160404-03)

03

12. Lee CH, Dellon LA. Surgical management of
groin pain of neural origin¹. J Am Coll Surg.

2000;191(2):137–42. Available from:

[http://dx.doi.org/10.1016/s1072-](http://dx.doi.org/10.1016/s1072-7515(00)00319-7)

7515(00)00319-7

13. Bradshaw C, McCrory P, Bell S, Brukner P.

Obturator nerve entrapment. A cause of groin

pain in athletes: A cause of groin pain in

athletes. Am J Sports Med [Internet].

1997;25(3):402–8. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1177/03635465970250032>

2

14. Litiasis. Referencia: Prete FP, Pezzolla A, De

Leo V, Di Palma G, Prete F. Inguino-scrotal

herniation of the ureter containing stones.

Hernia [Internet]. 2016;20(6):887–90.

Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1007/s10029-015-1400-7>

15. Hedelin H, Johannisson H, Welin L.

Prevalence of the chronic prostatitis/chronic

pelvic pain syndrome among 40-69-year-old

men residing in a temperate climate. Scand J

Urol. 2013;47(5):390–2. Disponible en:

[http://dx.doi.org/10.3109/00365599.2012.7569](http://dx.doi.org/10.3109/00365599.2012.756930)

30

16. Hosalkar HS, Pennock AT, Zaps D, Schmitz

MR, Bomar JD, Bittersohl B. The Hip Antero-

Superior Labral Tear with avulsion of rectus

femoris (haltar) lesion: Does the slap equivalent

in the hip exist? Hip Int [Internet].

2012;22(4):391–6. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.5301/hip.2012.9470>

17. Scheltinga MR, Roumen RM. Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES). *Hernia* [Internet]. 2018;22(3):507–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10029-017-1710-z>

18. Siawash M, Ten WT, Scheltinga M. diagnostic characteristics of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in childhood. *eur J pediatr*. 2018;177:835–9.

19. G N Bisciotti P, Belli G, Bellistri P, Bonaiuti G, Carimati GL, Canata G, et al. Vuckovic - Groin Pain Syndrome Italian Consensus Conference on terminology. 2016;2.

20. Bisciotti GN, Zini R, Aluigi M, Aprato A, Auci A, Bellinzona E, et al. Groin Pain Syndrome Italian Consensus Conference update 2023. *J Sports Med Phys Fitness* [Internet]. 2024;64(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.23736/s0022-4707.23.15517-4>

21. Felman A. Oblique muscle pain: Causes, treatment, and more. *Medicalnewstoday.com*. Medical News Today; 2024 [citado el 18 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/oblique-muscle-pain>

22. Weerakkody Y, Knipe H. Tendinopathy. En: *Radiopaedia.org*. Radiopaedia.org; 2019.

23. Shian B, Larson ST. Abdominal wall pain: Clinical evaluation, differential diagnosis, and treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2018 [citado el 18 de mayo de 2025];98(7):429–36. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/1001/p429.html>

24. Rectus abdominus tendinopathy. *Physio.co.uk*. [citado el 18 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.physio.co.uk/what-we-treat/musculoskeletal/conditions/abdominals/rectus-abdominus-tendinopathy.php>

25. Valent A, Frizziero A, Bressan S, Zanella E, Giannotti E, Masiero S. Insertional tendinopathy of the adductors and rectus abdominis in athletes: a review. *Muscles Ligaments Tendons J* [Internet]. 2012 [citado el 18 de mayo de 2025];2(2):142–8. Disponible en: <https://www.mltj.online/wp-content/uploads/2019/01/Insertional-tendinopathy-of-the-adductors-and-rectus-abdominis-in-athletes-a-review.pdf>

Disponible en:
<https://www.minervamedica.it/en/journals/sports-med-physical-fitness/article.php?cod=R40Y2022N09A1219>

26. Physio-pedia.com. [citado el 18 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.physio-pedia.com/Adductor_Tendinopathy

27. Gasnick K. Adductor Tendinopathy: Overview and More [Internet]. Verywell Health. 2022 [citado el 18 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.verywellhealth.com/adductor-tendinopathy-5224468>

28. Bisciotti A, Bisciotti GN, Eirale C, Bisciotti A, Auci A, Bona S, et al. Prepubic aponeurotic complex injuries: a structured narrative review. *J Sports Med Phys Fitness*. 2022;62(9):1219–27.

CRISPR-Cas: DE LA INMUNIDAD PROCARIOTA A LA REVOLUCIÓN DE LA EDICIÓN GENÓMICA MULTIDISCIPLINARIA

Cáceres-Durán, Miguel Ángel ¹ 

1. Centro de Citricultura “Sylvio Moreira”, Instituto Agronômico de Campinas, Cordeirópolis, São Paulo, Brasil.

EMAIL: macdur@gmail.com

CORRESPONDENCIA: Centro de Citricultura “Sylvio Moreira”, Instituto Agronômico de Campinas, Cordeirópolis, São Paulo, Brasil.

RESUMEN

El sistema CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) asociado a proteínas Cas ha evolucionado de un mecanismo de inmunidad adaptativa en procariontes a convertirse en la plataforma de edición genómica más versátil y precisa de la biotecnología moderna. Esta revisión examina la arquitectura del locus CRISPR y las fases mecánicas de adaptación, biogénesis e interferencia. Se analiza la transición desde la nucleasa Cas9 convencional hacia tecnologías de nueva generación, como el *base editing* y el *prime editing*, que permiten modificaciones quirúrgicas sin rupturas de doble cadena. Asimismo, se discute el impacto de la inteligencia artificial en la optimización de ARN guías y se detallan sus

aplicaciones críticas en la salud humana, la biotecnología industrial y el mejoramiento vegetal.

Finalmente, se abordan los desafíos actuales en eficiencia de reparación y los dilemas éticos que rodean su implementación global.

PALABRAS CLAVE: Edición genómica; CRISPR-Cas; Terapia génica; Mejora genética vegetal; Biotecnología industrial.

CRISPR-Cas: FROM PROKARYOTIC IMMUNITY TO THE MULTIDISCIPLINARY GENOME EDITING REVOLUTION

ABSTRACT

The Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)-Cas system has evolved from a prokaryotic adaptive immune mechanism into the most versatile and precise genome editing platform in modern biotechnology. This review examines the architecture of the CRISPR locus and the mechanical phases of adaptation, biogenesis, and interference. It analyzes the transition from conventional Cas9 nucleases to next-generation technologies, such as base editing and prime editing, which enable surgical modifications without double-strand breaks. Furthermore, it discusses the impact of artificial intelligence on guide RNA optimization and details its critical applications in human health, industrial biotechnology, and plant breeding. Finally, the review addresses current challenges in repair efficiency and the ethical dilemmas surrounding its global implementation.

KEYWORDS: dental caries; emerging technologies; prevention; artificial intelligence; bioactive materials.

INTRODUCCIÓN

La supervivencia de bacterias y arqueas ha dependido, durante más de mil millones de años, de una constante carrera armamentista frente a la amenaza persistente de virus y elementos genéticos móviles (MGE). En respuesta a esta presión evolutiva, los procariontes han desarrollado un sofisticado arsenal de defensa que incluye tanto estrategias de inmunidad innata como un sistema de inmunidad adaptativa y heredable denominado CRISPR-Cas basado en secuencias CRISPR (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas y proteínas asociadas Cas (1).

A diferencia de los mecanismos de restricción clásicos, la tecnología CRISPR permite una respuesta específica y programable. Esta capacidad del sistema CRISPR-Cas para atacar secuencias de ADN mediante ARNs guía ha transformado la biotecnología moderna, abriendo nuevas vías en la edición genómica de una amplia gama de organismos. Debido a su versatilidad, esta herramienta presenta un alto potencial en aplicaciones terapéuticas, industriales y agrícolas, permitiendo desde la corrección de enfermedades genéticas hasta el desarrollo de cultivos resilientes al cambio climático (2,3).

Conceptualización y Arquitectura del Sistema CRISPR-Cas

El sistema CRISPR-Cas se define conceptualmente como un módulo de memoria molecular que permite a los procariontes registrar encuentros biológicos con agentes externos. Esta capacidad de "archivo" reside en la estructura del locus CRISPR, una región genómica organizada de forma jerárquica: las secuencias repetitivas actúan como marcos estructurales, mientras que los espaciadores fungen como unidades de información específica derivadas de plásmidos o bacteriófagos (4).

Estructuralmente, el locus está precedido por una secuencia líder rica en AT que funciona como promotor y coordina la

arquitectura del array. Un aspecto crítico de esta organización es su polaridad de adquisición: los nuevos espaciadores se integran preferencialmente en el extremo proximal a la secuencia líder, lo que permite establecer una cronología evolutiva donde los espaciadores más cercanos al líder representan las infecciones más recientes (5,6).

Desde un punto de vista evolutivo, la relevancia de este sistema radica en su naturaleza heredable y su papel en la coevolución hospedero-fago. Esta dinámica ha impulsado una carrera armamentista molecular donde los bacteriófagos han desarrollado proteínas Anti-CRISPR (Acr), capaces de inactivar específicamente los complejos Cas del hospedero. Esta presión constante obliga a los procariontes a

diversificar sus sistemas de defensa, generando una plasticidad genómica altamente adaptable (7).

Dinámica Funcional: El Ciclo de Inmunidad

La operatividad del sistema se divide en cuatro fases mecánicas que transforman un fragmento de ADN invasor en una señal de defensa activa (Figura 1) (1,8,9):

1. Adaptación (captura del sustrato):

el complejo proteico Cas1-Cas2 actúa como una unidad funcional mínima que escanea el material genético exógeno en busca de señales específicas. Al detectar un invasor, selecciona un segmento de ADN —denominado

protoespaciador— adyacente a un motivo PAM (*protospacer adjacent motif*, una corta secuencia conservada esencial para el reconocimiento del ADN extraño)— y lo integra en la matriz CRISPR. Este paso es fundamental, ya que define la especificidad del sistema (paso 1, figura 1) (10-13). Además, en algunos sistemas CRISPR-Cas, la interferencia incompleta frente a un ADN invasor —por ejemplo, debido a desajustes en la complementariedad o a la presencia de un PAM subóptimo— puede inducir un fenómeno conocido como *primed adaptation*. Este proceso incrementa significativamente la adquisición de nuevos espaciadores

a partir del mismo elemento genético invasor, reforzando la memoria inmunológica y mejorando la respuesta frente a variantes virales que han escapado parcialmente al reconocimiento inicial (14).

2. Transcripción (Activación de la Memoria): el archivo de memoria almacenado en el locus CRISPR se activa mediante la transcripción, generando un transcrito largo de ARN conocido como pre-crRNA (paso 2, Figura 1). Este ARN primario contiene las secuencias de los espaciadores flanqueadas por repeticiones (15).

3. Biogénesis y Procesamiento (Generación de la Guía): en esta

etapa, el pre-crRNA es procesado para convertirse en unidades funcionales. Mediante la hibridación con ARN auxiliares (tracrRNA) y la acción de la maquinaria enzimática de la RNasa III, el precursor se fragmenta en pequeñas unidades de ARN guía o crRNAs maduros, que se ensamblan con la nucleasa Cas9 para formar el complejo efector (paso 3, Figura 1) (15).

4. Interferencia (Silenciamiento Génico): la fase efectora ocurre cuando el complejo de ribonucleoproteína patrulla el citoplasma. Ante un evento de reinfección (paso 4, figura 1), el reconocimiento del ADN diana se rige por la complementariedad de

bases entre el ARN guía y la secuencia diana, pero también depende estrictamente de la presencia de un motivo adyacente al protoespaciador (PAM), previamente adquirido durante la fase de adaptación, el cual actúa como señal de reconocimiento y discriminación entre ADN propio y extraño (12,13). La unión del complejo Cas9–sgRNA depende de este motivo, el cual desencadena el desenrollamiento del ADN y la formación del R-loop. Asimismo, la región proximal al PAM, conocida

como *seed region*, presenta una alta sensibilidad a desajustes, lo que convierte al PAM en un determinante clave de la eficiencia y especificidad del sistema, variando según la nucleasa Cas involucrada (16). Este mecanismo garantiza una alta fidelidad en la respuesta inmune, evitando el autorreconocimiento del genoma bacteriano.

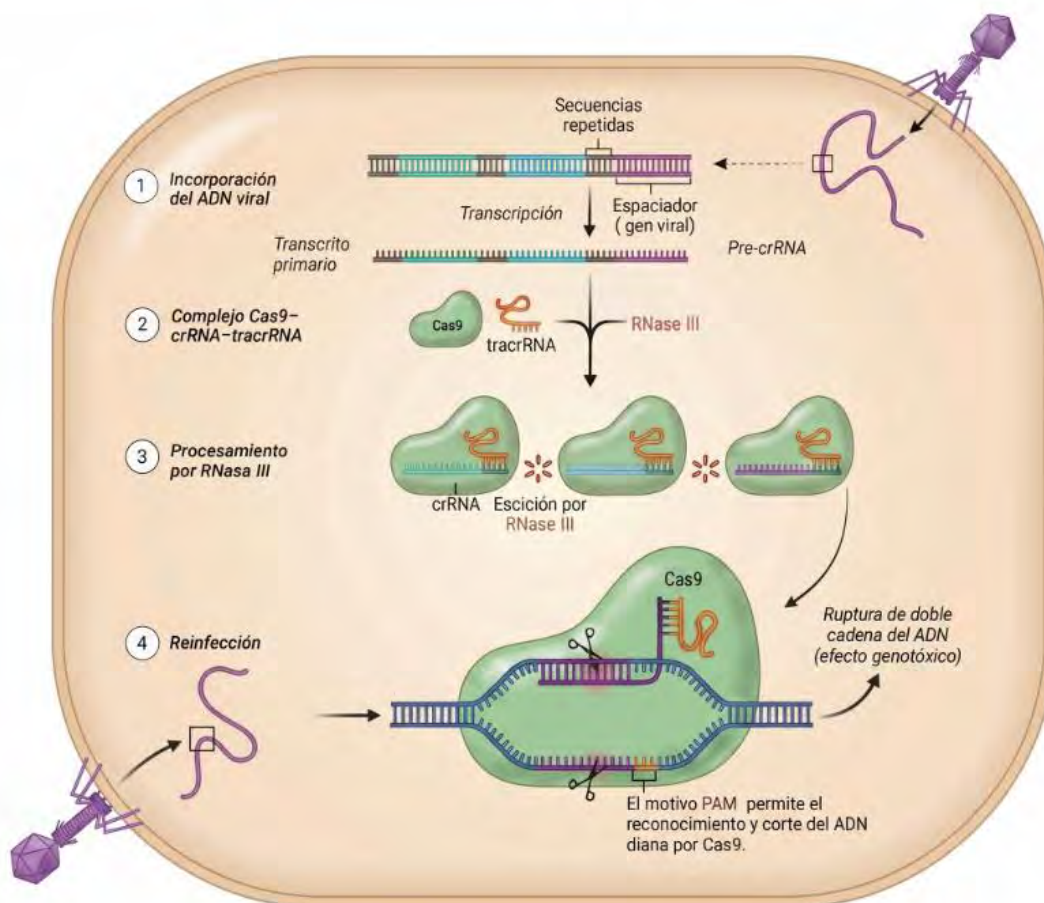


Figura 1. Ciclo de inmunidad adaptativa CRISPR-Cas y biogénesis del ARN guía. El ciclo se desarrolla en cuatro fases clave: **(1) Adaptación:** incorporación de espaciadores virales en el locus CRISPR por Cas1-Cas2. **(2) Transcripción:** generación del transcrito primario pre-crRNA. **(3) Procesamiento:** maduración del ARN guía mediante la RNasa III y formación del complejo Cas9-ARN. **(4) Interferencia:** reconocimiento del motivo PAM y corte del ADN diana durante una reinfeción. *Creado con Illustrae.co.*

De manera complementaria, la eficacia del sistema CRISPR-Cas en contextos naturales se encuentra modulada

por proteínas inhibidoras conocidas como anti-CRISPR (Acr), codificadas principalmente por bacteriófagos y otros

elementos genéticos móviles. Estas proteínas han evolucionado como mecanismos de evasión que interfieren directamente con distintos componentes del sistema CRISPR-Cas, ya sea bloqueando la unión del complejo Cas-ARN guía al ADN diana, impidiendo el reconocimiento del motivo PAM o inhibiendo la actividad nucleasa de las proteínas efectoras. La diversidad estructural y funcional de las Acr refleja una intensa coevolución entre procariotas y sus invasores virales, constituyendo un claro ejemplo de carrera armamentista molecular. Además, el estudio de estas proteínas ha abierto nuevas posibilidades biotecnológicas, particularmente en el desarrollo de sistemas de control fino de la actividad de CRISPR-Cas, mejorando su seguridad y

especificidad en aplicaciones terapéuticas (17,18).

Metodología de la Edición Genómica: La Transición a Herramienta Universal

La metamorfosis de CRISPR de un mecanismo biológico a una técnica de laboratorio supuso un salto cualitativo respecto a las tecnologías precedentes. Mientras que las ZFN y TALEN requerían un rediseño complejo de dominios proteicos para cada secuencia objetivo —un proceso costoso y propenso a errores—, la tecnología CRISPR trasladó la especificidad al ARN, simplificando drásticamente la ingeniería genética (19).

Reingeniería y Mecanismos de Reparación

La innovación clave para el uso biotecnológico fue la creación del ARN guía único (sgRNA). Esta quimera sintética fusiona los componentes naturales en una sola molécula, permitiendo que la nucleasa Cas9 sea dirigida con precisión quirúrgica hacia casi cualquier locus genómico (20).

El proceso metodológico concluye con el aprovechamiento de la respuesta celular ante la ruptura de la doble cadena (DSB) inducida por Cas9 (Figura 2):

- **Vía de Unión de Extremos No Homólogos (NHEJ):** es el mecanismo por defecto que busca restaurar la integridad física del ADN rápidamente. Debido a su falta de precisión, suele introducir pequeñas

inserciones o deleciones (*indels*), lo que resulta ideal para el *knock-out* génico o la interrupción de marcos de lectura en genes de susceptibilidad (21).

Vía de Recombinación Homóloga Dirigida

(HDR): una plataforma versátil para crear inserciones, deleciones y sustituciones de ADN precisas y específicas. Estas ediciones precisas son posibles gracias al uso de plantillas donantes exógenas que contienen la secuencia deseada. La HDR mediada por CRISPR-Cas9 se puede utilizar ampliamente para estudiar las funciones de las proteínas, modelar enfermedades y aplicar terapia génica. Sin embargo, la HDR se ve limitada por su baja eficiencia, especialmente en células postmitóticas (22). Aunque es menos frecuente en células somáticas de

plantas, su manipulación permite realizar ediciones precisas o inserciones de genes específicos (23).

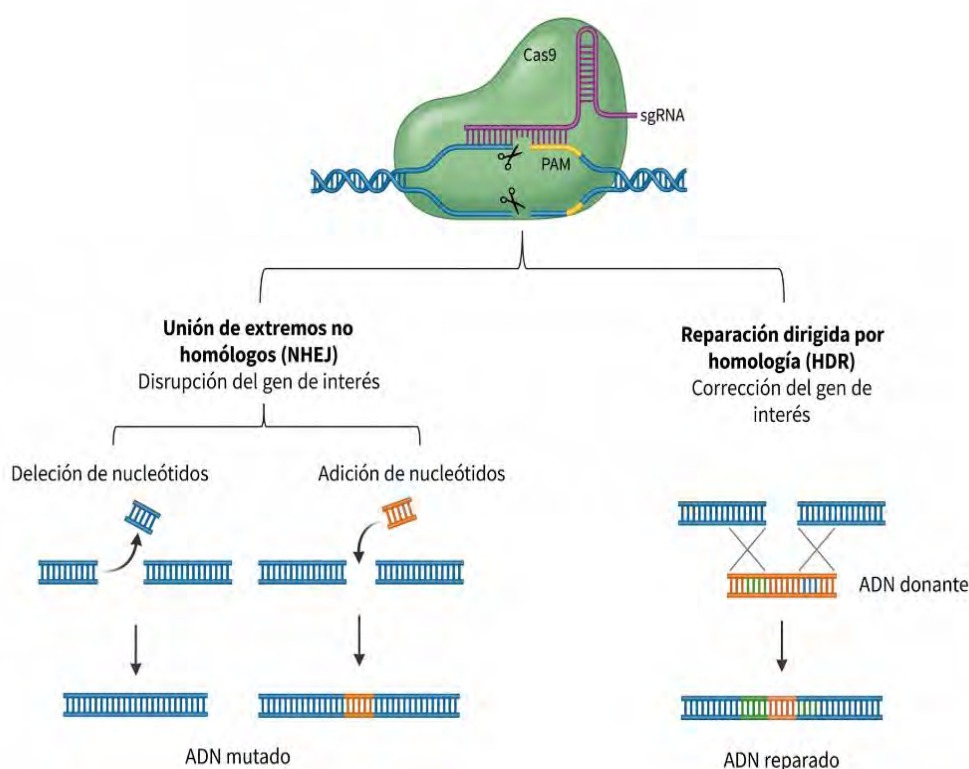


Figura 2. Vías de reparación celular empleadas en biotecnología mediante CRISPR-Cas9. Tras el corte dirigido por la nucleasa, se activan los mecanismos de reparación: la vía **NHEJ** (izquierda), que genera mutaciones por *indels* (ADN mutado), y la vía **HDR** (derecha), que permite la edición precisa mediante un ADN donante (ADN reparado). Creado con Illustrae.co.

Diversidad y Clasificación de los Sistemas

CRISPR-Cas

Para comprender el alcance de la edición genómica, es imperativo reconocer que el sistema CRISPR-Cas no es una entidad uniforme, sino una familia diversa de mecanismos de defensa. Según la variedad de genes *cas* y la naturaleza del complejo de interferencia, los sistemas CRISPR-Cas se han clasificado en dos clases, que a su vez se subdividen en seis tipos y varios subtipos, cada uno de los cuales posee genes *cas* característicos (8):

- **Clase 1 (Tipos I, III y IV):** se caracterizan por utilizar complejos de múltiples subunidades de proteínas Cas para la etapa de interferencia. Aunque son los más

abundantes en la naturaleza, su complejidad estructural ha limitado su adopción masiva como herramientas de ingeniería genética en organismos superiores (24-26)

- **Clase 2 (Tipos II, V y VI):** emplean una única proteína efectora de gran tamaño para ejecutar el corte del ácido nucleico. A esta clase pertenece el sistema Cas9 (Tipo II), cuya simplicidad —al requerir una sola proteína y un ARN guía— permitió su rápida transición del laboratorio a la aplicación clínica y agrícola. (24-26)

Dentro de la Clase 2, han surgido efectores que expanden las capacidades de Cas9. Por ejemplo, Cas12a (anteriormente Cpf1) genera cortes escalonados que facilitan la

inserción precisa de ADN y posee la capacidad intrínseca de procesar sus propios arreglos de ARN guía, simplificando la edición multigenética o *multiplexing* (27). Por otro lado, la familia Cas13 ha revolucionado el campo al dirigirse exclusivamente al ARN. Al actuar sobre el transcriptoma y no sobre el genoma, permite modulaciones temporales de la expresión génica, lo que resulta ideal para el desarrollo de agentes antivirales y herramientas de diagnóstico de alta sensibilidad (28,29)

A pesar de esta diversidad funcional y del potencial biotecnológico de los distintos sistemas CRISPR-Cas, su aplicación práctica continúa enfrentando limitaciones técnicas y biológicas que deben ser

consideradas para su implementación eficiente y segura.

Limitaciones y desafíos de la tecnología CRISPR-Cas

A pesar de su versatilidad, la tecnología CRISPR-Cas presenta una serie de limitaciones que condicionan su aplicación segura. El desafío más crítico radica en la actividad fuera de objetivo (OTA u *off-target*), que ocurre cuando el complejo ribonucleoproteico se une y corta secuencias genómicas con alta identidad, pero no perfectamente complementarias, al sitio diana. Estos eventos se complican por la tolerancia de los complejos CRISPR-Cas a desajustes (*mismatches*) o protuberancias en las bases de ADN y ARN, lo que puede

derivar en mutaciones no deseadas, alteraciones en la regulación génica e incluso transformaciones oncogénicas (30,31). La probabilidad de estos eventos depende de factores intrínsecos como la secuencia del sgRNA, la accesibilidad de la cromatina y la concentración de la nucleasa (32,33).

Otro aspecto crítico es la eficiencia variable de edición según la vía de reparación del ADN empleada. Mientras que la NHEJ es predominante y eficiente en la mayoría de las líneas celulares, la HDR —esencial para la edición de precisión— muestra una eficiencia muy baja en células somáticas y no proliferativas. Esta disparidad restringe la capacidad de realizar inserciones específicas o correcciones puntuales de manera masiva (34,35).

Asimismo, la entrega eficiente (*delivery*) de los componentes representa un obstáculo técnico significativo. Los sistemas actuales se dividen en vectores virales (como AAV) y métodos no virales (nanopartículas lipídicas o electroporación). Cada enfoque presenta un balance complejo entre eficiencia, capacidad de carga, especificidad y seguridad biológica, lo que condiciona su éxito dependiendo del organismo o tejido diana (36,37).

En el ámbito clínico, la inmunogenicidad es una preocupación creciente. Se ha reportado que la exposición a proteínas Cas derivadas de bacterias patógenas, como *Streptococcus pyogenes*, puede inducir respuestas inmunológicas preexistentes en humanos. Esto no solo compromete la eficacia

terapéutica, sino que plantea riesgos de seguridad que deben ser evaluados rigurosamente (38).

Finalmente, los aspectos éticos y regulatorios mantienen un debate abierto, especialmente en lo que respecta a la edición de la línea germinal. El potencial impacto transgeneracional de estas modificaciones exige la creación de marcos normativos internacionales robustos que garanticen un uso responsable y consensuado de la tecnología en aplicaciones humanas.

Herramientas de Precisión y Nuevos

Horizontes

Las limitaciones inherentes a la tecnología CRISPR-Cas, particularmente la dependencia de rupturas de doble cadena

(DSB) y de vías de reparación endógenas como NHEJ y HDR —frecuentemente impredecibles—, han impulsado el desarrollo de herramientas de edición más precisas y controladas. En este contexto, han surgido tecnologías innovadoras que permiten una edición “quirúrgica” del genoma, minimizando la generación de *indels* y otros subproductos no deseados.

El *base editing* permite la conversión directa de un nucleótido en otro sin necesidad de inducir una DSB ni requerir una plantilla de ADN donante. Esta estrategia emplea una variante de Cas9 catalíticamente inactiva (dCas9) o una nicasa (nCas9) fusionada a enzimas deaminasas, lo que posibilita modificaciones químicas específicas en bases individuales. Dentro de esta categoría

destacan los editores de citosina (CBE), que median la conversión de C-G a T-A, y los editores de adenina (ABE), responsables del cambio de A-T a G-C, cubriendo una proporción significativa de mutaciones puntuales asociadas a enfermedades humanas (39,40). Su principal ventaja radica en su alta eficiencia y en la reducción sustancial de mutaciones indeseadas en comparación con sistemas basados en DSB.

Por su parte, el *prime editing*, considerado un “procesador de textos” del genoma, ofrece una versatilidad sin precedentes al permitir la introducción de sustituciones, inserciones y deleciones precisas sin generar rupturas en ambas hebras del ADN. Esta tecnología combina una nCas9 fusionada a una transcriptasa inversa y un ARN guía especializado

denominado pegRNA (*prime editing guide RNA*), que actúa simultáneamente como guía y plantilla para la edición (41). Su capacidad de operar en células no proliferativas amplía significativamente su potencial en aplicaciones terapéuticas, incluyendo tejidos neurológicos y musculares, así como en la mejora genética de cultivos leñosos con ciclos de vida prolongados (42).

En conjunto, estas herramientas representan un cambio de paradigma en la edición genómica, al permitir modificaciones altamente específicas sin depender de mecanismos de reparación celular de baja precisión. Esta capacidad de introducir cambios puntuales de manera controlada reduce efectos pleiotrópicos no deseados y expande el alcance de CRISPR

hacia aplicaciones en medicina de precisión, biotecnología avanzada y agricultura de alto rendimiento.

Con el fin de sintetizar las principales diferencias entre las estrategias de edición genómica basadas en CRISPR, se presenta la Tabla 1.

Tabla 1. Comparación entre tecnologías de edición genómica basadas en CRISPR

Característica	CRISPR-Cas9 (convencional)	Base Editing	Prime Editing
Mecanismo de acción	Nucleasa (Corte de doble cadena)	Desaminación química de bases	Búsqueda y reemplazo (Transcripción reversa)
Modificaciones posibles	<i>Indels</i> aleatorios (HHEJ) o inserciones (HDR)	Transiciones (C→T, G→A, A→G, T→C)	Las 12 sustituciones, <i>indels</i> pequeños y precisos
Ruptura de doble cadena (DSB)	Sí	No	No (solo corte de una hebra)
Dependencia de HDR	Sí (para edición precisa)	No	No
Componentes	Cas9 silvestre (<i>wild</i>)	dCas9 o nCas9 +	nCas9 +

efectores	<i>type</i>)	desaminasa	transcriptasa reversa
Sistema de guía	sgRNA	sgRNA modificado	pegRNA
Eficiencia en células somáticas	Baja para precisión (HDR limitada)	Alta	Variable (pero superior a HDR)
Precisión y subproductos	Baja (frecuentes <i>indels</i> aleatorios)	Alta (riesgo de <i>bystander editing</i>)	Muy alta (mínimos subproductos)
Eficiencia	Alta (NHEJ), baja (HDR)	Alta	Variable (dependiente del sistema)
Tipo de Cas utilizada	Cas9 (nucleasa activa)	dCas9 o nCas9 + deaminasa	nCas9 + transcriptasa reversa
Versatilidad	Alta para pérdida de función (Knock-out)	Limitada (solo transiciones específicas)	Máxima (versatilidad de cambios)
Limitaciones	Efectos off-target y mosaicismo	Ventana de edición rígida; limitado a transiciones	Diseño complejo de pegRNA y tamaño del vector

El desarrollo de herramientas de edición genómica cada vez más precisas y controladas ha permitido la expansión de las aplicaciones de CRISPR más allá del laboratorio, impactando significativamente áreas como la salud humana, la biotecnología industrial y la agricultura.

Aplicaciones de CRISPR en la salud humana

La terapia génica constituye uno de los principales campos de aplicación de CRISPR, al permitir la corrección o reemplazo de genes disfuncionales mediante la manipulación de los mecanismos de reparación celular. En este contexto, el sistema CRISPR/Cas9 puede inducir el silenciamiento génico a través de la vía NHEJ o facilitar el *knock-in* de

secuencias mediante la vía HDR utilizando plantillas de ADN funcional (43). Para maximizar la seguridad clínica de estos procesos, la convergencia con la inteligencia artificial (IA) ha marcado un hito en la ingeniería genómica. Según destacan Kim et al. (2025), el uso de modelos de aprendizaje profundo (*deep learning*) ha revolucionado el diseño de los ARN guía (sgRNA) al predecir con exactitud milimétrica tanto la actividad *on-target* como los riesgos *off-target*, superando las limitaciones de los algoritmos de generación anterior (44).

Esta integración de la IA no solo optimiza las herramientas convencionales, sino que es fundamental para la arquitectura de sistemas complejos como el *base editing* y el *prime editing*. Al permitir predecir los resultados de reparación

celular y seleccionar el editor más adecuado para cada mutación específica, la IA posiciona a CRISPR como una tecnología predictiva de alta fidelidad. Este avance acelera significativamente la transición hacia aplicaciones clínicas seguras y personalizadas, transformando la edición genómica en un proceso de precisión quirúrgica digital (45).

En el ámbito de la oncología, esta versatilidad ha revolucionado tanto la investigación como el desarrollo terapéutico. CRISPR ha simplificado la creación de modelos de cáncer y organoides, herramientas clave para comprender la genética tumoral y sus vulnerabilidades terapéuticas (46). A nivel clínico, permite optimizar estrategias de inmunoterapia mediante la edición

multiplex de células CAR-T, eliminando puntos de control inmunológico como PD-1 para prevenir el agotamiento celular. Asimismo, se explora su uso en la degradación dirigida de genomas virales oncogénicos, como el virus del papiloma humano (VPH) y el virus de la hepatitis B (VHB), con el objetivo de reducir la incidencia de cánceres asociados (47). No obstante, el uso de nucleasas Cas9 presenta limitaciones relacionadas con la activación de *p53* y la inmunogenicidad de origen bacteriano, lo que ha impulsado el desarrollo de alternativas como el *base editing* y el *prime editing*, con perfiles de seguridad mejorados.

Más allá de la terapia, CRISPR ha emergido como una herramienta poderosa en el diagnóstico molecular. Las proteínas

Cas12 y Cas13, gracias a su actividad de corte colateral (*trans-cleavage*), permiten la detección ultrasensible de biomarcadores, incluyendo ADN tumoral en biopsias líquidas, alcanzando niveles de sensibilidad femtomolar y ofreciendo ventajas en rapidez frente a técnicas convencionales como la PCR. En este contexto, plataformas como SHERLOCK y DETECTR han demostrado gran potencial para la identificación rápida de patógenos y biomarcadores clínicos (48).

En el campo de las enfermedades infecciosas, CRISPR también ha mostrado aplicaciones prometedoras tanto en diagnóstico como en terapia. Estrategias basadas en bacteriófagos modificados permiten la entrega dirigida de sistemas CRISPR para inactivar genes de resistencia

antibiótica en bacterias patógenas, preservando al mismo tiempo la microbiota comensal (49).

Finalmente, la edición genómica ha abierto nuevas perspectivas en el tratamiento de enfermedades no infecciosas. En el ámbito cardiovascular, se ha propuesto el concepto de “vacunación genética”, donde la administración de editores de bases mediante nanopartículas lipídicas permite el silenciamiento permanente de genes como *PCSK9*, reduciendo los niveles de colesterol LDL (50). En enfermedades metabólicas, se exploran estrategias como el uso de CRISPR para inducir la transdiferenciación de tejido adiposo blanco en marrón, así como la corrección de errores innatos del metabolismo, incluyendo la fenilketonuria,

restaurando la homeostasis sistémica con alta precisión (51).

Aplicaciones de CRISPR en Biotecnología Industrial y Sintética

La tecnología CRISPR-Cas ha transformado profundamente la biotecnología industrial al permitir la edición precisa de microorganismos para la producción de compuestos de alto valor agregado. El desarrollo de "fábricas de células microbianas" capaces de producir combustibles, químicos y fármacos representa un modelo de producción limpio y renovable que busca reemplazar los métodos dependientes del petróleo (52). En bacterias, levaduras y microalgas, CRISPR facilita la optimización de rutas metabólicas

mediante modificaciones multiplex simultáneas, acelerando significativamente el desarrollo de cepas industriales en comparación con los métodos de mutagénesis tradicionales (53,54).

Más allá de la edición permanente del genoma, la implementación de la interferencia CRISPR (CRISPRi) —que utiliza una versión catalíticamente inactiva de la proteína Cas9 (dCas9) — y la activación génica (CRISPRa) han ampliado el control dinámico en organismos industriales. Estas técnicas permiten la regulación fina, reversible y no disruptiva de la expresión génica, lo cual es crítico para equilibrar flujos metabólicos y aumentar los títulos de producción (55,56). En particular, se ha descrito el uso de CRISPRi en el organismo modelo *E. coli* para redirigir flujos hacia la

síntesis de productos como terpenos, polihidroxibutirato (PHB), n-butanol y 1,4-butanodiol, permitiendo además el estudio de genes esenciales que no podrían ser eliminados mediante *knockout* tradicional (57-59).

En el ámbito de la biología sintética, la integración de CRISPR ha facilitado la construcción de circuitos genéticos programables que responden a estímulos ambientales. Esta capacidad de control dinámico abre nuevas oportunidades en el diseño de microorganismos inteligentes para la biorremediación, el desarrollo de biosensores y la producción sostenible (60,61). En conjunto, estas herramientas posicionan a la ingeniería de sistemas vivos como el eje fundamental de la transición

hacia una bioeconomía global más adaptable y eficiente.

Aplicaciones de CRISPR en la Agricultura y Mejoramiento Genético Vegetal.

En un escenario global caracterizado por el cambio climático y el aumento sostenido de la demanda de alimentos, la biotecnología vegetal ha adquirido un papel estratégico en el fortalecimiento de la sostenibilidad y resiliencia de los sistemas agrícolas (62-64). En este contexto, la tecnología CRISPR-Cas se posiciona como una herramienta innovadora que permite la modificación precisa de genomas vegetales, superando en rapidez y exactitud a los enfoques tradicionales de fitomejoramiento (65). Aunque inicialmente fue aplicada en especies modelo como *Arabidopsis thaliana*

y tabaco, su adopción se ha expandido rápidamente hacia cultivos de relevancia económica, incluyendo cereales, leguminosas y especies frutales y leñosas (66).

Entre sus aplicaciones más destacadas se encuentra la generación de resistencia a enfermedades mediante la desactivación de genes de susceptibilidad. Este enfoque ha permitido el desarrollo de variedades de cultivos como trigo y arroz con mayor tolerancia a patógenos de origen fúngico y bacteriano (67). Asimismo, CRISPR ha sido utilizado para optimizar características agronómicas fundamentales, tales como la arquitectura vegetal, el rendimiento productivo y la eficiencia en la absorción y utilización de nutrientes,

contribuyendo a mejorar la productividad en condiciones ambientales limitantes (66).

En cultivos perennes, particularmente en especies como los cítricos, la edición genómica representa una alternativa prometedora frente a enfermedades de difícil manejo. La modificación de genes relacionados con la susceptibilidad ha mostrado resultados alentadores en la generación de tolerancia a enfermedades bacterianas como el huanglongbing (HLB), una de las principales amenazas para la citricultura a nivel mundial (68).

Sin embargo, a pesar de la eficacia de CRISPR para inducir mutaciones a través de la vía NHEJ, la introducción de cambios genéticos precisos continúa siendo un reto

en plantas. La baja eficiencia de la vía HDR, especialmente en tejidos somáticos y en especies con ciclos de vida prolongados, limita la posibilidad de realizar inserciones específicas o reemplazos alélicos controlados (68). En este sentido, la incorporación de tecnologías emergentes como el *base editing* y el *prime editing* se perfila como una estrategia clave para superar estas limitaciones, facilitando un mejoramiento genético más preciso y adaptable a las demandas agrícolas actuales y futuras.

Perspectivas y Conclusiones

A poco más de una década de su reingeniería como herramienta biotecnológica, el sistema CRISPR-Cas ha trascendido su función original como

sistema inmune bacteriano para convertirse en el pilar de la genética moderna. La transición desde la nucleasa Cas9 convencional hacia sistemas de alta precisión como el *base* y *prime editing*, sumada a la integración de la inteligencia artificial para la predicción de resultados, está derribando las barreras de la especificidad y la seguridad biológica.

En el ámbito de la salud, el horizonte se expande hacia curas definitivas para enfermedades antes intratables; en la industria, hacia la consolidación de una bioeconomía sostenible; y en la agricultura, hacia la protección de la seguridad alimentaria global mediante el rescate de cultivos críticos. El desafío futuro no reside únicamente en la optimización técnica, sino en la resolución de los profundos dilemas

éticos que conlleva el poder de alterar el código de la vida. La posibilidad de realizar modificaciones permanentes en líneas germinales, el acceso equitativo a estas terapias costosas y la regulación de organismos editados en el medio ambiente exigen un consenso global urgente. En definitiva, la armonización de marcos regulatorios robustos con la innovación científica será el factor determinante para que estos avances se traduzcan en beneficios tangibles, seguros y éticamente responsables para la sociedad y la biodiversidad.

REFERENCIAS

1. Hille F, Charpentier E. CRISPR-Cas: biology, mechanisms and relevance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;371(1707):20150496. doi: 10.1098/rstb.2015.0496.
2. Gao C. The future of CRISPR technologies in agriculture. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(5):275–276. doi: 10.1038/nrm.2018.2.
3. Donohoue P, Barrangou R, May A. Advances in Industrial Biotechnology Using CRISPR-Cas Systems. *Trends Biotechnol.* 2017;36(2):134–146. doi: 10.1016/j.tibtech.2017.07.007.
4. Kim S, Hupperetz C, Lim S, Kim CH. Genome editing of immune cells using CRISPR/Cas9. *BMB Rep.* 2021;54(1):59-69. doi: 10.5483/BMBRep.2021.54.1.245.
5. Yosef I, Goren MG, Qimron U. Proteins and DNA elements essential for microbial adaptive immunity. *Nature.* 2012;483(7390):469–471. doi: 10.1038/nature10851.
6. McGinn J, Marraffini LA. Molecular mechanisms of CRISPR–Cas spacer acquisition.

Nat Rev Microbiol. 2019;17(1):7–12. doi:
10.1038/s41579-018-0071-7.

Biol. 2014;21(6):528–534. doi:
10.1038/nsmb.2820.

7. Bondy-Denomy J, Pawluk A, Maxwell KL, Davidson AR. Bacteriophage genes that allow an escape from CRISPR-Cas immunity. *Nature*. 2013;493(7432):429–432. doi:
10.1038/nature11723.

11. Wang J, Li J, Zhao H, Sheng G, Wang M, Yin M, et al. Structural and Mechanistic Basis of PAM-Dependent Spacer Acquisition in CRISPR-Cas Systems. *Cell*. 2015;163(4):840–853. doi:
10.1016/j.cell.2015.10.008.

8. Hille F, Richter H, Wong SP, Bratovic M, Ressel S, Charpentier E. The Biology of CRISPR-Cas: Backward and Forward. *Cell*. 2018;172(6):1239–1259. doi:
10.1016/j.cell.2017.11.032.

12. Sternberg SH, Redding S, Jinek M, Greene EC, Doudna JA. DNA interrogation by the CRISPR RNA-guided endonuclease Cas9. *Nature*. 2014;507(7490):62–67. doi:
10.1038/nature13011.

9. Jackson SA, McKenzie RE, Fagerlund RD, Kieper SN, Fineran PC, Brouns SJJ. CRISPR-Cas: Adapting to change. *Science*. 2017;356(6333):eaal5056. doi:
10.1126/science.aal5056.

13. Marraffini LA, Sontheimer EJ. CRISPR interference limits horizontal gene transfer in staphylococci by targeting DNA. *Science*. 2008;322(5909):1843–1845. doi:
10.1126/science.1165771.

10. Nuñez JK, Kranzusch PJ, Noeske J, Wright AV, Davies CW, Doudna JA. Cas1-Cas2 complex formation mediates spacer acquisition during CRISPR-Cas adaptive immunity. *Nat Struct Mol*

14. Amitai G, Sorek R. CRISPR–Cas adaptation: insights into the mechanism of action. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(2):67–76. doi:
10.1038/nrmicro.2015.14.

15. Deltcheva E, Chylinski K, Sharma CM, Gonzales K, Chao Y, Pirzada ZA, et al. CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. *Nature*. 2011;471(7340):602–607. doi: 10.1038/nature09886.
16. Wu X, Kriz AJ, Sharp PA. Target specificity of the CRISPR-Cas9 system. *Quant Biol*. 2014;2(2):59–70. doi: 10.1007/s40484-014-0030-x.
17. Bondy-Denomy J, Qian J, Westra E, et al. Prophages mediate defense against phage infection through diverse mechanisms. *ISME J*. 2016;10(12):2854–2866. doi: 10.1038/ismej.2016.79.
18. Pawluk A, Amrani N, Zhang Y, Garcia B, Hidalgo-Reyes Y, Lee J, et al. Naturally Occurring Off-Switches for CRISPR-Cas9. *Cell*. 2016;167(7):1829-1838.e9. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.017.
19. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF 3rd. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol*. 2013;31(7):397-405. doi: 10.1016/j.tibtech.2013.04.004.
20. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337(6096):816-21. doi: 10.1126/science.1225829.
21. Jiang F, Doudna JA. CRISPR-Cas9 Structures and Mechanisms. *Annu Rev Biophys*. 2017;46:505-29. doi: 10.1146/annurev-biophys-062215-010822.
22. Liao H, Wu J, VanDusen NJ, Li Y, Zheng Y. CRISPR-Cas9-mediated homology-directed repair for precise gene editing. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2024;35(4):102344. doi: 10.1016/j.omtn.2024.102344.

23. Yang H, Ren S, Yu S, Pan H, Li T, et al. Methods Favoring Homology-Directed Repair Choice in Response to CRISPR/Cas9 Induced-Double Strand Breaks. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6461. doi: 10.3390/ijms21186461.
24. Makarova KS, Wolf YI, Koonin EV. The basic building blocks and evolution of CRISPR-CAS systems. *Biochem Soc Trans*. 2013;41(6):1392–1400. doi: 10.1042/BST20130038.
25. Makarova KS, Wolf YI, Alkhnbashi OS, Costa F, Shah SA, Saunders SJ, et al. An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(11):722–736. doi: 10.1038/nrmicro3569.
26. Shmakov S, Abudayyeh OO, Makarova KS, Wolf YI, Gootenberg JS, Semenova E, et al. Discovery and Functional Characterization of Diverse Class 2 CRISPR-Cas Systems. *Mol Cell*. 2015;60(3):385–397. doi: 10.1016/j.molcel.2015.10.008.
27. Zetsche B, Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Slaymaker IM, Makarova KS, Essletzbichler P, et al. Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system. *Cell*. 2015;163(3):759–71. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.038.
28. Abudayyeh OO, Gootenberg JS, Konermann S, Ding J, Slaymaker IM, Lantosca WE, et al. C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA-targeting effector. *Science*. 2016;353(6299):aaf5573. doi: 10.1126/science.aaf5573.
29. Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Lee JW, Essletzbichler P, Dy AJ, Joung J, et al. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. *Science*. 2017;356(6336):438–442. doi: 10.1126/science.aam9321.
30. Kalter N, Fuster-García C, Silva A, Ronco-Díaz V, Roncelli S, Turchiano G, et al. Off-target effects in CRISPR-Cas genome editing for human therapeutics: Progress and challenges. *Mol Ther*

- Nucleic Acids. 2025;36(3):102636. doi: 10.1016/j.omtn.2025.102636.
31. Lin Y, Cradick TJ, Brown MT, Deshmukh H, Ranjan P, Sarode N, et al. CRISPR/Cas9 systems have off-target activity with insertions or deletions between target DNA and guide RNA sequences. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(11):7473–7485. doi: 10.1093/nar/gku402.
32. Fu Y, Foden JA, Khayter C, Maeder ML, Reyon D, Joung JK, et al. High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. *Nat Biotechnol.* 2013;31(9):822-6. doi: 10.1038/nbt.2623.
33. Tsai SQ, Joung JK. Defining and improving the genome-wide specificities of CRISPR-Cas9 nucleases. *Nat Rev Genet.* 2016;17(5):300-12. doi: 10.1038/nrg.2016.28.
34. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell.* 2014;157(6):1262–1278. doi: 10.1016/j.cell.2014.05.010.
35. Komor AC, Badran AH, Liu DR. CRISPR-based technologies for the manipulation of eukaryotic genomes. *Cell.* 2017;168(1-2):20–36. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.044.
36. Lino CA, Harper JC, Carney JP, Timlin JA. Delivering CRISPR: a review of the challenges and approaches. *Drug Deliv.* 2018;25(1):1234–1257. doi: 10.1080/10717544.2018.1474964.
37. Wang H, La Russa M, Qi LS. CRISPR/Cas9 in genome editing and beyond. *Annu Rev Biochem.* 2016;85:227–264. doi: 10.1146/annurev-biochem-060815-014607.
38. Charlesworth CT, Deshpande PS, Dever DP, Camarena J, Lemgart VT, Cromer MK, et al. Identification of preexisting adaptive immunity to Cas9 proteins in humans. *Nat Med.*

2019;25(2):249-254. doi: 10.1038/s41591-018-0326-x.

39. Komor AC, Kim YB, Packer MS, Zuris JA, Liu DR. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature*. 2016;533(7603):420–424. doi: 10.1038/nature17946.

40. Gaudelli NM, Komor AC, Rees HA, Packer MS, Badran AH, Bryson DI, et al. Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature*. 2017;551(7681):464–471. doi: 10.1038/nature24644.

41. Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, Sousa AA, Koblan LW, Levy JM, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature*. 2019;576(7785):149–157. doi: 10.1038/s41586-019-1711-4.

42. Kaya HB. Base Editing and Prime Editing. In: Riccroch A, et al., editors. *A Roadmap for Plant*

Genome Editing. Cham: Springer; 2024. p. 25–45. doi: 10.1007/978-3-031-46150-7_2.

43. Zhang B. CRISPR/Cas Gene Therapy. *J Cell Physiol*. 2021;236(4):2459–2481. doi: 10.1002/jcp.30064.

44. Pont M, Marqués M, Sorolla MA, Parisi E, Urdanibia I, Morales S, et al. Applications of CRISPR Technology to Breast Cancer and Triple Negative Breast Cancer Research. *Cancers*. 2023;15(17):4364. doi: 10.3390/cancers15174364.

45. Kim MG, Go MJ, Kang SH, Jeong SH, Lim K. Revolutionizing CRISPR technology with artificial intelligence. *Exp Mol Med*. 2025;57. doi: 10.1038/s12276-025-01462-9.

46. Katti A, Diaz BJ, Caragine CM, et al. CRISPR in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(5):259–279. doi: 10.1038/s41568-022-00441-w.

47. Stefanoudakis D, Kathuria-Prakash N, Sun AW, Abel M, Drolen CE, et al. The Potential Revolution of Cancer Treatment with CRISPR Technology. *Cancers*. 2023;15(6):1813. doi: 10.3390/cancers15061813.

48. Wang M, Chen M, Wu X, Huang X, Yu B. CRISPR applications in cancer diagnosis and treatment. *Cell Mol Biol Lett*. 2023;28(1):73. doi: 10.1186/s11658-023-00483-4.

49. Strich JR, Chertow DS. CRISPR-Cas Biology and Its Application to Infectious Diseases. *J Clin Microbiol*. 2019;57(4):e01307-18. doi: 10.1128/jcm.01307-18.

50. Musunuru K. CRISPR and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res*. 2023;119(1):79–93. doi: 10.1093/cvr/cvac048.

51. Arora Y, Priya, Kumar M, Kumar D. Current approaches in CRISPR-Cas system for metabolic disorder. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2024;204:1–32. doi: 10.1016/bs.pmbts.2024.03.001.

52. Ding W, Zhang Y, Shi S. Development and Application of CRISPR/Cas in Microbial Biotechnology. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:711. doi: 10.3389/fbioe.2020.00711.

53. Jakociunas T, Bonde I, Herrgård M, Harrison SJ, Kristensen M, Pedersen LE, et al. Multiplex metabolic pathway engineering using CRISPR/Cas9 in *Saccharomyces cerevisiae*. *Metab Eng*. 2015;28:213–222. doi: 10.1016/j.ymben.2015.01.008.

54. Nielsen J, Keasling JD. Engineering Cellular Metabolism. *Cell*. 2016;164(6):1185–1197. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.004.

55. Qi LS, Larson MH, Gilbert LA, Doudna JA, et al. Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression. *Cell*. 2013;152(5):1173–1183. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.022.

56. Schultenkämper K, Brito LF, Wendisch VF. Impact of CRISPR interference on strain development in biotechnology. *Biotechnol Appl Biochem*. 2020;67(1):7–21. doi: 10.1002/bab.1901.
57. Kim SK, Seong W, Han GH, Lee DH, Lee SG. CRISPR interference-guided multiplex repression of endogenous competing pathway genes for redirecting metabolic flux in *Escherichia coli*. *Microb Cell Fact*. 2017;16(1):188. doi: 10.1186/s12934-017-0802-x.
58. Meng DC, Chen GQ. Synthetic Biology of Polyhydroxyalkanoates (PHA). *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2018;162:147–174. doi: 10.1007/10_2017_3.
59. Wu MY, Sung LY, Li H, Huang CH, Hu YC. Combining CRISPR and CRISPRi Systems for Metabolic Engineering of *E. coli* and 1,4-BDO Biosynthesis. *ACS Synth Biol*. 2017;6(12):2350–2361. doi: 10.1021/acssynbio.7b00251.
60. Liu Y, Wan X, Wang B. Engineered CRISPRa enables programmable eukaryote-like gene activation in bacteria. *Nat Commun*. 2017;8:15113. doi: 10.1038/ncomms15113.
61. Nielsen J, Keasling JD. Engineering cellular metabolism. *Cell*. 2016;164(6):1185–1197. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.004.
62. Gan WC, Ling APK. CRISPR/Cas9 in plant biotechnology: applications and challenges. *BioTechnologia*. 2022;103(1):81–93. doi: 10.5114/bta.2022.113919.
63. Zhu H, Li C, Gao C. Applications of CRISPR-Cas in agriculture and plant biotechnology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(11):661–677. doi: 10.1038/s41580-020-00288-9.
64. Pixley KV, Falck-Zepeda JB, Giller KE, Glenna LL, Gould F, et al. Genome Editing, Gene Drives, and Synthetic Biology: Will They Contribute to Disease-Resistant Crops, and Who Will Benefit? *Annu Rev Phytopathol*. 2019;57:165–188. doi: 10.1146/annurev-phyto-080417-045954.

2019;13(5):501–510. doi: 10.1007/s11816-019-00556-x.

65. Hamdan MF, Karlson CKS, Teoh EY, Lau SE, Tan BC. Genome Editing for Sustainable Crop Improvement and Mitigation of Biotic and Abiotic Stresses. *Plants*. 2022;11(19):2625. doi: 10.3390/plants11192625.

66. Haider S, Singh AP, Panthi B, Sindhu SR, Safa NT, et al. Advances in CRISPR/Cas9 genome editing for crop improvement and global food security. *Curr Plant Biol*. 2026;46:100593. doi: 10.1016/j.cpb.2026.100593.

67. Oliva R, Ji C, Atienza-Grande G, Huguet-Tapia JC, Perez-Quintero A, et al. Broad-spectrum resistance to bacterial blight in rice using genome editing. *Nat Biotechnol*. 2019;37(11):1344–1350. doi: 10.1038/s41587-019-0267-z.

68. Wang L, Chen S, Peng A, Xie Z, He Y, Zou X. CRISPR/Cas9-mediated editing of CsWRKY22 reduces susceptibility to *Xanthomonas citri* subsp. *citri* in Wanjincheng orange (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck). *Plant Biotechnol Rep*.

BENEFICIOS ASOCIADOS AL ENTRENAMIENTO INTERVÁLICO DE ALTA INTENSIDAD EN POBLACIÓN LABORAL

Zapata Valencia Cristhian Mauricio¹ , Peláez Pulgarín Tatiana² ,
Delgado López Miguel Ángel² , Franco López Susana³ ,
Giraldo Trujillo José Carlos⁴ 

1. Research and Development Group in Health Culture - Technological University of Pereira.
Pereira, Pereira, Colombia.
2. Research Seedbed in Promotion and Development of Physical Activity (PRODAF) Technological
University of Pereira, Pereira Colombia.
3. Research Group in Resuscitation, Emergencies, and Simulation (GIRUS) Technological University
of Pereira, Pereira, Colombia.
4. Research and Development Group in Health Culture - Technological University of Pereira,
Pereira, Colombia.

EMAIL: crmazapata@utp.edu.co

CORRESPONDENCIA: Zapata Valencia Cristhian Mauricio.

RESUMEN

Introducción: El sedentarismo y el estrés laboral son factores de riesgo relevantes para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) en la población trabajadora. En respuesta a esta situación, el entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) se ha identificado no sólo como una tendencia de fitness, sino también como una estrategia de intervención eficaz para mejorar la salud física y mental de los adultos trabajadores. **Objetivo:** Describir los beneficios del entrenamiento interválico de alta intensidad en adultos trabajadores. **Desarrollo:** Se analizó la literatura científica indexada en bases de datos entre 2018 y 2024. Se identificaron efectos positivos del HIIT sobre la aptitud cardiorrespiratoria, la composición corporal, la presión arterial, el control glucémico y la salud mental. Además, se observaron mejoras en la productividad laboral y una disminución del absentismo laboral. **Conclusiones:** El entrenamiento interválico de alta intensidad se presenta como una intervención eficiente, adaptable y basada en la evidencia para la promoción de la salud en los trabajadores. Sus beneficios incluyen mejoras en la condición física, la salud cardiometabólica, el estado de ánimo y el rendimiento laboral.

PALABRAS CLAVE: Ejercicio físico; aptitud física humana; salud laboral; salud pública; entrenamiento interválico de alta intensidad.

BENEFITS ASSOCIATED WITH HIGH-INTENSITY INTERVALIC TRAINING IN THE WORKING POPULATION

ABSTRACT

Introduction: A sedentary lifestyle and work stress are relevant risk factors for the development of chronic noncommunicable diseases (NCDs) in the working population. In response to this situation, high-intensity interval training (HIIT) has been identified not only as a fitness trend but also as an efficient intervention strategy to improve the physical and mental health of working adults. **Objective:** to describe the benefits of high-intensity interval training in working adults. **Development:** Scientific literature indexed in databases between 2018 and 2024 was analyzed. Positive effects of HIIT were identified on cardiorespiratory fitness, body composition, blood pressure, glycemic control, and mental health. In addition, improvements in work productivity and a decrease in workplace absenteeism were observed. **Conclusions:** High-intensity interval training is presented as an efficient, adaptable, and evidence-based intervention for health promotion in workers. Its benefits include improvements in physical fitness, cardiometabolic health, mood, and work performance.

KEYWORDS: Physical Exercise; Human Physical Fitness; Occupational Health; Public Health; High-Intensity Interval Training.

INTRODUCCIÓN

El entorno laboral no es solo un espacio de responsabilidad, sino también un escenario estratégico para la promoción de la salud, dado que los trabajadores pasan una cantidad considerable de tiempo diario desempeñando sus actividades (1). En respuesta a esta situación, se han desarrollado diferentes tipos de intervenciones que incluyen desde programas de actividad física hasta estrategias de manejo del estrés y promoción de una alimentación saludable.

La evidencia científica indica que la condición física y el bienestar general pueden influir positivamente en la satisfacción laboral y la productividad (6,7). Sin embargo, a pesar de la evidencia

favorable, muchas intervenciones de salud en este contexto fracasan o se interrumpen cuando las empresas enfrentan dificultades financieras, ya que los programas de ejercicio suelen considerarse elementos secundarios y no parte integral de la cultura organizacional. Además, se ha identificado varias barreras para la participación en estos programas, como la falta de tiempo, conflictos de horarios, baja autoeficacia percibida y desmotivación.

En el tiempo se han identificado estrategias como la incorporación de oportunidades para ejercitarse durante la jornada laboral, la organización de sesiones grupales frecuentes y la diversificación de las modalidades de ejercicio para promover la adherencia. Asimismo, para contrarrestar

estas limitaciones la revisión de un metaanálisis que incluyó 17 ensayos controlados reportó que la práctica de ejercicio en el lugar de trabajo (por ejemplo, entrenamiento de resistencia, actividades en equipo o combinadas) mejoró de manera significativa la capacidad cardiorrespiratoria (CRF) y la fuerza muscular, especialmente en trabajadores de oficina. El estudio también señaló que el éxito de estas intervenciones dependía en gran medida del nivel de intensidad del entrenamiento (12).

Ante las restricciones de tiempo y los desafíos organizacionales que enfrentan los adultos trabajadores, el entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) se ha consolidado como una estrategia sencilla,

eficaz y prometedora (13,14). Alternar períodos breves de esfuerzo intenso con intervalos de recuperación ha demostrado ser igualmente efectivo que el ejercicio continuo de intensidad moderada en componentes de la capacidad cardiorrespiratoria (CRF) y otros indicadores de salud. Frente a las críticas por su exigente metodología, la literatura presenta estudios que indican niveles de disfrute equivalentes o incluso superiores a rutinas de menor intensidad (16,17). El HIIT es una modalidad que puede incorporarse dentro de la jornada laboral, adaptándose a diferentes perfiles y, lo más importante, demandando menos tiempo, lo que alivia la presión de agendas ocupadas.

De acuerdo con el contexto anterior, el objetivo del presente artículo de opinión es describir los beneficios del entrenamiento

interválico de alta intensidad en adultos
trabajadores.

adaptación a la jornada laboral influyen en
la efectividad de esta estrategia.

Desarrollo

Las ventajas del entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) en adultos trabajadores deben analizarse desde una perspectiva tanto organizacional como fisiológica. Es necesario considerar las exigencias del entorno laboral, la salud de los empleados y los datos científicos que respaldan sus efectos. El HIIT ha demostrado mejorar el control metabólico, la fuerza muscular, la capacidad cardiorrespiratoria y variables asociadas a la salud mental. Diversos factores como la adherencia, la percepción del esfuerzo y la

Efectos del HIIT sobre la salud cardiovascular y metabólica

El HIIT tiene efectos significativos en la mejora de factores de riesgo cardiovascular en adultos, especialmente en aquellos con sobrepeso u obesidad; entre sus beneficios se encuentran la disminución de la presión arterial (18), la mejora del perfil lipídico (23) y la reducción de la resistencia a la insulina (24), todos ellos factores clave en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Además, el HIIT puede ser más efectivo que el entrenamiento continuo de intensidad moderada (MICT) en la reducción del riesgo cardiovascular al

mejorar la función endotelial, fundamental para mantener la homeostasis cardiovascular.

contribuyendo a un perfil lipídico más saludable (22,31).

Efectos sobre la condición física y la composición corporal

Se ha señalado que el HIIT reduce el riesgo de enfermedades como hipertensión y arteriosclerosis, e incrementa el VO2 máx, el cual se asocia con una menor mortalidad por todas las causas. Adicionalmente, permite a los adultos mejorar su rendimiento físico y disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades no transmisibles (ENT), mejorando así su calidad de vida (22) y reduciendo el ausentismo laboral relacionado con problemas de salud. Asimismo, el HIIT ha sido considerado una estrategia eficaz para reducir la circunferencia de la cintura, el colesterol total y los niveles de triglicéridos,

La salud general de las personas depende en gran medida de la capacidad cardiorrespiratoria (CRF). El rendimiento cardiovascular y pulmonar refleja la capacidad del cuerpo para transportar y utilizar oxígeno de manera eficiente durante el ejercicio físico. Niveles elevados de CRF, comúnmente estimados por el VO2 máx, tienden a estar asociados con menores tasas de enfermedades cardiovasculares, trastornos metabólicos (incluida la diabetes tipo 2) y menor mortalidad, según datos epidemiológicos (19,33,34). Programas

estructurados de ejercicio, incluidos los de tipo HIIT, han demostrado mejorar el VO₂ máx y otros indicadores de la capacidad aeróbica en contextos laborales. Estas mejoras fisiológicas suelen acompañarse de un mejor funcionamiento diario y una mayor percepción de salud, independientemente del género o la carga laboral.

En el contexto laboral, contar con una adecuada capacidad cardiorrespiratoria permite afrontar de manera más eficiente las demandas físicas cotidianas, al tiempo que facilita una mejor adaptación a situaciones de estrés físico y psicológico propias del entorno profesional. La evidencia disponible indica que un alto nivel de CRF se asocia con menor frecuencia de

hospitalizaciones por enfermedades cardiometabólicas y con mayor supervivencia a largo plazo (33,37). Estos hallazgos respaldan la necesidad de incorporar protocolos de ejercicio como el HIIT en la rutina de los trabajadores, ya sea mediante programas institucionales o por iniciativa propia, dada su capacidad para mejorar la salud general, reducir el ausentismo por causas médicas y fomentar un desempeño laboral más sostenido. Además, se ha determinado que el HIIT puede aumentar de manera efectiva la fuerza máxima en adultos trabajadores. Esto es fundamental para mejorar la capacidad funcional en tareas físicas diarias u ocupacionales que requieren fuerza, como levantar objetos pesados o mantener posturas prolongadas.

Igualmente, el HIIT contribuye a mejorar la masa magra y la tasa de desarrollo de fuerza, lo cual es útil en actividades que demandan movimientos rápidos o explosivos (39,40); también mejora la estabilidad postural y previene lesiones musculoesqueléticas en adultos que realizan trabajos físicamente exigentes (38). Estos efectos positivos también han sido observados en estudios que comparan el HIIT con el entrenamiento tradicional de resistencia, donde el HIIT demostró ser eficaz para inducir mejoras en la fuerza muscular (40,41), consolidándose como una intervención que promueve tanto el aumento de fuerza como la seguridad en el lugar de trabajo, ayudando a prevenir caídas y accidentes laborales. A largo plazo, el incremento de la fuerza también se asocia con un menor riesgo de ENT, lo cual

favorece la prolongación de la vida laboral activa y la independencia funcional.

Por otro lado, el HIIT puede contribuir a mejorar la composición corporal en adultos mediante la reducción significativa de la grasa corporal, especialmente la grasa visceral y abdominal, que están asociadas a un alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Un metaanálisis reveló que el HIIT es más eficaz que el MICT para reducir la grasa visceral y total, debido a su elevada demanda metabólica, tanto durante el ejercicio como en reposo (45). Por tanto, el HIIT favorece la oxidación de grasas y mejora la sensibilidad a la insulina, lo cual facilita la regulación del peso corporal y reduce el riesgo de

enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2.

Efectos del HIIT sobre la salud mental, la cognición y la adherencia

Los estudios sobre este tipo de entrenamiento han demostrado mejoras significativas en la función cognitiva (46,47), particularmente en el control ejecutivo e inhibitorio (48), aspectos esenciales para el desempeño de funciones cognitivas avanzadas como la toma de decisiones, la planificación y la atención sostenida, mediante un incremento de la activación cortical, especialmente en la corteza prefrontal (47,49). Asimismo, este tipo de ejercicio ha demostrado ser más efectivo que otras modalidades para mejorar la

velocidad de procesamiento de la información, lo cual se traduce en un mejor desempeño cognitivo y capacidad de reacción en tareas laborales y cotidianas.

Es relevante señalar que una mejor función cognitiva es de gran importancia en adultos trabajadores, ya que no solo contribuye a una mayor productividad, sino que también ayuda a reducir el riesgo de deterioro cognitivo con el paso del tiempo. En consecuencia, la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria se correlaciona directamente con el aumento de la oxigenación cerebral, favoreciendo el procesamiento cerebral y la memoria; de igual manera, una mayor capacidad de respuesta y el fortalecimiento de las funciones ejecutivas permiten una mayor

eficacia en tareas complejas y en la resolución de problemas, aspectos fundamentales para el bienestar mental y la longevidad laboral.

Por otro lado, el HIIT no solo mejora el rendimiento físico, sino también la adherencia al programa en adultos trabajadores; una de sus principales ventajas es la posibilidad de adaptarse a la limitación de tiempo de las personas, una barrera común para la práctica regular de actividad física. Además, algunos estudios indican que los participantes presentan mayores tasas de adherencia al HIIT que al MICT, gracias a la mayor variedad de estímulos y a la menor duración de las sesiones, lo que las hace más atractivas y menos monótonas (52,53). Esta alta adherencia también ha sido observada en contextos no supervisados, lo que resalta el

potencial del HIIT para mantenerse en el tiempo, incluso en personas con horarios laborales muy restringidos.

Conclusiones

El HIIT es una estrategia eficaz para mejorar múltiples parámetros de salud a nivel cardiometabólico, salud mental, condición física y composición corporal. Esto destaca su principal ventaja en términos de efectividad y eficiencia, permitiendo optimizar los recursos disponibles en el entorno laboral y reducir el tiempo requerido para la práctica de actividad física.

Implementar programas de HIIT en diferentes entornos laborales representa un

desafío considerable para los profesionales de la salud y el ejercicio físico, especialmente debido a la prevalencia de comportamientos sedentarios en las últimas décadas y las comorbilidades asociadas. Este contexto exige una colaboración interdisciplinaria entre médicos, fisioterapeutas, profesionales del deporte o áreas afines, especialistas en salud y seguridad ocupacional, entre otros, para llevar a cabo un proceso integral que incluya desde la evaluación previa hasta el diseño de sesiones y la adaptación de cargas según las condiciones del entorno. Esta colaboración permitirá promover la adherencia y optimizar los beneficios del HIIT en la población adulta trabajadora.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés que declarar.

Información financiera: No se presentó fuente de financiamiento

Disponibilidad de datos: No hay datos asociados con este artículo.

REFERENCIAS

1. Pieper C, Schröer S, Eilerts A-L. Evidence of workplace interventions-A systematic review of systematic reviews. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:3553. <https://doi.org/10.3390/ijerph16193553>.
2. Peña I, Andrade SM, María Muñoz R, Barba-Sánchez V. Wellness programs, perceived organizational support, and their influence on organizational performance: An analysis within the framework of sustainable human resource management. *SAGE Open* 2024;14. <https://doi.org/10.1177/21582440241229358>.
3. Invernizzi PL, Signorini G, Scurati R, Michielon G, Benedini S, Bosio A, et al. The UP150: A multifactorial environmental intervention to

promote employee physical and mental well-

being. *Int J Environ Res Public Health*

2022;19:1175.

<https://doi.org/10.3390/ijerph19031175>.

4. Grimani A, Aboagye E, Kwak L. The effectiveness of workplace nutrition and physical activity interventions in improving productivity, work performance and workability: a systematic review. *BMC Public Health* 2019;19:1676.
<https://doi.org/10.1186/s12889-019-8033-1>.

5. Reif J, Chan D, Jones D, Payne L, Molitor D. Effects of a workplace wellness program on employee health, health beliefs, and medical use: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020;180:952-60.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1321>.

6. Giurgiu M, Nissen R, Müller G, Ebner-Priemer UW, Reichert M, Clark B. Drivers of productivity: Being physically active increases yet sedentary bouts and lack of sleep decrease work ability. *Scand J Med Sci Sports* 2021;31:1921-31.
<https://doi.org/10.1111/sms.14005>.

7. Karatrantou K, Batatolis C, Chatzigiannis P, Vasilopoulou T, Melissopoulou A, Ioakimidis P, et al. An enjoyable workplace combined exercise program for health promotion in trained employees: Yoga, Pilates, and circuit strength training. *Sports* 2023;11.
<https://doi.org/10.3390/sports11040084>.

8. Akhavan Rad S, Kiwanuka F, Korpelainen R, Torkki P. Evidence base of economic evaluations of workplace-based interventions reducing occupational sitting time: an integrative review. *BMJ Open* 2022;12:e060139.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060139>.

9. Lutz R, Fischmann W, Drexler H, Nöhammer E. A German model project for workplace health promotion-flow of communication, information, and reasons for non-participation in the offered measures. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:8122.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19138122>.

10. Tsai R, Alterman T, Grosch JW, Luckhaupt SE. Availability of and participation in workplace health promotion programs by sociodemographic, occupation, and work organization characteristics in US workers. *Am J Health Promot* 2019;33:1028-38.
<https://doi.org/10.1177/0890117119844478>.
11. Prieske O, Dalager T, Herz M, Hortobagyi T, Sjøgaard G, Sjøgaard K, et al. Effects of physical exercise training in the workplace on physical fitness: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2019;49:1903-21.
<https://doi.org/10.1007/s40279-019-01179-6>.
12. Cuddy TF, Ramos JS, Dalleck LC. Reduced exertion high-intensity interval training is more effective at improving cardiorespiratory fitness and cardiometabolic health than traditional moderate-intensity continuous training. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:483.
<https://doi.org/10.3390/ijerph16030483>.
13. Eather N, Babic M, Riley N, Harris N, Jung M, Jeffs M, et al. Integrating high-intensity interval training into the workplace: The Work-HIIT pilot RCT. *Scand J Med Sci Sports* 2020;30:2445-55.
<https://doi.org/10.1111/sms.13811>.
14. Edwards JJ, Griffiths M, Deenmamode AHP, O'Driscoll JM. High-intensity interval training and cardiometabolic health in the general population: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sports Med* 2023;53:1753-63.
<https://doi.org/10.1007/s40279-023-01863-8>.
15. Martland R, Mondelli V, Gaughran F, Stubbs B. Can high-intensity interval training improve physical and mental health outcomes? A meta-review of 33 systematic reviews across the lifespan. *J Sports Sci* 2020;38:430-69.
<https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1706829>.
16. Batrakoulis A, Fatouros IG. Psychological adaptations to high-intensity interval training in overweight and obese adults: A topical review. *Sports* 2022;10:64.
<https://doi.org/10.3390/sports10050064>.

17. Hu M, Jung ME, Nie J, Kong Z. Affective and enjoyment responses to sprint interval training in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychol* 2022;13:820228. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.820228>.

18. Leal JM, Galliano LM, Del Vecchio FB. Effectiveness of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2020;22:26. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1030-z>.

19. Liu J, Zhu L, Su Y. Comparative effectiveness of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training for cardiometabolic risk factors and cardiorespiratory fitness in childhood obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Physiol* 2020;11:214. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00214>.

20. Khalafi M, Sakhaei MH, Kazeminasab F, Symonds ME, Rosenkranz SK. The impact of high-intensity interval training on vascular function in adults: A systematic review and

meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1046560. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1046560>.

21. Maillard F, Pereira B, Boisseau N. Effect of high-intensity interval training on total, abdominal and visceral fat mass: A meta-analysis. *Sports Med* 2018;48:269-88. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0807-y>.

22. Reljic D, Frenk F, Herrmann HJ, Neurath MF, Zopf Y. Low-volume high-intensity interval training improves cardiometabolic health, work ability and well-being in severely obese individuals: a randomized-controlled trial sub-study. *J Transl Med* 2020;18:419. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02592-6>.

23. Magalhães JP, Santos DA, Correia IR, Hetherington-Rauth M, Ribeiro R, Raposo JF, et al. Impact of combined training with different exercise intensities on inflammatory and lipid markers in type 2 diabetes: a secondary analysis from a 1-year randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:169. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01136-y>.

24. Gallo-Villegas J, Castro-Valencia LA, Pérez L, Restrepo D, Guerrero O, Cardona S, et al. Efficacy of high-intensity interval- or continuous aerobic-training on insulin resistance and muscle function in adults with metabolic syndrome: a clinical trial. *Eur J Appl Physiol* 2022;122:331-44.
<https://doi.org/10.1007/s00421-021-04835-w>.
25. Su L, Fu J, Sun S, Zhao G, Cheng W, Dou C, et al. Effects of HIIT and MICT on cardiovascular risk factors in adults with overweight and/or obesity: A meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0210644.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210644>
26. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2015;45:679-92.
<https://doi.org/10.1007/s40279-015-0321-z>.
27. Yue T, Wang Y, Liu H, Kong Z, Qi F. Effects of high-intensity interval vs. Moderate-intensity continuous training on cardiac rehabilitation in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:845225.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.845225>.
28. Way KL, Sabag A, Sultana RN, Baker MK, Keating SE, Lanting S, et al. The effect of low-volume high-intensity interval training on cardiovascular health outcomes in type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *Int J Cardiol* 2020;320:148-54.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.019>.
29. Hwang C-L, Yoo J-K, Kim H-K, Hwang M-H, Handberg EM, Petersen JW, et al. Novel all-extremity high-intensity interval training improves aerobic fitness, cardiac function and insulin resistance in healthy older adults. *Exp Gerontol* 2016;82:112-9.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.06.009>.
30. Qin Y, Kumar Bundhun P, Yuan Z-L, Chen M-H. The effect of high-intensity interval training on exercise capacity in post-myocardial

infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:475-84. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab060>.

31. Stavrinou PS, Bogdanis GC, Giannaki CD, Terzis G, Hadjicharalambous M. High-intensity interval training frequency: Cardiometabolic effects and quality of life. *Int J Sports Med* 2018;39:210-7. <https://doi.org/10.1055/s-0043-125074>.

32. McLeod KA, Jones MD, Thom JM, Parmenter BJ. Resistance training and high-intensity interval training improve cardiometabolic health in high risk older adults: A systematic review and meta-anaylsis. *Int J Sports Med* 2022;43:206-18. <https://doi.org/10.1055/a-1560-6183>.

33. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Physical activity, exercise and adverse cardiovascular outcomes in individuals with pre-existing cardiovascular disease: a narrative review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2024;22:91-101. <https://doi.org/10.1080/14779072.2024.2328644>.

34. Zhu L, Liu J, Yu Y, Tian Z. Effect of high-intensity interval training on cardiometabolic risk factors in childhood obesity: a meta-analysis. *J Sports Med Phys Fitness* 2021;61:743-52. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.20.11329-X>.

35. Schaller A, Stassen G, Baulig L, Lange M. Physical activity interventions in workplace health promotion: objectives, related outcomes, and consideration of the setting—a scoping review of reviews. *Front Public Health* 2024;12. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1353119>.

36. Salzman T, Dupuy O, Fraser SA. Effects of cardiorespiratory fitness on cerebral oxygenation in healthy adults: A systematic review. *Front Physiol* 2022;13:838450. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.838450>.

37. Ezzatvar Y, Izquierdo M, Núñez J, Calatayud J, Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A. Cardiorespiratory fitness measured with

cardiopulmonary exercise testing and mortality in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci* 2021;10:609-19.

<https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.06.004>.

38. Caparrós-Manosalva C, Garrido-Muñoz N, Alvear-Constanzo B, Sanzana-Laurié S, Artigas-Arias M, Alegría-Molina A, et al. Effects of high-intensity interval training on lean mass, strength, and power of the lower limbs in healthy old and young people. *Front Physiol* 2023;14:1223069.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1223069>.

39. Jiménez-García JD, Martínez-Amat A, De la Torre-Cruz MJ, Fábrega-Cuadros R, Cruz-Díaz D, Aibar-Almazán A, et al. Suspension training HIIT improves gait speed, strength and quality of life in older adults. *Int J Sports Med* 2019;40:116-24. <https://doi.org/10.1055/a-0787-1548>.

40. Alzar-Teruel M, Aibar-Almazán A, Hita-Contreras F, Carcelén-Fraile MDC, Martínez-Amat A, Jiménez-García JD, et al. High-intensity interval training among middle-aged and older adults for body composition and muscle

strength: A systematic review. *Front Public Health* 2022;10:992706.

<https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.992706>.

41. Sabag A, Najafi A, Michael S, Esgin T, Halaki M, Hackett D. The compatibility of concurrent high intensity interval training and resistance training for muscular strength and hypertrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Sports Sci* 2018;36:2472-83. <https://doi.org/10.1080/02640414.2018.1464636>.

42. Elboim-Gabyzon M, Buxbaum R, Klein R. The effects of high-intensity interval training (HIIT) on fall risk factors in healthy older adults: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:11809. <https://doi.org/10.3390/ijerph182211809>.

43. Marriott CFS, Petrella AFM, Marriott ECS, Boa Sorte Silva NC, Petrella RJ. High-intensity interval training in older adults: A scoping review. *Sports Med Open* 2021;7:49. <https://doi.org/10.1186/s40798-021-00344-4>.

44. Guo Z, Li M, Cai J, Gong W, Liu Y, Liu Z. Effect of high-intensity interval training vs. Moderate-intensity continuous training on fat loss and cardiorespiratory fitness in the young and middle-aged a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:4741.

<https://doi.org/10.3390/ijerph20064741>.

45. Chin EC, Yu AP, Lai CW, Fong DY, Chan DK, Wong SH, et al. Low-frequency HIIT improves body composition and Aerobic capacity in overweight men. *Med Sci Sports Exerc* 2020;52:56-66.

<https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002097>.

46. Elliott, L., Singer, J., Rerick, P., Fadalla, C., McLean, E., Jump, A., Molinar-Lopez, V., & Neugebauer, V. (2023). High-intensity interval training, sleep, and cognition in older adults: a systematic review. *Innovation in Aging*, 7, 916 - 917.

<https://doi.org/10.1093/geroni/igad104.2945>.

47. Hsieh, S., Chueh, T., Huang, C., Kao, S., Hillman, C., Chang, Y., & Hung, T. (2020).

Systematic review of the acute and chronic effects of high-intensity interval training on executive function across the lifespan. *Journal of Sports Sciences*, 39, 10 - 22.

<https://doi.org/10.1080/02640414.2020.1803630>.

48. Leahy, A., Mavilidi, M., Smith, J., Hillman, C., Eather, N., Barker, D., & Lubans, D. (2020).

Review of High-Intensity Interval Training for Cognitive and Mental Health in Youth. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 52, 2224 - 2234.

<https://doi.org/10.1249/MSS.00000000000002359>.

49. Shao X, He L, Liu Y, Fu Y. The effect of acute high-intensity interval training and Tabata training on inhibitory control and cortical activation in young adults. *Front Neurosci* 2023;17:1229307.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1229307>.

50. Sokolowski DR, Hansen TI, Rise HH, Reitlo LS, Wisløff U, Stensvold D, et al. 5 years of exercise intervention did not benefit cognition compared to the physical activity guidelines in older adults, but higher cardiorespiratory

fitness did. A generation 100 substudy. Front Aging Neurosci 2021;13:742587.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.742587>.

adults with prediabetes. J Diabetes Res 2015;2015:1-9.
<https://doi.org/10.1155/2015/191595>.

51. Yu P, Zhu Z, He J, Gao B, Chen Q, Wu Y, et al. Effects of high-intensity interval training, moderate-intensity continuous training, and guideline-based physical activity on cardiovascular metabolic markers, cognitive and motor function in elderly sedentary patients with type 2 diabetes (HIIT-DM): a protocol for a randomized controlled trial. Front Aging Neurosci 2023;15.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1211990>.

52. Wen D, Utesch T, Wu J, Robertson S, Liu J, Hu G, et al. Effects of different protocols of high intensity interval training for VO2max improvements in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. J Sci Med Sport 2019;22:941-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.01.013>.

53. Jung ME, Bourne JE, Beauchamp MR, Robinson E, Little JP. High-intensity interval training as an efficacious alternative to moderate-intensity continuous training for

EFFICACY OF PSYCHOTROPIC DRUGS IN THE TREATMENT OF TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW

Martínez, Claudia^{1,2} , Arias, Jesús¹ ,
Cordero, Karla¹ , García, Esther¹ ,
Medina, Julio¹ , López, Samuel¹ , Maza, Williams¹ , Núñez, Moises¹ ,
Quiñónez, Belkis³ , Bustillos, Lorena⁴ , Morales, Oscar Alberto⁵ 

1. Resident in the Postgraduate Program in Oral Rehabilitation. School of Dentistry, University of the Andes.
2. Graduate of Antonio Nariño University, Colombia
3. Professor of Clinical Pharmacology. Postgraduate Program in Oral Rehabilitation, School of Dentistry, University of the Andes.
4. Professor of Clinical Rehabilitation. Postgraduate Program in Oral Rehabilitation, School of Dentistry, University of the Andes.
5. Professor of Research and Academic Writing. Postgraduate Program in Oral Rehabilitation, School of Dentistry, University of the Andes.

EMAIL: geode.ula@gmail.com

CORRESPONDENCE: Morales, Oscar Alberto. Professor of Research and Academic Writing. Postgraduate Program in Oral Rehabilitation, School of Dentistry, University of the Andes.

ABSTRACT

Introduction: Temporomandibular disorders (TMD) are a group of clinical problems related to the temporomandibular joint (TMJ), masticatory muscles, and associated structures. They affect function and are a major cause of orofacial pain. They have a multifactorial etiology with biomechanical, biological, and psychosocial components. Psychotropic drugs have been used in the treatment of TMD, but their effectiveness is controversial. **Objective:** To assess the effectiveness of psychotropic drugs in the treatment of TMD. **Materials and methods:** A systematic literature review was conducted using electronic information sources, such as PubMed, Cochrane Central, Scopus, LILACS, Google Scholar, OpenGrey, and Trip database since 2020, following the PRISMA protocol, and using the Cochrane RoB-2 bias assessment tool and MINORS methodological index. The protocol was registered in PROSPERO CRD420251248245. **Results:** Eight controlled trials with a total of 444 patients were included. The use of amitriptyline, nortriptyline, duloxetine, diazepam, citalopram, and gabapentin significantly reduced pain. Furthermore, it improves and increases mouth opening, significantly reduces interleukin-6, and patients' oral health-related quality of life. **Conclusions:** Psychotropic drugs appear to be effective for the treatment of TMD. Both their use alone and in combination with other therapies can offer favorable results. Findings highlight the need for well-designed, long-term randomized controlled trials before endorsing routine use in dental practice.

KEYWORDS: Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome; Temporomandibular disorders; TMD; Psychotropic Drugs.

EFICACIA DE LOS FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

RESUMEN

Introducción: Los trastornos temporomandibulares (TTM) son un grupo de problemas clínicos relacionados con la articulación temporomandibular (ATM), los músculos masticatorios y las estructuras asociadas. Afectan la función y son una causa importante de dolor orofacial. Tienen una etiología multifactorial con componentes biomecánicos, biológicos y psicosociales. Los fármacos psicotrópicos se han utilizado en el tratamiento de los TTM, pero su eficacia es controvertida. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de los fármacos psicotrópicos en el tratamiento de los TTM. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando fuentes de información electrónicas, como PubMed, Cochrane Central, Scopus, LILACS, Google Scholar, OpenGrey y la base de datos Trip desde 2020, siguiendo el protocolo PRISMA y utilizando la herramienta de evaluación de calidad Cochrane RoB-2 y el índice MINORS. El protocolo se registró en PROSPERO con el número CRD420251248245. **Resultados:** Se incluyeron ocho ensayos controlados con un total de 444 pacientes. El uso de amitriptilina, nortriptilina, duloxetina, diazepam, citalopram y gabapentina redujo significativamente el dolor. Además, mejoró y aumentó la apertura bucal, redujo significativamente la interleucina-6 y la calidad de vida relacionada con la salud bucal de los pacientes. **Conclusiones:** Los fármacos

psicotrópicos parecen ser eficaces para el tratamiento de los trastornos temporomandibulares (TTM). Tanto su uso en monoterapia como en combinación con otras terapias pueden ofrecer resultados favorables. Los hallazgos resaltan la necesidad de realizar más ensayos controlados aleatorizados bien diseñados y con seguimiento a largo plazo antes de recomendar su uso rutinario en la práctica odontológica.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de disfunción de la articulación temporomandibular; trastornos temporomandibulares; TTM; fármacos psicotrópicos.

INTRODUCTION

Temporomandibular joint disorders (TMD) are a group of clinical problems related to the temporomandibular joint (TMJ), the masticatory muscles, and other associated structures, with a direct impact on their function¹. They manifest clinically through objective signs such as joint noises (crepitus, grinding, or clicking) during mandibular movements, stiffness and deviation when opening or closing the mouth, as well as restricted range of

motion. On palpation, tenderness is evident in the orofacial region and in the masticatory muscles^{2,3}.

Among the symptoms, patients primarily report pain, which may be arthrogenic—originating in the TMJ and linked to inflammatory or degenerative processes—or myogenic—arising from the masticatory muscles and described as diffuse, dull, and persistent². In addition, it is accompanied by headache, pain in the neck, ear, and

facial region, muscle fatigue and stiffness, and in more severe cases is associated with vertigo and sleep disturbances²⁻⁴.

Furthermore, patients may present symptoms that overlap with other conditions, such as fibromyalgia and certain neurological disorders³. It has been observed that the pain associated with TMD, in terms of intensity, frequency, and impact on daily activities, is similar to that of other painful conditions, such as low back pain and chronic pain, among others⁵.

According to global data presented in a recent systematic review⁶, TMDs affect approximately 29.5% of the general population worldwide. Geographically, they are most common in Europe (33.8%), followed by Asia (27.9%) and South America (27.3%); the lowest prevalence was recorded in North America (19.4%). There

are gender differences: women tend to suffer more than men (36.7% versus 26.7%). By age, they occur in 38.5% of those under 18 and 34.1% of adults. They represent one of the main causes of orofacial pain^{6,7}.

From an etiological standpoint, the origin of TMD is complex and multifactorial, as it includes both physiological and psychological factors⁸. Among the physiological factors are occlusal abnormalities, orthodontic treatments, parafunctional habits, orthopedic instability, macro/microtrauma, joint laxity, and the influence of exogenous estrogens².

On the psychological front, stress, mental tension, poor sleep quality, anxiety, and depression stand out, which may or may not occur in combination^{9,10}.

Regarding the pathophysiology of TMD, it is characterized by a disruption of the balance between the functional load of the stomatognathic system and the adaptive capacity of its tissues, which triggers a molecular cascade of oxidative stress and hypoxia. This cascade can be initiated by various etiological factors, such as mechanical trauma or parafunctional habits, as well as by genetic and hormonal predisposition¹¹. This process induces the release of neuropeptides, substance P, and calcitonin gene-related peptide (CGRP), as well as pro-inflammatory cytokines (such as IL-1 β , IL-6, and TNF- α)^{11,12}. These mediators activate matrix metalloproteinases (MMPs), which degrade fibrocartilage and the articular disc, and vascular endothelial growth factor (VEGF) promotes abnormal neovascularization and subsequently

synovitis¹². Simultaneously, at the muscular level, peripheral sensitization of muscle nociceptors occurs due to algogenic substances, such as glutamate and serotonin, which are elevated in the masseter muscle of patients with myogenic TMD¹³. This process has implications for the central nervous system, manifesting as hyperexcitability of neurons in the caudal subnucleus of the trigeminal nerve and an alteration of descending pain modulation mechanisms^{13,14}. This neurobiological dysfunction facilitates chronicity and explains the comorbidity with psychosocial disorders, such as stress, anxiety, and depression, and perpetuates the clinical picture through dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the autonomic nervous system^{14,15}.

The diagnostic criteria for TMD (CD/TMD) encompass two complementary axes: Axis I focuses on muscular and joint disorders and structural dysfunctions. This is based on a detailed medical history and clinical examination of the patient^{3,8,16}. Axis II includes validated tools (for example, the Graded Chronic Pain Scale, PHQ-9, GAD-7, MPI-B, OHQ-14) to address the oral health-related quality of life (OHRQoL), anxiety, stress, and depression^{16,17}. Psychosocial assessment informs not only diagnosis but also treatment planning and pharmacological decisions. Imaging methods, such as magnetic resonance imaging and cone-beam computed tomography, allow for the evaluation of the TMJ¹⁸. Recently, biochemical tests have been proposed to identify cortisol levels in patients with TMD¹⁹, which is considered

an indicator for assessing accumulated stress in the body^{20,21}.

Cortisol is a glucocorticoid that exerts essential systemic effects, such as energy mobilization and the suppression of inflammation through the inhibition of pro-inflammatory cytokines²². This entire process is closely linked to the activation of the HPA axis, the primary neuroendocrine stress response system. This axis functions via a negative feedback loop that begins with the release of corticotropin-releasing hormone (CRH) in the hypothalamus, followed by the secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) from the pituitary gland, which stimulates the adrenal cortex to produce and secrete cortisol^{22,23}. However, chronic activation or dysfunction of the HPA axis (common in patients with persistent psychological

stress) can disrupt the feedback mechanism, generating a pro-inflammatory state that leads to central sensitization with the potential to exacerbate and perpetuate TMD^{16,23,24}.

Given its multifactorial nature, a multidisciplinary therapeutic approach is recommended, including nonpharmacological²⁵ and pharmacological²⁶ therapies. Non-pharmacological therapies include: occlusal splints²⁷, physical therapy and jaw exercises²⁸, behavioral medicine²⁸, psychological therapy²⁹, TMJ surgery³⁰, intra-articular pharmacological therapies³¹ and muscle therapies targeting the masticatory muscles³².

Pharmacological treatment, for its part, includes various therapeutic classes³³, such

as analgesics³⁴, muscle relaxants³³, anticonvulsants³⁵, sedatives³⁴, hypnotics³⁴, anxiolytics, and antidepressants^{36,37}. The use of psychotropic drugs (e.g., antidepressants, anxiolytics, benzodiazepines, gabapentinoids, muscle relaxants with central activity) in patients with TMD does not aim to affect mood *per se*, but rather to modulate neuronal plasticity and neuromodulate nociceptive pathways in the central nervous system³⁷. Benzodiazepines^{34,38} act as positive allosteric modulators of the GABA_A receptor, potentiating inhibition mediated by gamma-aminobutyric acid; this reduces anxiety and tension in the masticatory muscles³⁹. Tricyclic antidepressants (TCAs)^{38,40} and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) increase the bioavailability of these monoamines in the

synaptic cleft, which strengthens the descending inhibitory pain system and improves sleep architecture⁴¹. On the other hand, gabapentinoids stabilize neuronal membranes by inhibiting voltage-gated calcium channels, thereby reducing the release of excitatory neurotransmitters such as glutamate and substance P, a mechanism essential for reversing central sensitization³⁵. Finally, centrally acting muscle relaxants, such as cyclobenzaprine, decrease the tonic hyperactivity of the muscles of the stomatognathic system by reducing the excitability of alpha and gamma motor neurons in the brainstem⁴².

Recent studies have evaluated the effectiveness of various psychotropic drugs in the treatment of TMD⁴³. Anxiolytics, antidepressants, and benzodiazepines have been associated with improvements in

OHRQoL in patients with chronic and neuropathic pain related to TMD^{36,37,42,44}.

Within this group, tricyclic antidepressants (TCAs), such as amitriptyline and nortriptyline, have shown effectiveness in the treatment of chronic neuropathic pain⁴⁵. Low-dose amitriptyline produces a significant reduction in spontaneous pain in patients with chronic TMD⁴⁶. Regarding their impact on OHRQoL, significant improvements in OHIP-14 scores have also been reported⁴⁷.

On the other hand, the effectiveness of SNRIs for certain TMDs has been investigated. The combination of duloxetine with cognitive-behavioral therapies improved severe pain, pain-related disability, and painful comorbidities (such as headache or fibromyalgia)⁴⁸. It has also been found that, as an adjunct to

arthrocentesis, it reduces pain and increases mouth opening⁴⁵. Finally, when comparing gabapentin alone and in combination with nortriptyline⁴⁷, it was found that combination therapy reduced pain more rapidly, increased mouth opening, and reduced the number of muscle tender points⁴⁷. However, it is evident that there is controversy regarding the effectiveness of psychotropic drugs in the treatment of TMD⁴⁹. Some dopaminergic agents improve motor control, while others, such as psychostimulants, cause hypersensitization that affects motor pathways and exacerbates muscle pain^{11,12,50,51}.

Given the growing interest in the efficacy of psychotropic drugs for TMD and the controversy surrounding their use, several systematic reviews have been conducted to

synthesize the available evidence^{36,37,42,52,53}.

The efficacy of psychotropic drugs combined with cognitive-behavioral therapy for the treatment of TMD has been reported. Anxiolytics and antidepressants significantly reduce pain and improve OHRQoL³⁷, amitriptyline, and duloxetine significantly reduce pain in patients with chronic TMD⁽³⁶⁾ and duloxetine combined with arthrocentesis produces a significant reduction in pain⁴². In contrast, another study⁵⁴ found insufficient evidence to support the safe and effective use of psychotropic drugs as a treatment for TMD. Conversely, several reviews^{43,49-51,55} found that the use of psychotropic drugs is associated with the development of TMD.

A detailed examination of the available evidence has revealed that most previous reviews are traditional narrative

reviews^{43,49-51,55}, while others do not systematize the process of searching for, selecting, evaluating, and synthesizing evidence^{25,34,38,56}. Some include outdated studies^{37,52,53}, heterogeneous studies⁽⁴²⁾, and diverse groups of drugs^{52,53}. Studies with low-quality evidence and a high risk of bias are included³⁷. Boujoual et al.³⁷ did not assess the risk of bias, which compromises the quality of their results. Furthermore, the exclusion of studies in languages other than English may have omitted relevant evidence.

Given the existing controversies, an updated, protocol-driven systematic review is needed to critically synthesize the available evidence, applying strict inclusion criteria, and using standardized tools to assess methodological quality and risk of bias, in order to provide valuable,

up-to-date evidence supporting the clinical use of psychotropic drugs for the treatment of TMD. Therefore, to close this gap, the current systematic review aims to critically synthesize evidence on the efficacy, safety, and methodological limitations of studies evaluating the effectiveness of psychotropic drugs in the management of TMD.

Materials and methods

Protocol and registration

This systematic review was conducted following the PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statements⁵⁷. A preliminary literature scoping search was conducted to identify existing evidence, knowledge gaps, and to refine the research question and methodological design. The study protocol was registered in the PROSPERO

international prospective register of review of clinical trials published since systematic reviews under number 2020?

CRD420251248245, with the aim of ensuring transparency, reproducibility, and traceability of the methodological process.

PICO research question

A research question was formulated using the PICO strategy (Patients, Intervention, Comparison, Outcome, detailed in Table 1)⁵⁸: What is the effectiveness of using psychotropic drugs to treat TMD based on a

Table 1: Analysis of the PICO question

Criteria	Description
Population	Patients with a clinical diagnosis of TMD of muscular, joint, or combined origin, according to validated diagnostic criteria (DC/TMD or equivalents).
Intervention	Use of psychotropic drugs as treatment for TMD.
Comparison	Placebo, no treatment, conventional treatment (NSAIDs, splints, physical therapy), or comparison with other psychotropic drugs.
Outcome	Effectiveness of psychotropic drugs considering the following parameters: pain, mandibular function, maximum mouth opening, muscle sensitivity,

	patient self-assessment, OHRQoL, or reduction in associated signs and symptoms.
Study design	Controlled clinical trials.

Search strategies

A systematic search was conducted in electronic databases from 2020 to 2026. The search combined relevant MeSH in PubMed and Cochrane Central, and free-text terms, such as for TMD, psychotropic drugs, and related outcomes,

for the rest of the data sources, as described in Table 2. A manual search of the reference lists of included studies was also performed to identify additional relevant articles.

Table 2: Search queries applied in each database

Database	Descriptors	No.
PubMed	"Psychotropic Drugs"[Mesh] OR "Antidepressant Agents"[Mesh]	249
Cochrane Central	OR "Tranquilizing Agents"[Mesh] OR "Central Nervous System Depressants"[Mesh] OR "Narcotics"[Mesh] OR "Opioid Analgesics"[Mesh] AND "Temporomandibular Joint Disorders"[Mesh] OR "Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome"[Mesh]	0
Scopus	Temporomandibular disorders; pharmacology; complementary	48

LILACS	therapy; integrative medicine; pain management; chronic pain;	0
Google Scholar	nociceptive pain; Drugs; Pharmacological treatment;	272
OpenGrey	antidepressants; orofacial pain	0
Trip database		0

Eligibility criteria

Studies with the following characteristics were included:

- Published between 2020 and 2026.
- Written in English or Spanish.
- Included adults diagnosed with TMD according to DC/TMD or other recognized diagnostic criteria.
- Included adults diagnosed with TMD according to DC/TMD or other recognized diagnostic criteria.
- Were controlled clinical trials (randomized or non-randomized).
- Were available in full text.

- Evaluated the use of psychotropic drugs as a specific treatment for TMD.
- Reported therapeutic efficacy outcomes for TMD.

Studies were excluded if they:

- Focused on orofacial pain not clearly attributable to TMD.
- Did not specify the dental or clinical context of psychotropic drug use.
- Were case reports, case series, observational studies, or narrative/systematic reviews.

Selection and data extraction

Study selection was performed in three stages with all authors participating independently. In the first stage, titles and abstracts were screened according to the predefined inclusion and exclusion criteria. Duplicate records were removed using the automated duplicate detection feature in Mendeley Reference Manager® and through manual verification. In the second stage, full-text versions of potentially eligible studies were retrieved and assessed for final inclusion.

Data extraction was performed manually using a structured Microsoft Excel® template. The following variables were recorded for each study: authorship, year of publication, country, study design, sample size, participant characteristics, type of psychotropic drug administered, dosage

and route, comparison group, follow-up period, primary and secondary outcomes, and main conclusions.

Data analysis

All authors independently screened titles and abstracts. Discrepancies in the selection phase were resolved by discussion and consensus. For full-text reviews, any further disagreements were resolved by a reviewer not involved in the current paper, whose decision was binding. A structured qualitative synthesis was performed, grouping studies according to the class of psychotropic drug (e.g., tricyclic antidepressants, SSRIs, SNRIs, benzodiazepines, anticonvulsants, anxiolytics, opioids, antipsychotics) and reported outcomes (e.g., pain reduction, mandibular function, mouth opening,

muscle sensitivity, subjective patient response, OHRQoL).

Assessment of methodological quality and risk of bias

The assessment of methodological quality and risk of bias was conducted using specific tools tailored to the design of each included study, with the aim of determining their internal validity, external validity, and clinical applicability. Non-randomized studies and comparative clinical trials were evaluated using the *Methodological Index for Non-Randomized Studies* (MINORS)⁵⁹ (Table 6). Each item is scored from 0 to 2. The final assessment classifies studies as low quality (0–8 points), moderate quality (9–16 points), or high quality (17–24 points). Randomized clinical trials, meanwhile, were evaluated using the RoB-2 tool⁶⁰, which examines four domains (Table

5). Each domain is classified as low, high, or uncertain risk.

Results

Description of the search and selection process

As shown in Figure 1, the initial search identified a total of 2,273 documents. Following an initial screening phase based on the review of titles, abstracts, and keywords, 22 articles were selected. Subsequently, 16 articles were selected for a comprehensive evaluation through full-text reading. Finally, after rigorously applying the eligibility criteria, 8 articles were included for qualitative analysis in this review.

Bias assessment of the included studies

Five of the eight studies were classified as having a high risk of bias^{45,47,61–63}, as they

partially met or did not meet any of the domains of the tool used. Meanwhile, three studies ^{46, 64, 65} were classified as having a risk of bias with some concerns, as they partially met the domains of the tool (Table 3).

Assessment of the methodological quality of the included studies

The total scores range from 16 to 21, indicating good methodological quality in

the included studies. Specifically, a score of 21 for two studies ^{46, 65}, a score of 19 for a single study ⁶¹, a score of 18 for a single study ⁶⁴, a score of 17 for two studies ^(47, 62) and a score of 16 for two trials ^{45, 63} (Table 4).

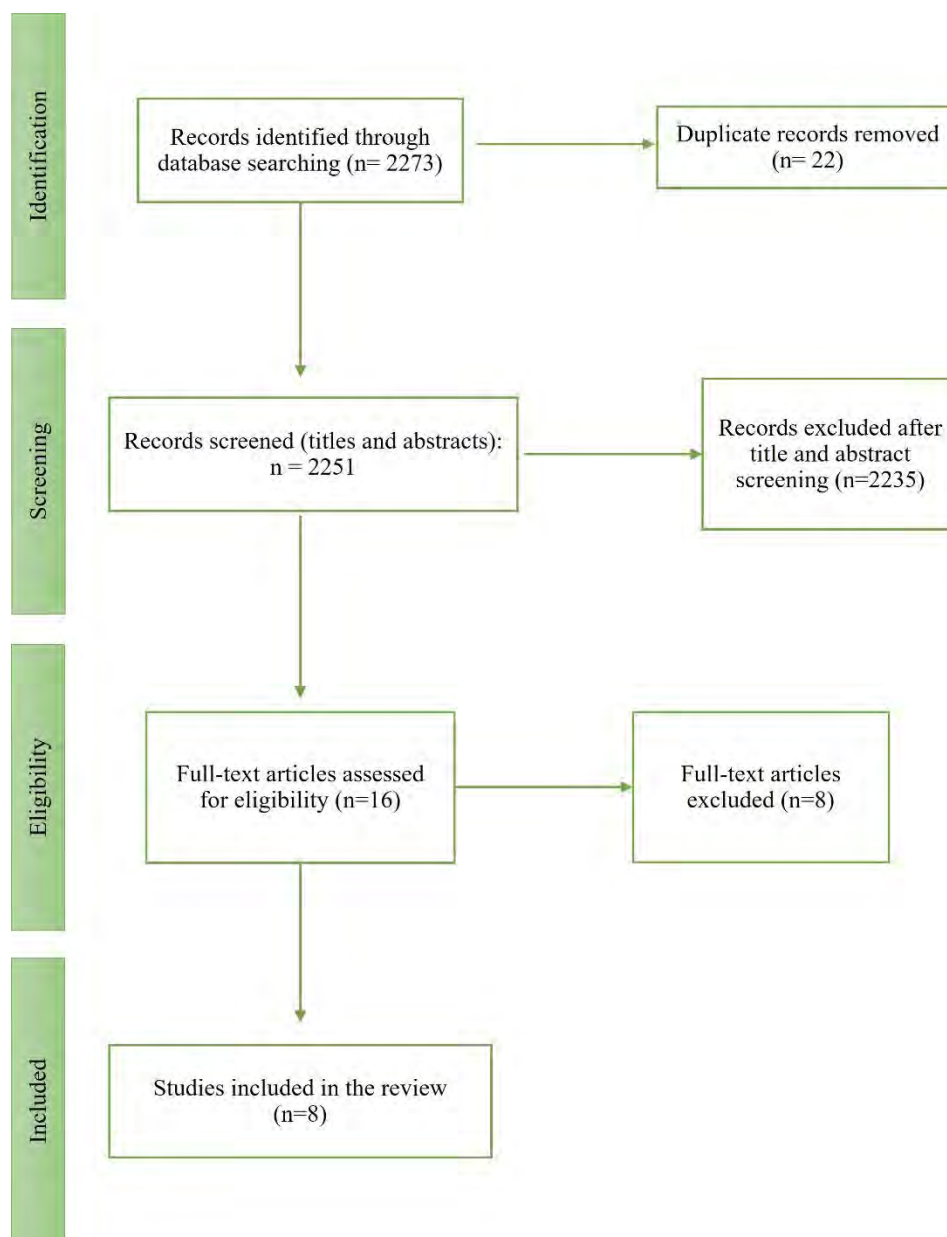


Figure 1. Flowchart of the selection and search process

Table 3: Assessment of risk of bias in the included articles (RoB-2)

Author Year	Bias due to					
	Randomization process	Non-adherence to protocol	Incomplete data reporting	Outcome measurement	Selection of reported outcomes	Classification
Brakus et al. 2025 ⁴⁶	+	+	?	+	?	?
Kumar et al. 2025 ⁴⁵	?	-	?	?	?	-
Raja et al. 2025 ³³	?	?	?	?	?	?
Macedo de Sousa et al., 2024 ⁶⁵	+	?	?	+	?	?
Ferreira et al. 2024 ⁴⁸	?	+	-	+	-	-
Rehman et al., 2021 ⁶²	+	-	?	?	?	-
Tak et al. 2021 ⁴⁷	?	-	?	-	?	-
Goyal et al., 2020 ⁶³	-	-	?	?	?	-

(+) = Low risk; (?) = Some concerns; (-) = High risk

Table 4: Assessment of the methodological quality of the included articles (MINORS)

Authors	Clearly stated objective	Inclusion of consecutive patients	Prospective data collection	Appropriate outcome	Unbiased assessment	Adequate follow-up	Loss to follow-up ≤5%
Brakus et al. 2025 ⁴⁶	2	1	2	2	2	2	1
Kumar et al. 2025 ⁴⁵	2	1	1	2	1	1	1
Raja et al. 2025 ³³	2	1	1	2	2	1	1
Macedo et al. 2024 ⁶⁵	2	1	2	2	2	2	1
Ferreira et al. 2024 ⁴⁸	2	1	2	2	2	1	0
Rehman et al. 2021 ⁶²	2	1	1	2	1	1	1
Tak et al. 2021 ⁴⁷	2	1	1	2	1	1	1
Goyal et al. 2020 ⁶³	2	1	1	2	1	1	1

Continuation of Table 4

Authors	Prospective sample size calculation	Appropriate control group	Contemporary groups	Baseline equivalence of groups	Appropriate statistical analysis	Rating
Brakus et al. 2025 ⁴⁶	1	2	2	2	2	21
Kumar et al. 2025 ⁴⁵	0	2	2	1	2	16
Raja et al. 2025 ³³	0	2	2	2	2	18
Macedo et al. 2024 ⁶⁵	1	2	2	2	2	21
Ferreira et al. 2024 ⁴⁸	1	2	2	2	2	19
Rehman et al. 2021 ⁶²	0	2	2	2	2	17

Tak et al. 2021 ⁴⁷	0	2	2	2	2	17
Goyal et al. 2020 ⁶³	0	2	2	1	2	16

Table 5: Summary of the results of the included studies

Author and year	Study objective	Sample and subgroups	Pharmacological intervention	Comparison group	Pain	Mouth opening	Joint noises	Inflammation	OHRQoL	Muscle relaxant	Conclusions
Brakus et al. 2025 ⁴⁶	To evaluate the efficacy of amitriptyline in chronic TMD	N=40; 2 groups (amitriptyline vs. placebo)	Amitriptyline 25 mg/day for 2 months	Placebo	Significant reduction in VAS pain	N.R.	N.E.	N.E.	Improvement in OHIP-14	N.R.	Amitriptyline superior to placebo for pain and OHRQoL
Kumar et al. 2025 ⁴⁵	Comparison of duloxetine vs. amitriptyline as	N=10; 2 groups of 5	Arthrocentesis + duloxetine 20 mg twice daily for 15 days	Arthrocentesis + amitriptyline 25 mg twice daily	Pain reduction in both groups	Increase in the duloxetine group	No significant differences between	N.E.	N.E.	N.R.	Duloxetine showed greater functional improvement, evidence

Author and year	Study objective	Sample and subgroups	Pharmacological intervention	Comparison group	Pain	Mouth opening	Joint noises	Inflammation	OHRQoL	Muscle relaxant	Conclusions
	adjuncts to arthrocentesis						n the drugs when combined with arthrocentesis				limited by sample size
Raja et al. 2025 ³³	Comparing diazepam vs. ibuprofen in TMD	N=60; 2 groups (Diazepam vs. Ibuprofen)	Diazepam 5 mg	Ibuprofen 400 mg	Greater reduction with diazepam	Increase with diazepam	N.E.	N/A	N/A	Yes (diazepam)	Diazepam more effective for pain and dilation
Macedo et al. 2024 ⁶⁵	Comparing antidepressants vs. splint for chronic	N=64; 3 groups	Citalopram 10 mg/day; Amitriptyline 25 mg/day	Nocturnal splint	Pain reduction in all; greater with amitriptyline	N.R.	N.E.	N.E.	N.E.	N.R.	Amitriptyline showed a greater sustained reduction in pain

Author and year	Study objective	Sample and subgroups	Pharmacological intervention	Comparison group	Pain	Mouth opening	Joint noises	Inflammation	OHRQoL	Muscle relaxant	Conclusions
	orofacial pain				tyline						
Ferreira et al. 2024 ⁴⁸	To analyze the analgesic response to duloxetine in the management of myalgia and arthralgia.	N=80; duloxetine vs. placebo + self-care	Duloxetine up to 60 mg/day for 12 weeks	Placebo + self-management	Favorable $\geq 30\%$ in subgroup with high psychological burden	N.R.	N.E.	N.E.	N.R.	N.R.	Greater benefit in phenotypes with central sensitization
Tak et al. 2021 ⁴⁷	Evaluate gabapentin + nortriptyline	N=40; 2 groups of 20	Gabapentin + nortriptyline twice daily	Gabapentin alone twice daily	Greater pain reduction with	Increased mouth opening with	N.E.	N.E.	N.E.	N.R.	Best combination for muscle pain and

Author and year	Study objective	Sample and subgroups	Pharmacological intervention	Comparison group	Pain	Mouth opening	Joint noises	Inflammation	OHRQoL	Muscle relaxant	Conclusions
	line combination vs. monotherapy				combination	combination					sensitivity
Rehman et al. 2021 ⁶²	Comparison of ibuprofen vs. diazepam for TMD pain	N=120; 60 per group	Ibuprofen 400 mg twice daily	Diazepam 5 mg/day	Greater reduction with ibuprofen	N.R.	N.E.	N.E.	N.E.	No (Diazepam)	Ibuprofen more effective than diazepam in this trial
Goyal et al. 2020 ⁶³	Evaluate duloxetine vs. arthrocentesis vs. combination	N=30; 3 groups of 10	Duloxetine 30 mg twice daily for 3 months	Arthrocentesis alone or in combination	Greater reduction with combination	Increased range of motion with combination	No significant differences between	Decrease in IL-6 in groups with arthrocentesis	N.E.	N.R.	The combination of arthrocentesis and duloxetine was the

Author and year	Study objective	Sample and subgroups	Pharmacolo gical intervention	Comparison group	Pain	Mouth opening	Joint noises	Inflammation	OHRQoL	Muscle relaxant	Conclusions
							groups				most effective overall

Description of the included studies

Table 5 details the methodological characteristics and main findings of the included studies. Eight studies published between 2020 and 2025 were included. No studies published in 2026 were found: Seven randomized clinical trials^{45-48, 62, 64, 65} and one non-randomized trial⁶³. The clinical trials were conducted in: Brazil⁴⁸, India^{45, 47, 63}, Pakistan^{33, 62}, Portugal/Spain⁽⁶⁵⁾, and Croatia⁴⁶. A total of 444 adult patients with a clinical diagnosis of TMD were included.

The psychopharmacological interventions evaluated TCAs (amitriptyline^{45,46,65} and nortriptyline⁴⁷), SSRIs (duloxetine^{45,48,63}), anxiolytics (diazepam³³, citalopram⁶⁵), and anticonvulsants (gabapentin and pregabalin⁴⁷). The effectiveness of these drugs was compared with placebo groups, NSAIDs^{33,62}, conventional therapies (splints⁶⁵, physical therapy⁴⁸, arthrocentesis^{45,63}), or with each other. Follow-up periods ranged from two to twelve weeks.

Summary of results

Overall, the results of this systematic review demonstrate that the use of the evaluated psychotropic drugs was effective for the treatment of TMD (Table 5). In all studies, the psychotropic drugs significantly reduced pain^{45-47, 61-65}. Regarding mouth opening, four studies found an increase in mouth opening^{45, 47, 63, 64}. For joint crepitus, only two studies reported no significant difference^{45, 63}. In the study by Goyal et al.⁶³, the combination of arthrocentesis with duloxetine was associated with a statistically significant reduction in interleukin-6 (IL-6) levels, suggesting anti-inflammatory effects. In the study by Brakus et al.⁽⁴⁶⁾, amitriptyline was found to improve OHRQoL. In the study by Raja et al.⁶⁴, anticonvulsants (gabapentinoids) were

generally associated with improvement in reducing muscle hyperactivity.

The results of the included studies are presented below according to the outcomes evaluated:

Pain

In all studies^{45-47, 61-65}, psychotropic drugs significantly reduced pain, which was assessed using the VAS. Brakus et al.⁴⁶ demonstrated a significant reduction with amitriptyline compared to placebo. Macedo et al.⁶⁵ observed a greater reduction with amitriptyline compared to citalopram and a splint. Tak et al.⁴⁷ reported a greater reduction with the gabapentin- bination. Ferreira et al.⁴⁸ identified a clinical response to duloxetine in subgroups with a high psychosocial burden. Goyal et al.⁶³ found a greater reduction with the duloxetine-

arthrocentesis combination. In contrast, Rehman et al.⁶² observed a greater reduction with ibuprofen compared to diazepam, while Raja et al.³³ reported the opposite result.

Mouth opening

Four studies showed an increase in mouth opening^{45,47,63,64}. Tak et al.⁴⁷ demonstrated a greater increase with combination therapy. Kumar et al.⁴⁵ reported an increase in mouth opening in the duloxetine group. Raja et al.³³ and Goyal et al.⁶³ reported a significant increase in opening, especially when combined with arthrocentesis.

Joint crepitus

Joint crepitus was evaluated in only two studies. Kumar et al.⁴⁵ and Goyal et al.⁶³ found no significant differences in the reduction of joint crepitus with the use of

psychotropic drugs. In the study by Kumar et al.⁴⁵ arthrocentesis combined with amitriptyline did not significantly reduce crepitus or duloxetine. In the study by Goyal et al.⁶³, arthrocentesis combined with duloxetine also did not significantly reduce crepitus, suggesting that these drugs may have limited effect on joint sounds.

Inflammation

Goyal et al.⁶³ evaluated the effect of psychotropic drugs on inflammation using inflammatory markers, specifically IL-6. They observed a statistically significant reduction in IL-6 levels in the group treated with arthrocentesis and duloxetine, suggesting that this combination may have anti-inflammatory properties.

OHRQoL

In the study by Brakus et al.⁴⁶ amitriptyline improved OHRQoL as measured by the OHIP-14 instrument. This suggests that psychotropic drugs may enhance not only pain management but also overall quality of life in patients with TMD.

Muscle tone

The results of the studies by Raja et al.³³ and Rehman et al.⁶² are controversial. One study reported no significant improvement in muscle tone with the use of diazepam⁶², while the other study by Raja et al.³³ observed improved muscle relaxation with the use of diazepam. This discrepancy highlights the need for further research to clarify the role of diazepam in muscle relaxation for TMD.

Discussion

The aim of this systematic review was to synthesize the available and up-to-date scientific evidence on the effectiveness of psychotropic drugs in the treatment of temporomandibular disorders (TMD) in the last seven years. Overall, the findings indicate that the psychotropic medications evaluated, both as monotherapy and in combination with conservative interventions, were generally associated with clinical improvement in TMD. Reported benefits included pain reduction^{45-47,61-65}, increased mouth opening^{45, 47, 63, 64}, muscle relaxation^{33,62}, decreased inflammatory markers⁶³, and improved in OHRQoL⁴⁶.

Across all included studies, psychotropic produced statistically significant reductions in pain intensity, typically assessed using the Visual Analogue Scale (VAS)^{45-47, 61-65}.

Trials involving antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, duloxetine)^{46,48,63,65}, anticonvulsants (gabapentin, pregabalin)^{33,62}, and combination therapies^{45,63} demonstrated clinically relevant decreases in pain scores. In particular, treatment with amitriptyline^{45,46,65} resulted in a reduction of approximately 63.3% in pain after two months of therapy compared to a much smaller decrease in the placebo group; comparable results were observed with gabapentin combined with nortriptyline⁴⁷, which showed greater pain reduction than gabapentin monotherapy⁴⁷, as well as in studies comparing NSAIDs and muscle relaxants, where significant decreases in pain scores were recorded following treatment^{33,62}.

Importantly, none of the included studies primarily targeted patients with diagnosed psychiatric disorders; thus, the observed efficacy of psychotropic drugs appears to be due to their neuromodulatory effects on nociceptive pathways and central sensitization rather than to mood regulation per se^{34,35,37}. The analgesic effects of tricyclic antidepressants and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors may be explained by inhibition of serotonin and norepinephrine reuptake, leading to increased monoamine availability in the synaptic cleft and enhanced descending inhibitory control of nociceptive input at trigeminal and spinal levels^{13,48,66}. TCAs and SNRIs such as amitriptyline and duloxetine inhibit the reuptake of serotonin and norepinephrine^{38,40,45,66}, which increases the bioavailability of these

neurotransmitters in the synaptic cleft. Consequently, they block nociceptive transmission in the central nervous system, specifically pain signals in the caudal subnucleus of the trigeminal nerve, thereby reducing the chronic myofascial pain typical of TMD^{13,67}. Gabapentinoids, by inhibiting voltage-gated calcium channels, reduce the release of excitatory neurotransmitters such as glutamate and substance P, thereby attenuating central sensitization and chronic pain maintenance^{34,35}.

These results are consistent with previous systematic reviews that have reported that various psychotropic medications, including antidepressants, muscle relaxants, and anti-inflammatory drugs, can reduce pain intensity in patients with TMD, although the magnitude of the effect varies across studies⁵². Likewise, it has been observed

that amitriptyline or duloxetine can reduce pain when used alone or in combination with other therapeutic interventions³⁶.

Four studies showed consistent improvement in maximum mouth opening in patients with TMD following pharmacological or combined interventions^{45,47,63,64}. Combination regimens (e.g., gabapentin plus nortriptyline or duloxetine plus arthrocentesis) tended to produce larger gains in interincisal opening than monotherapies or procedural interventions alone⁴⁷. The combination of duloxetine with arthrocentesis produced a greater increase in mouth opening compared to the therapies used alone^{45,63}, while another clinical trial comparing duloxetine and amitriptyline as adjuncts to arthrocentesis

also showed a significant increase in mouth opening⁴⁵.

Previous studies have observed that the improvement in mouth opening and recovery of mandibular range of motion is due to the interruption of the pain-spasm-pain cycle^{13,68}. When the muscle groups comprising the TMJ are affected by some form of TMD, a protective co-contraction may occur, manifesting as a reflex response of the stomatognathic system mediated by the central nervous system, which increases the tonic activity of the antagonist muscles to limit the movement of an injured or threatened structure, functioning as a physiological splint^{14,68}. The presence of pain associated with TMD, whether of articular or muscular origin, activates this mechanism to prevent further damage,

which clinically manifests as restricted mouth opening and muscle fatigue⁶⁸.

Likewise, the use of certain psychotropic drugs can reverse this functional limitation by acting through two mechanisms. On the one hand, the central analgesic action of antidepressants and anticonvulsants reduces the nociceptive input that triggers the co-contraction reflex^{13,35} and eliminates the stimulus that the nervous system interprets as a threat. On the other hand, certain agents such as benzodiazepines directly reduce the excitability of gamma motor neurons, which decreases muscle spindle sensitivity and promotes muscle relaxation in a state of tonic hyperactivity^{34,38}.

Similarly, other systematic reviews have found that psychotropic drugs can produce

functional changes such as increased mouth opening, although the magnitude of the effect varies across studies and does not always reach statistical significance⁵². Comparably, Dei et al.³⁶ report functional improvements, including increased mouth opening, when antidepressants are used in combination with other conservative therapies.

On the other hand, Goyal et al.⁶³ demonstrated a significant reduction in joint inflammatory markers; biochemical analysis of the synovial fluid revealed a significant decrease in IL-6 levels in the groups treated with arthrocentesis alone and with arthrocentesis combined with duloxetine.

The reduction in inflammation in the TMD is due to a combined effect of local

neurochemistry and the systemic stress response^{11,12,69,70}. Pain initiates a molecular cascade in which mediators such as substance P and CGRP activate immune system cells, leading to the release of proinflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α ^{11,12}. This process, known as neurogenic inflammation, contributes to peripheral sensitization, in which joint nociceptors become hyperexcitable even in response to normal mechanical stimuli^{13,14}. The use of psychotropic drugs such as duloxetine intervenes in this cycle by reducing the release of excitatory neurotransmitters and modulating descending pain pathways, which indirectly decreases pro-inflammatory neurogenic signaling^{63,66,71}. Furthermore, these drugs help normalize chronic activation of the HPA axis^{66,71}. Prolonged dysfunction of this

axis, common in patients with chronic stress, leads to resistance to natural glucocorticoids (such as cortisol), which generates a systemic pro-inflammatory state that perpetuates synovitis and the deterioration of articular fibrocartilage¹². By stabilizing this neuroendocrine response with the help of psychotropic drugs, a measurable reduction in inflammatory markers in the synovial fluid is observed, which facilitates tissue repair and an improvement in the symptoms of TMD^{16,23,24,63}.

One study evaluated the effect of psychotropic drugs as muscle relaxants. Brakus et al.⁴⁶ compared the effect of gabapentin alone versus gabapentin combined with nortriptyline; the number of muscle tenderness sites decreased significantly after three weeks of treatment,

with final values of 1.15 in the monotherapy group and 0.40 in the combination therapy group, indicating greater muscle relaxation with the combination regimen.

The effect on the relaxation of TMJ-related muscles is explained by the central action of the drugs used. Some psychotropic drugs modulate the excitability of motor neurons at the brainstem level^{34,38,66}. In the case of anxiolytics, such as benzodiazepines, these act as positive allosteric modulators of the GABA-A receptor. If inhibition mediated by this neurotransmitter in the central nervous system increases, anxiolytics produce a muscle-relaxing effect by reducing the tension resulting from sustained contraction^{38,66,71}. Additionally, medications such as gabapentin help stabilize neuronal membranes and reduce the hyperexcitability that perpetuates muscle

tension⁶⁶. Nortriptyline, for its part, acts on the serotonergic and noradrenergic systems involved in the descending modulation of pain³⁵. Consistent with these findings, previous studies have observed that centrally acting drugs, including antidepressants and muscle relaxants^{35,42}, can reduce muscle hyperactivity and improve myofascial symptoms associated with TMD.

Finally, Brakus et al.⁴⁶ demonstrated a significant improvement in OHRQoL in patients with TMD after two months of treatment with amitriptyline. The improvement in quality of life is not an isolated event; it is the consequence of comprehensive neuromodulation of the pain experience^{45,46}. TMDs have a negative impact on OHRQoL as they cause muscle fatigue, restricted jaw movements, and

sleep disturbances, creating a vicious cycle of stress, anxiety, and pain exacerbation^{45,47}. The administration of antidepressants such as amitriptyline improves sleep quality by increasing restorative sleep phases, which optimizes the recovery of masticatory tissues and reduces daytime fatigue⁴⁶. By reducing pain intensity and sensitivity to muscle palpation, psychotropic drugs decrease the disorder's interference with basic biopsychosocial functions such as efficient mastication and social interaction^{14,45,63}. Additionally, it improves the patient's perception of general well-being^{35,37}. This indicates that psychopharmacological treatment alleviates physical symptoms such as chewing and speech and promotes patient's general well-being, which are the primary indicators of OHRQoL⁴⁷. Similar

findings were reported in previous reviews^{37,52,53}.

On the other hand, the results of the present review differ from those of some previous reviews^{43, 49-51, 55}, which have observed that the use of psychotropic drugs is associated with the development of TMD. Another review⁵⁴ found that there was insufficient evidence to assert that psychotropic drugs are effective as treatments for TMD. In any case, in line with the findings of previous reviews, there remains a need for further clinical research on this relationship^{43 49 50,5155}.

This review also faced methodological limitations that must be considered when interpreting its conclusions. First, one non-randomized controlled trial was included, and overall study quality ranged from low

to moderate, as reflected by MINORS and RoB-2 assessments. Second, we restricted inclusion to studies published in English or Spanish between 2020 and 2026, which may have resulted in language and time-lag bias. Third, heterogeneity in diagnostic criteria, outcome measures, and comparison treatments precluded a robust quantitative meta-analysis and required reliance on qualitative synthesis. Finally, the short follow-up durations limit our understanding of the long-term efficacy and safety of psychotropic drugs in TMD management.

Despite these limitations, the present review provides updated, protocol-driven evidence suggesting that psychotropic medications may offer clinically meaningful benefits for selected patients with TMD when used as part of a multimodal,

biopsychosocial approach. Future research should prioritize well-designed, adequately powered randomized controlled trials with standardized diagnostic criteria, clearly defined outcomes (including adverse events), and longer follow-up. In parallel, evidence-based clinical guidelines are needed to define precise indications, contraindications, monitoring parameters, and interdisciplinary collaboration for the use of psychotropic drugs in TMD.

Conclusions

Within the limitations of this review, psychotropic drugs appear to be potentially effective in the management of TMD, although the underlying evidence is characterized by marked methodological heterogeneity and small, short-term trials. Current data are sufficient to suggest

benefit for some agents, particularly when combined with conservative physical therapies; however, they are not robust enough to establish definitive conclusions, reinforce long-term safety, or define optimal regimens. Findings highlight the need for high-quality randomized clinical trials and a personalized approach tailored to each patient's clinical presentation.

Future research should consist of large-scale, well-designed studies with longer follow-up periods, standardized diagnostic criteria, and harmonized outcome measures, including systematic reporting of adverse effects and comparisons among different psychotropic classes according to TMD subtype. Clinically, pharmacological management with psychotropic medications should be embedded in a multimodal, interdisciplinary care model,

prescribed only by professionals with solid training in psychopharmacology, and accompanied by efforts to strengthen pharmacology education on the rational, evidence-based use of these agents in TMD patients.

Acknowledgments

We express our sincere gratitude to Dr. Bexi Perdomo, for her valuable recommendations and feedback on a preliminary version of this work.

REFERENCES

1. González-Sánchez B, García P, Ramírez-Durán M del V, Garrido-Ardila EM, Rodríguez-Mansilla J, Jiménez-Palomares M. Temporomandibular Joint Dysfunctions: A Systematic Review of Treatment Approaches. *J Clin Med*. 2023;12:1–13. doi:10.3390/jcm12124156
2. Okeson JP. Management of temporomandibular disorders and occlusion. Elsevier/Mosby; 2013. 488 p.
3. Kapos F, Exposto F, Oyarzo J, Durham J. Temporomandibular disorders: a review of current concepts in aetiology, diagnosis, and management. *Oral Surg*. 2020;13(4):321–34. doi:10.1111/ors.12473
4. Kim HK, Kim ME. Disturbed sleep may be a core risk factor for jaw functional limitation in patients with painful temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil*. 2021;1–12. doi:10.1111/joor.13217 PubMed PMID: 34185915.
5. Yao L, Sadeghirad B, Li M, Li J, Wang Q, Crandon H, et al. Management of chronic pain secondary to temporomandibular disorders: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *The BMJ*. 2023;1–14. doi:10.1136/bmj-2023-076226 PubMed PMID: 38101924.

6. Alqutaibi A, Alhammadi M, Hamadallah H, Altarjami A, Malosh O, Aloufi A, et al. Global prevalence of temporomandibular disorders: a systematic review and meta- analysis. J Oral Facial Pain Headache. 2025;39(2):48–65.

doi:10.22514/jofph.2025.025 PubMed PMID: 41070533.

7. Ryan J, Akhter R, Hassan N, Hilton G, Wickham J, Ibaragi S. Epidemiology of Temporomandibular Disorder in the General Population: a Systematic Review. Advances in Dentistry & Oral Health. 2019;10(3):1–13. doi:10.19080/ADOH.2019.10.555787

8. Warzocha J, Gadomska-Krasny J, Mrowiec J. Etiologic Factors of Temporomandibular Disorders: A Systematic Review of Literature Containing Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) and Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) from 2018 to 2022. Healthcare. 2024;12. doi:10.3390/healthcare12050575

9. Rai B, Kaur J. Association between stress, sleep quality, and temporomandibular joint

dysfunction: Simulated Mars mission. Oman Med J. 2013;28(3):216–9. doi:10.5001/omj.2013.59

10. Gameiro GH, da Silva Andrade A, Nouer DF, Ferraz de Arruda Veiga MC. How may stressful experiences contribute to the development of temporomandibular disorders? Clin Oral Investig. 2006;10:261–8. doi:10.1007/s00784-006-0064-1 PubMed PMID: 16924558.

11. Stegenga B. Pathophysiology of Temporomandibular Disorders. In: Connelly ST, Tartaglia GM, Silva RG, editors. Contemporary Management of Temporomandibular Disorders: Fundamentals and Pathway to Diagnosis. Springer; 2019. p. 105–19. doi:10.1007/978-3-319-99915-9

12. Pascal E, Sillmann Y, Baggio A, Korn P, Keith D, Handa S, et al. Immunohistochemical Profiling in Temporomandibular Disorders: A Systematic Review of Biomarker Patterns in Synovial Tissue. J Oral Rehabil. 2026;53(1):282–306. doi:10.1111/joor.70079 PubMed PMID: 41074466.

13. Cairns BE. Pathophysiology of TMD pain - basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *J Oral Rehabil.* 2010;37:391–410. doi:10.1111/j.1365-2842.2010.02074.x PubMed PMID: 20337865.

14. Guofang L, Rui D. Temporomandibular Joint Disorder: An integrated study of the pathophysiology, neural mechanisms, and therapeutic strategies. *Arch Oral Biol.* 2024;164:106001. doi:10.1016/j.archoralbio.2024.106001 PubMed PMID: 38749387.

15. Florjanski W, Orzeszek S. Role of mental state in temporomandibular disorders: A review of the literature. *Dent Med Probl.* 2021;58(1):127–33. doi:10.17219/DMP/132978 PubMed PMID: 33754501.

16. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. 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. *J Oral Facial Pain Headache.* 2014;28(1):6–27. doi:10.11607/jop.1151 PubMed PMID: 24482784.

17. Wieckiewicz M, Grychowska N, Wojciechowski K, Pelc A, Augustyniak M, Sleboda A, et al. Prevalence and Correlation between TMD Based on RDC/TMD Diagnoses, Oral Parafunctions, and Psychoemotional Stress in Polish University Students. *Biomed Res Int.* 2014;1:1–7. doi:10.1155/2014/472346 PubMed PMID: 25121100.

18. Alarabawy RA, El Ahwal HM, El Sergany MAES, Mehrez WW. Magnetic resonance imaging evaluation of temporomandibular joint disorders, criteria analysis, and significance in comparison with arthroscopy. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2016;47(2):467–75. doi:10.1016/j.ejrn.2016.01.002

19. AlSahman L, AlBagieh H, AlSahman R, Mehta N, Correa L. Does salivary cortisol serve as a potential biomarker for temporomandibular

disorders in adults? BMC Oral Health.

2024;24(1):1–8. doi:10.1186/s12903-024-

05131-7 PubMed PMID: 39523299.

20. Alsahman L, Albagieh H, Alsahman R. Is There a Relationship between Salivary Cortisol and Temporomandibular Disorder: A Systematic Review. 2024;1–18.

21. Alsahman L, Albagieh H, Alsahman R. Stress and salivary cortisol levels among temporomandibular disorders: a case-control study. 2025;(June).
doi:10.22514/jofph.2025.039

22. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. Cells. 2023;12(23):1–18.
doi:10.3390/cells12232726

23. Belén D, Cárdenas E, Benalcázar M, Armijos S, Astudillo A, Bravo W. Influence of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis on Temporomandibular Disorders. Short Article. Universitas Odontológica. 2024;43:1–8.

doi:https://doi.org/10.11144/Javeriana.uo43.ihpa

24. Amasi-Hartoonian N, Sforzini L, Cattaneo A, Pariante C. Cause or consequence? Understanding the role of cortisol in the increased inflammation observed in depression. Curr Opin Endocr Metab Res. 2022 Jun;24:1–6.
doi:10.1016/j.coemr.2022.100356

25. Ferrillo M, Giudice A, Marotta N, Fortunato F, Di Venere D, Ammendolia A, et al. Pain Management and Rehabilitation for Central Sensitization in Temporomandibular Disorders: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2022;23(20):1–0. doi:10.3390/ijms232012164
PubMed PMID: 36293017.

26. Zhang JM, Yun J, Zhou TQ, Zhang Y, Gao C. Arthrocentesis for temporomandibular joint disorders: a network meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Oral Health. 2024;24(1):1–16. doi:10.1186/s12903-024-04858-7 PubMed PMID: 39294620.

27. Brandão RDAFS, Mendes CMC, Brandão Filho RA, De Sena EP. Isotonic exercises and relaxing techniques in individuals with temporomandibular dysfunction. *The Journal of Craniomandibular & Sleep Practice*. 2022 May 4;40(3):199–206.
doi:10.1080/08869634.2019.1708607 PubMed PMID: 31900091.
28. Urbanski P, Trybulec B, Pihut M. The application of manual techniques in masticatory muscle relaxation as adjunctive therapy in the treatment of temporomandibular joint disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(24):1–15.
doi:10.3390/ijerph182412970 PubMed PMID: 34948580.
29. Penlington C, Bowes C, Taylor G, Otemade A, Waterhouse P, Durham J, et al. Psychological therapies for temporomandibular disorders (TMDs). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022(8).
doi:10.1002/14651858.CD013515.pub2 PubMed PMID: 35951347.
30. Abrahamsson C, Henrikson T, Nilner M, Sunzel B, Bondemark L, Ekberg E. TMD before and after correction of dentofacial deformities by orthodontic and orthognathic surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42(6):752–8.
doi:10.1016/j.ijom.2012.10.016 PubMed PMID: 23159168.
31. Checinski M, Lubecka K, Blizniak F, Chlubek D, Sikora M. Hyaluronic Acid/Platelet-Rich Plasma Mixture Improves Temporomandibular Joint Biomechanics: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17):1–18.
doi:10.3390/ijms25179401 PubMed PMID: 39273351.
32. Yacoub S, Ons G, Khemiss M. Efficacy of botulinum toxin type A in bruxism management: A systematic review. *Dent Med Probl*. 2025;62(1):145–60.
doi:10.17219/dmp/186553 PubMed PMID: 40035138.
33. Raja ZS, Mushtaq O, Fatima N, Batool SS, Noor H, Fatima M, et al. Pharmacological Management of Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome: Non-steroidal Anti-

inflammatory Drugs vs. Muscle Relaxants.

Journal of the Pakistan Dental Association.
2025;34(1):22–9.

doi:<https://doi.org/10.25301/JPDA.341.22>

34. Hersh E, Balasubramaniam R, Pinto A.

Pharmacologic Management of

Temporomandibular Disorders. Oral Maxillofac

Surg Clin North Am. 2008;20(2):197–210.

doi:10.1016/j.coms.2007.12.005 PubMed PMID:

18343325.

35. Jogna F, Graenicher A A, Rey-Millet Q, Groz

A, De Grasset J, Stollar F, et al. Pharmacological

and non-pharmacological approaches to chronic

pain in temporomandibular disorders: a

narrative review. Pain Manag. 2025;15(5):285–

96. doi:10.1080/17581869.2025.2502311

PubMed PMID: 40338653.

36. Dei T, Galloway K, Fagundes NCF, Kung JY,

Beahm NP, Friesen R. Beyond Depression: The

Role of Antidepressants in Managing Chronic

Temporomandibular Disorders. A Systematic

Review. J Oral Rehabil. 2025;52(6):923–36.

doi:10.1111/joor.13971 PubMed PMID:

40183199.

37. Boujoual W, AL Jalil A, C A, Andoh A,

Moussaoui H. Clinical Effectiveness of

Anxiolytics and Antidepressants in the

Management of Temporomandibular Disorders

(TMD). Oral Health and Dental Science.

2024;8(2):1–12. doi:10.33425/2639-9490.1150

38. List T, Axelsson S, Leijon G. Pharmacologic

Interventions in the Treatment of

Temporomandibular Disorders, Atypical Facial

Pain, and Burning Mouth Syndrome : A

Qualitative Systematic Review. J Orofac Pain.

2003;17(4):301–10. doi:10.1016/s0022-

3913(04)00167-2 PubMed PMID: 14737874.

39. Massahud ML de B, Bruzinga FFB, Diniz SA

de M, Seraidarian KK de A, Lopes R de M, Barros

V de M, et al. Association between sleep

bruxism, use of antidepressants, and

obstructive sleep apnea syndrome: A cross-

sectional study. J Oral Rehabil. 2022 May

18;49(5):505–13. doi:10.1111/joor.13312

40. Cascos-Romero J, Vázquez-Delgado E,

Vázquez-Rodríguez E, Gay-Escoda C. The use of

tricyclic antidepressants in the treatment of temporomandibular joint disorders: Systematic review of the literature of the last 20 years. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(1):3–7. PubMed PMID: 19114953.

41. Fornaro M, De Berardis D, Koshy AS, Perna G, Valchera A, Vancampfort D, et al. Prevalence and clinical features associated with polypharmacy in bipolar disorder: A systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:719–35. doi:10.2147/NDT.S100846

42. Sivakumar S, Sundramoorthy AK, Narayanan S, J JT, Sivakumar G. Efficacy of duloxetine in treating temporomandibular joint disorder: a systematic review with Bayesian meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2025;25(1):1–13. doi:10.1186/s12903-025-06043-w PubMed PMID: 40775766.

43. Lino PA, Martins C de C, Miranda GFPC, Silva ME de S e, Abreu MHNG de. Use of antidepressants in dentistry: a systematic review. *School of Dentistry*. 2017. doi:10.1111/odi.12747

44. Belinskaia DA, Belinskaia MA, Barygin OI, Vanchakova NP, Shestakova NN. Psychotropic drugs for the management of chronic pain and itch. *Pharmaceuticals*. 2019;12(2):1–49. doi:10.3390/ph12020099

45. Kumar P, Srivastava P, Kushwaha A, Singla P, Varma M, Sharma P, et al. Efficacy of Duloxetine and Amitriptyline along with Arthrocentesis in the Management of Temporomandibular Joint Disorders. *A Journal of Clinical Dentistry-Heal Talk*. 2025;18(1):72–8. doi:https://doi.org/10.5281/zenodo.17457766

46. Brakus RB, Brakus I, Carek A, Galic T, Alajbeg IZ. Evaluating amitriptyline's role in chronic TMD management: a placebo-controlled trial. *BMC Oral Health*. 2025;25:1–13. doi:10.1186/s12903-025-05670-7

47. Tak MM, Chalkoo AH, Bhat TA, Jan T. Comparative evaluation of the efficacy of gabapentin and gabapentin in combination with nortriptyline in the management of pain-related temporomandibular disorders. *Journal of the*

Indian Academy of Oral Medicine and Radiology. 2021;33(2):171–6.
doi:10.4103/jiaomr.jiaomr_204_20

48. Ferreira D, Soares F, Raimundini A, Bonjardim L, Costa Y, Conti P. Duloxetine in addition to self-management for painful temporomandibular disorders: a post hoc responder analysis of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Applied Oral Science*. 2024;32:1–10. doi:10.1590/1678-7757-2024-0035 PubMed PMID: 40525810.

49. Reyad AA, Girgis E, Ayoub A, Mishriky R. Bruxism and psychotropic drugs. *Prog Neurol Psychiatry*. 2020;24(1):31–5.
doi:10.1002/pnp.560

50. Wallem A, Felipe-Spada N, Tomàs-Aliberas J. Influence of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on the development of bruxism. *Cranio - Journal of Craniomandibular and Sleep Practice*. 2025;43(2):236–42.
doi:10.1080/08869634.2022.2120277 PubMed PMID: 36101968.

51. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Comparison between different D-dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(1):42–9. doi:10.1111/ijlh.12426
PubMed PMID: 26362346.

52. Christidis N, Al-Moraissi EA, Barjandi G, Svedenlöf J, Jasim H, Christidis M, et al. Pharmacological Treatments of Temporomandibular Disorders: A Systematic Review Including a Network Meta-Analysis. *Drugs*. 2024;84(1):59–81. doi:10.1007/s40265-023-01971-9 PubMed PMID: 38103150.

53. Minervini G, Franco R, Crimi S, Di Blasio M, D'Amico C, Ronsivalle V, et al. Pharmacological therapy in the management of temporomandibular disorders and orofacial pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):1–11.
doi:10.1186/s12903-023-03524-8 PubMed PMID: 38218874.

54. Mujakperuo HR, Watson M, Morrison R, Macfarlane T V. Pharmacological interventions for pain in patients with temporomandibular disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010;1(10):1–45.
doi:10.1002/14651858.cd004715.pub2 PubMed PMID: 20927737.

55. Falisi G, Rastelli C, Panti F, Maglione H, Quezada Arcega R. Psychotropic drugs and bruxism. Expert Opin Drug Saf. 2014;13(10):1319–26.
doi:10.1517/14740338.2014.947262 PubMed PMID: 25195948.

56. Andre A, Kang J, Dym H. Pharmacologic Treatment for Temporomandibular and Temporomandibular Joint Disorders. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2022;34(1):49–59. doi:10.1016/j.coms.2021.08.001

57. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev. 2015;4(1):1–9. doi:10.1186/2046-4053-4-1

58. Stone PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. Applied Nursing Research. 2002;15:197–8.
doi:10.1053/apnr.2002.34181 PubMed PMID: 12173172.

59. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (Minors): Development and validation of a new instrument. ANZ J Surg. 2003;73(9):712–6. doi:10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x PubMed PMID: 12956787.

60. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. BMJ. 2011;343:1–9.
doi:10.1136/bmj.d5928 PubMed PMID: 22008217.

61. Ferreira L, Grossmann E, Januzzi E, de Paula M, Carvalho A. Diagnosis of temporomandibular joint disorders: Indication of imaging exams. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82(3):341–52.

doi:10.1016/j.bjorl.2015.06.010 PubMed PMID:
26832630.

62. Rehman F, Rehman IU, Faraz Tayyab T, Tariq U, Amin S, Mehmood Qaisarani A. Comparison of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Muscle Relaxants in Patients with Temporomandibular Dysfunction. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. 2021;15(9):2745–7.
doi:10.53350/pjmhs211592745

63. Goyal P, Singh R, Gangwar S, Mohammad S, Pal U, Singh G. Effect of duloxetine in temporomandibular joint disorders: A comparison with arthrocentesis. Natl J Maxillofac Surg. 2020;11(2):219–23.
doi:10.4103/njms.NJMS_86_19

64. Rajasundaram S, Rahman RP, Woolf B, Zhao SS, Gill D. Morning Cortisol and Circulating Inflammatory Cytokine Levels: A Mendelian Randomization Study. Genes (Basel). 2022;13(1):116. doi:10.3390/genes13010116

65. de Sousa BM, López-Valverde A, Caramelo F, Rodrigues MJ, López-Valverde N. Use of antidepressants in the treatment of chronic orofacial pain caused by temporomandibular disorders: A randomized controlled clinical trial. Med Clin (Barc). 2024;163(2):74–7.
doi:10.1016/j.medcli.2024.02.002

66. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology - LANGE. 14th ed. Mexico City: McGraw-Hill; 2019.

67. Okeson JP. Bell's Oral and Facial Pain, 7th Edition. 7th ed. Illinois: Quintessence; 2014.

68. Okeson JP. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 8th Edition. Vol. 1. St. Louis: Elsevier; 2020.
doi:10.1016/s1059-941x(03)00131-1

69. Alsahman L, Albagieh H, Alsahman R. Stress and salivary cortisol levels among temporomandibular disorders: a case-control study. J Oral Facial Pain Headache. 2025;39(2):202–9. doi:10.22514/jofph.2025.039
PubMed PMID: 41070548.

70. AlSahman L, AlBagieh H, AlSahman R. Is
There a Relationship between Salivary Cortisol
and Temporomandibular Disorder: A Systematic
Review. *Diagnostics*. 2024;14(13):1–18.
doi:10.3390/diagnostics14131435

71. Brunton L, Chabner B, Knollman B.
Goodman & Gilman. *The Pharmacological Basis
of Therapeutics*. 12th ed. Mexico City: McGraw-
Hill; 2012.

USO PROLONGADO DE LEVETIRACETAM POR VÍA SUBCUTÁNEA EN CUIDADOS PALIATIVOS: UNA REVISIÓN NARRATIVA

Rojas Álvarez Kelvin José ¹ 

1. Médico cirujano. Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital Dr. Franco Ravera Zunino,
Rancagua, Región de O'Higgins, Chile.

EMAIL: kelvinjose Rojas@gmail.com

CORRESPONDENCIA: Kelvin José Rojas Álvarez. Dirección postal: Unidad de Cuidados
Paliativos, Hospital Dr. Franco Ravera Zunino, Rancagua, Región de O'Higgins, Chile..

RESUMEN

Las crisis epilépticas son frecuentes en cuidados paliativos, en especial en pacientes con tumores cerebrales primarios o metastásicos, y su control resulta determinante para la calidad de vida en las fases avanzadas de la enfermedad. El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro con perfil favorable en esta población por su escasa interacción con otros medicamentos, su eliminación predominantemente renal y su buena tolerancia. Cuando se pierde la vía oral, la administración subcutánea, en bolos intermitentes o en infusión continua mediante dispositivos portátiles, constituye una alternativa práctica para mantener el control sintomático y la comodidad del paciente, aunque se trata de un uso al margen de la ficha técnica. Esta revisión narrativa sintetiza la evidencia publicada en los

628

últimos años sobre la administración subcutánea de levetiracetam en adultos en cuidados paliativos, con énfasis en el uso prolongado. Se revisan la eficacia, las pautas de dosificación, la tolerabilidad local, la conversión desde la vía oral, la farmacocinética y la estabilidad y compatibilidad de las mezclas. Las dosis diarias notificadas oscilan entre 250 y 5000 mg, con buen control de las crisis y reacciones locales ocasionales atribuibles a la elevada osmolaridad de la solución. La mayoría de los datos proceden de casos clínicos y auditorías retrospectivas centradas en el final de vida; no obstante, existe experiencia que documenta su empleo durante periodos prolongados, de hasta varios meses. Se requieren estudios prospectivos de farmacocinética, estabilidad y compatibilidad que respalden recomendaciones de práctica clínica para el uso prolongado por esta vía.

PALABRAS CLAVE: levetiracetam; vía subcutánea; cuidados paliativos; crisis epilépticas; infusión continua; uso prolongado; final de vida; antiepilépticos; farmacocinética; tolerabilidad.

PROLONGED USE OF SUBCUTANEOUS LEVETIRACETAM IN PALLIATIVE CARE: A NARRATIVE REVIEW

RESUMEN

Seizures are common in palliative care, particularly in patients with primary or metastatic brain tumours, and their control is decisive for quality of life in the advanced phases of illness. Levetiracetam is a broad spectrum antiepileptic drug with a favourable profile in this population owing to its low potential for drug interactions, its predominantly renal elimination and its good tolerability. When the oral route is lost, subcutaneous administration, either as intermittent boluses or as continuous infusion through portable devices, offers a practical alternative to maintain symptom control and patient comfort, although it represents use beyond the marketing authorisation. This narrative review summarises the evidence published in recent years on subcutaneous levetiracetam administration in adults receiving palliative care, with emphasis on prolonged use. Efficacy, dosing regimens, local tolerability, oral to subcutaneous conversion, pharmacokinetics, and the stability and compatibility of admixtures are reviewed. Reported daily doses range from 250 to 5000 mg, with good seizure control and occasional local reactions attributable to the high osmolarity of the solution. Most of the available data come from case reports and retrospective audits focused on the end of life; nonetheless, there is experience documenting its use over prolonged periods of up to several months. Prospective pharmacokinetic, stability and compatibility studies are needed to support clinical practice recommendations for the prolonged use of this route.

KEYWORDS: levetiracetam; subcutaneous route; palliative care; seizures; continuous infusion; prolonged use; end of life; antiepileptics; pharmacokinetics; tolerability.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define los cuidados paliativos como un abordaje que mejora la calidad de vida de los pacientes y de sus familias que afrontan los problemas asociados a una enfermedad que amenaza la vida, y reconoce su integración como un derecho en la atención sanitaria (9). El paradigma de los cuidados paliativos ha evolucionado desde la atención exclusiva de la fase final hasta el trabajo conjunto con la atención primaria y otras especialidades en el manejo de una sintomatología compleja, incluso durante intentos de tratamiento curativo (9).

Las crisis epilépticas constituyen un síntoma frecuente y angustiante en esta población. Pueden aparecer en distintos contextos, como una epilepsia preexistente o la presencia de tumores cerebrales primarios y secundarios, y alcanzan una prevalencia de hasta el 56 por ciento de los casos en la situación de final de vida en pacientes con tumores cerebrales (7,9). El control adecuado de las crisis reduce el riesgo de traumatismos, la carga asistencial y el sufrimiento del paciente y de su entorno, por lo que se considera un objetivo prioritario de la atención (9).

El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico indicado en la prevención y el

tratamiento de las crisis focales, generalizadas tonicoclónicas y mioclónicas (11). A diferencia de otros antiepilepticos, no se une a los receptores GABA, NMDA ni a los de las benzodiazepinas; se postula que interactúa con la proteína 2A de la vesícula sináptica, lo que altera la liberación de neurotransmisores, y que reduce la liberación de calcio intraneuronal e inhibe de forma parcial los canales de calcio de tipo N (12).

En el ámbito paliativo, la vía oral puede dejar de ser viable por náuseas y vómitos incoercibles, alteraciones de la absorción gastrointestinal, dificultades para la deglución o disminución del nivel de conciencia. En esos contextos se requieren vías alternativas para asegurar el manejo de los síntomas y la comodidad del paciente. La infusión subcutánea continua mediante

dispositivos portátiles, como los infusores tipo jeringa, permite la movilidad del paciente y evita la dependencia de un acceso intravenoso (1). El presente trabajo revisa de forma narrativa la evidencia reciente sobre la administración subcutánea de levetiracetam en adultos en cuidados paliativos, con especial atención al uso mantenido en el tiempo, e identifica las lagunas de conocimiento que conviene abordar.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos Embase, Medline, CINAHL y Cochrane, así como en Google Scholar para la literatura gris, combinando los términos levetiracetam, subcutáneo y paliativo, junto con estabilidad y compatibilidad (1). Se priorizaron las publicaciones de los últimos

cinco años referidas a la población adulta.

Se incluyeron casos clínicos, series, auditorías retrospectivas, estudios prospectivos, revisiones y guías de práctica clínica. Dos revisores cribaron títulos y resúmenes y extrajeron la información pertinente de los artículos seleccionados.

Propiedades farmacológicas del levetiracetam

El levetiracetam presenta características que lo hacen atractivo en cuidados paliativos. Se elimina principalmente por excreción renal, si bien alrededor de un tercio del fármaco se metaboliza por hidrólisis no hepática (8 según fuente primaria). La presentación oral muestra una absorción rápida y casi completa, con una biodisponibilidad superior al 95 por ciento y una vida media de eliminación de 6 a 8

horas en adultos y de 10 a 11 horas en personas mayores (13). Una revisión sistemática de farmacocinética poblacional identificó el peso corporal y la función renal como las covariables que más influyen en su aclaramiento (13).

El levetiracetam tiene escasas interacciones entre fármacos, aspecto relevante en pacientes polimedicados con perfiles farmacocinéticos cambiantes (1). Puede emplearse cuando otros antiepilépticos resultan problemáticos por interacciones o comorbilidades. En oncología, una revisión sistemática recomienda con firmeza el uso de un antiepiléptico no inductor enzimático tras la primera crisis en pacientes con tumores cerebrales, y el levetiracetam es el fármaco de primera elección más prescrito

(16). En la comparación de distintos antiepilépticos en pacientes con glioma y epilepsia, el levetiracetam mostró una eficacia elevada como monoterapia y la menor tasa de fracaso terapéutico (17). Cerca de la mitad de los efectos adversos observados en pacientes con glioma fueron de origen psiquiátrico, por lo que se aconseja cautela en personas con antecedentes de ansiedad o depresión; entre sus efectos secundarios figuran somnolencia, fatiga, riesgo de agitación y labilidad emocional (8). Las guías recientes de la Asociación Europea de Neurooncología recomiendan el levetiracetam y la lamotrigina como medicamentos preferentes en este contexto (10).

Justificación de la vía subcutánea y carácter de uso al margen de la ficha técnica

El levetiracetam está disponible en formulaciones oral y parenteral. La ficha técnica del producto parenteral recomienda su administración diluido en al menos 100 mL de un diluyente compatible, en infusión intravenosa de 15 minutos (1). En cuidados paliativos, en aras del control sintomático y la comodidad, los medicamentos pueden administrarse de un modo que se aparta de la autorización de comercialización, práctica conocida como uso al margen de la ficha técnica, que es más frecuente de lo que suele asumirse (14). La infusión subcutánea de levetiracetam se encuadra actualmente en esta categoría.

Cuando se administra por infusión subcutánea continua, la solución puede alcanzar concentraciones más altas que las recomendadas, mezclarse con diluyentes distintos a los indicados por el fabricante, infundirse durante periodos más largos, de 12 a 48 horas, o quedar expuesta a un rango más amplio de temperaturas, por ejemplo cuando el infusor reposa en la cama junto al paciente (1). Estos factores pueden influir en la estabilidad del fármaco y en la dosis realmente administrada, con repercusión potencial sobre el efecto terapéutico o la toxicidad.

Eficacia y pautas de dosificación en el uso subcutáneo prolongado

La tabla 1 resume el uso subcutáneo de levetiracetam descrito en la literatura reciente. Diversos casos clínicos han documentado su administración subcutánea con éxito (5,7). Más Sesé et al. describieron la experiencia en seis pacientes en cuidados paliativos a los que se cambió a la vía subcutánea cuando la oral dejó de ser posible; la administración fue intermitente cada 12 horas, con dilución en 100 mL de suero salino y dosis de 500 a 1500 mg por toma, con una duración media de 9,5 días y sin crisis tras el inicio de la vía subcutánea (5).

Tabla 1. Resumen del uso subcutáneo de levetiracetam descrito en la literatura reciente. Las dosis se expresan en miligramos por día.

Estudio (año)	Pacientes y diseño	Dosis diaria por vía subcutánea	Duración referida

Rémi et al. (revisión retrospectiva en Múnich)	20 pacientes, revisión de historias	960 a 4000 mg	Final de vida
Más Sesé et al. (2021)	6 pacientes, serie de casos	1000 a 3000 mg	Media de 9,5 días
Papa et al. (2021)	7 pacientes, estudio prospectivo	1000 a 3000 mg	Final de vida
Westphal et al. (2021)	1 paciente, caso clínico	1500 mg	Final de vida
Sutherland et al. (2021)	Auditoría y revisión	250 a 4000 mg	Final de vida
Kondasinghe et al. (2022)	8 pacientes, análisis retrospectivo	500 a 3000 mg	Mediana de 6,5 días
Monteiro et al. (2022)	4 pacientes, análisis observacional	2000 a 5000 mg	Final de vida
Gaviria Carrillo et al. (2023)	Experiencia clínica y revisión retrospectiva	1000 a 3000 mg	De 1 hasta 360 días

Se identificaron varias auditorías y revisiones retrospectivas de la infusión subcutánea continua. La revisión retrospectiva de Múnich notificó buena eficacia, buena tolerancia y una tasa de éxito del 80 por ciento en el control de los episodios epilépticos, con dosis diarias totales de 960 mg a 4 g, si bien la mayoría de los pacientes recibieron midazolam de forma concomitante (referida en 1). Kondasinghe et al. analizaron ocho pacientes con dosis de 500 a 3000 mg al día y concentraciones de infusión de 20 a 83 mg por mL; la duración mediana fue de 6,5 días, sin recurrencia de crisis en el 75 por ciento de los casos y sin efectos adversos comunicados (3). Sutherland et al. combinaron una revisión de la literatura con una auditoría observacional prospectiva, con dosis de 250 a 4000 mg al día y buena

tolerancia local cuando se empleó agua para inyección como diluyente (8).

La experiencia más relevante para el uso prolongado procede de Gaviria Carrillo et al., quienes describieron su práctica clínica y una revisión retrospectiva en dos hospitales; las dosis administradas oscilaron entre 1000 y 3000 mg diarios, el diagnóstico principal fue la epilepsia focal estructural y, de forma destacada, la duración del tratamiento subcutáneo abarcó desde un solo día hasta 360 días, con buena tolerabilidad y eficacia en el control de las crisis (2).

Este dato indica que la vía subcutánea no se limita necesariamente a la agonía y puede mantenerse durante meses en pacientes

seleccionados, incluso en régimen ambulatorio. En conjunto, las dosis diarias notificadas en la literatura abarcan un rango amplio, de 250 a 5000 mg, administradas en volúmenes y diluyentes diversos (1).

Tolerabilidad en los puntos de infusión durante el uso prolongado

La solución inyectable de levetiracetam posee una osmolaridad elevada, de 3610 mOsm por litro, motivo por el cual el fabricante aconseja diluirla en al menos 100 mL de líquido. En la infusión subcutánea continua pueden alcanzarse concentraciones superiores por el volumen limitado de los dispositivos (1). Pese a ello, la tolerancia local descrita es en general buena. En una serie de 20 pacientes que recibieron soluciones de alta osmolaridad por esta vía, 18 presentaron buena

tolerancia local y solo dos desarrollaron eritema en el punto de inyección (referida en 1). En otra auditoría, tres de siete pacientes con reacciones locales recibían mezclas en las que otros fármacos se combinaban con levetiracetam, mientras que en 19 pacientes que recibieron levetiracetam diluido con agua para inyección no se comunicó ninguna reacción local (8). La rotación periódica del punto de punción y la elección del diluyente y del volumen adecuados son medidas razonables para minimizar las reacciones locales en tratamientos mantenidos.

Conversión de la vía oral a la subcutánea

Al iniciar el levetiracetam se recomienda comenzar con dosis bajas e incrementarlas de forma gradual, considerando la función renal por ser la excreción renal una vía

principal de eliminación. La razón de conversión recomendada al pasar de la vía oral a la intravenosa es de 1:1, pero no se han realizado estudios formales que determinen la razón de conversión de la vía oral a la infusión subcutánea (1). Monteiro et al. identificaron cuatro pacientes en los que se empleó una razón subcutánea a oral de 1:1, con dosis de 2000 a 5000 mg diluidas en 100 mL de suero salino

administradas en bolo (4). En una revisión retrospectiva, en cinco pacientes las dosis subcutáneas fueron aproximadamente iguales a las orales, mientras que en otros las dosis por infusión subcutánea fueron en su mayoría superiores a las orales, sin que se conozcan con certeza los factores responsables de esa necesidad de dosis mayores (referida en 1).

Algoritmo para la transición de la vía oral a la vía subcutánea de levetiracetam en cuidados paliativos

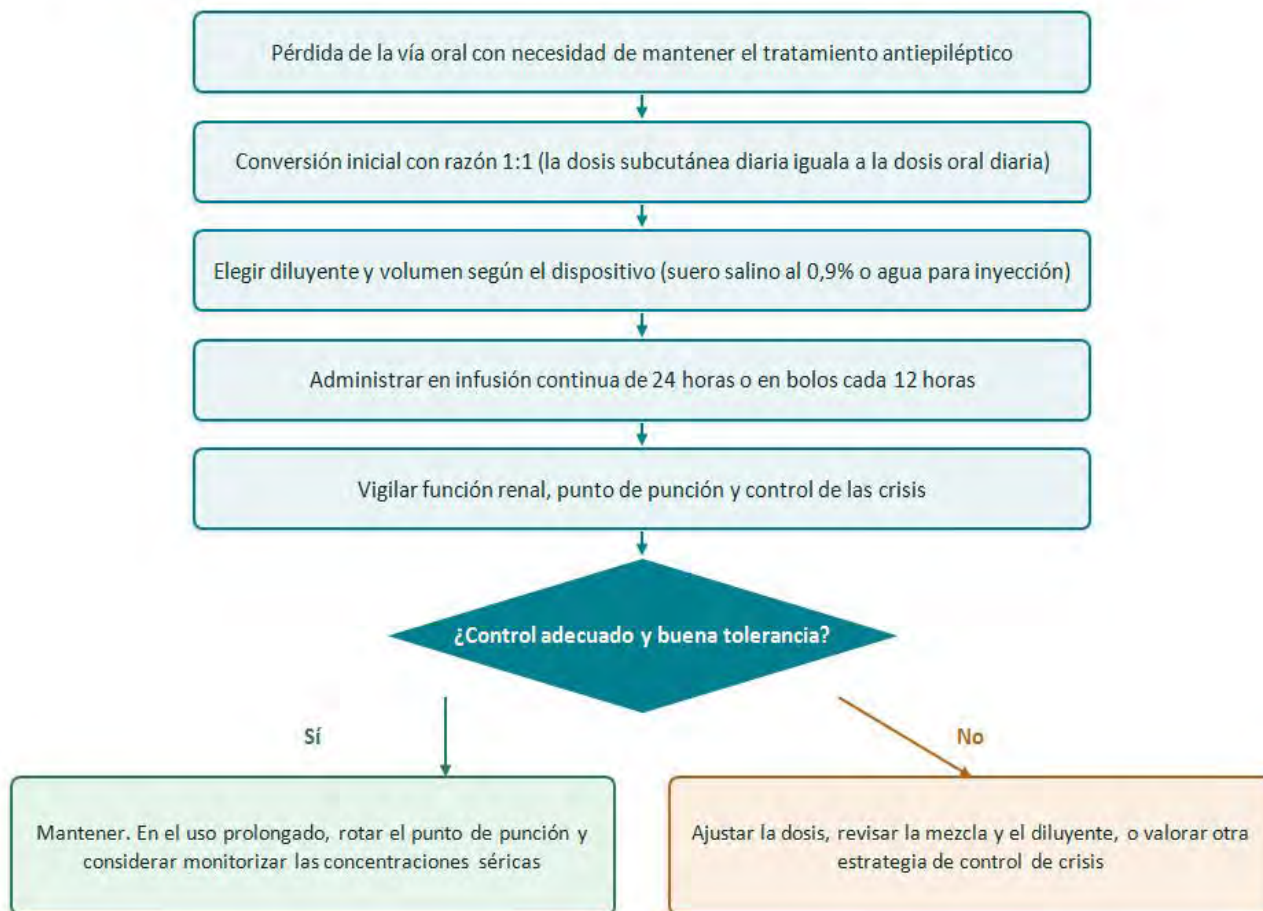


Figura 1. Algoritmo propuesto para la transición de la vía oral a la vía subcutánea de levetiracetam en cuidados paliativos. El esquema contempla la pérdida de la vía oral, la conversión inicial con una razón de 1:1, la elección del diluyente y del volumen según el dispositivo de infusión, la vigilancia de la función renal y de las reacciones en el punto de punción, y la posibilidad de monitorizar concentraciones séricas en situaciones de difícil control en el uso prolongado.

Farmacocinética del levetiracetam por vía subcutánea

Al tratarse de un uso al margen de la ficha técnica, no se dispone de los estudios de farmacocinética que se exigen para la autorización de comercialización. Westphal et al. comunicaron un caso en el que, con una dosis de 1500 mg cada 24 horas, las crisis quedaron controladas y las concentraciones séricas se situaron dentro o cerca del rango terapéutico de referencia (7). Papa et al. investigaron de forma prospectiva las concentraciones plasmáticas en siete pacientes que recibieron levetiracetam subcutáneo en infusión de 30 minutos cada 12 horas; la concentración plasmática media fue de 14,4 mg por litro con 1000 mg al día y de 27,7 mg por litro con 2000 mg al día, lo que sugiere una farmacocinética lineal con incremento

proporcional de la concentración en estado estacionario (6). El análisis farmacocinético poblacional reportó un aclaramiento aparente de 2,5 L por hora y una vida media terminal de 10,4 horas, valores en un rango similar al descrito tras la infusión intravenosa breve y la administración oral (6). Estos resultados confirman la absorción sistémica del fármaco por vía subcutánea, si bien el perfil de concentración a lo largo del tiempo en una infusión continua diferirá del observado tras una infusión breve.

Estabilidad y compatibilidad de las mezclas

La información sobre estabilidad y compatibilidad es limitada y resulta especialmente relevante en el uso prolongado, donde es frecuente el deseo clínico de combinar el levetiracetam con otros fármacos en una misma infusión. La

solución de levetiracetam contiene un tampón de acetato que ajusta el pH a 5,5; mezclar otras soluciones puede modificar el pH e influir en la estabilidad y la compatibilidad, con riesgo de precipitación, reducción de la dosis administrada, obstrucción de las líneas o formación de compuestos sin actividad o con actividad distinta (1). Un estudio evaluó la estabilidad del levetiracetam a 1000 mg en 25 mL de suero salino, conservado entre 2 y 8 grados Celsius, y observó estabilidad física y química durante un máximo de 14 días, aunque no se ensayaron temperaturas ambientales o más elevadas, como las que pueden producirse en la práctica clínica (referida en 1).

Los casos y auditorías describen la combinación de levetiracetam con metamizol, midazolam, morfina, butilbromuro de hioscina, hidromorfona, metotrimoprazina, metoclopramida, dexametasona, haloperidol, glicopirronio y clonidina (referidas en 1). Otras fuentes reconocen la falta de datos de compatibilidad, pero la experiencia clínica sugiere posible compatibilidad con varios de estos fármacos. Los escasos estudios de compatibilidad física disponibles se realizaron con combinaciones propias del entorno de cuidados intensivos y durante periodos breves, por lo que no representan las mezclas ni los tiempos habituales en cuidados paliativos (15). Esta heterogeneidad ilustra el deseo clínico de mezclar fármacos, pero también la ausencia de datos sólidos que respalden dicha

práctica, ya que con frecuencia no se especifican las concentraciones de cada fármaco, la duración de la infusión ni el diluyente empleado (1).

Consideraciones para el uso prolongado

La síntesis de la evidencia permite extraer varias consideraciones para el empleo mantenido de levetiracetam por vía subcutánea. En primer lugar, aunque la mayor parte de la literatura se centra en la situación de final de vida y en tratamientos de pocos días, la experiencia que documenta su uso durante semanas y hasta varios meses respalda su viabilidad como estrategia prolongada en pacientes seleccionados (2,7). En segundo lugar, la farmacocinética lineal y la consecución de concentraciones terapéuticas apoyan la previsibilidad del tratamiento sostenido y

abren la puerta a la monitorización de concentraciones séricas en situaciones de difícil control (6,7). En tercer lugar, la tolerancia local favorable, junto con medidas como la rotación del punto de punción, la elección cuidadosa del diluyente y del volumen, y la vigilancia de la función renal, contribuyen a la seguridad del tratamiento prolongado (8,13).

La principal limitación para recomendar con plena confianza el uso prolongado, sobre todo en mezclas con otros fármacos, es la escasez de datos de estabilidad y compatibilidad en condiciones reales, es decir, a temperatura ambiente o corporal y durante intervalos de 24 horas o superiores. La mayoría de la evidencia procede de casos clínicos y auditorías retrospectivas, con limitaciones inherentes a la documentación disponible, y solo se dispone de un estudio

prospectivo de farmacocinética y de un estudio de estabilidad de la solución de infusión (1). Los ensayos aleatorizados son difíciles de realizar en cuidados paliativos, pero los estudios prospectivos de farmacocinética y, sobre todo, los estudios de estabilidad y compatibilidad con métodos analíticos validados son una necesidad prioritaria y un campo en el que el personal farmacéutico puede desempeñar un papel relevante (1).

Sumario

El levetiracetam se emplea por vía subcutánea, en bolos intermitentes y en infusión continua, para el control de las crisis epilépticas en cuidados paliativos cuando se pierde la vía oral. Las dosis diarias descritas oscilan entre 250 y 5000 mg, con buena eficacia anecdótica y, en

general, buena tolerancia local, pese a la elevada osmolaridad de la solución. La conversión desde la vía oral suele realizarse con una razón de 1:1, aunque algunos pacientes precisan dosis mayores. La farmacocinética por vía subcutánea es lineal y permite alcanzar concentraciones terapéuticas. Existe experiencia de uso prolongado, de hasta 360 días, que sustenta su viabilidad más allá de la fase de agonía. La principal laguna de conocimiento es la falta de estudios de estabilidad y compatibilidad en condiciones de práctica real, en especial para las mezclas con otros fármacos. Se necesitan estudios prospectivos de farmacocinética, estabilidad y compatibilidad que respalden recomendaciones de práctica clínica seguras para el uso prolongado de levetiracetam por vía subcutánea.

Agradecimientos

El autor agradece al personal de enfermería, farmacia y medicina de la Unidad de Cuidados Paliativos su colaboración en la atención de los pacientes. Esta revisión no recibió financiación externa. El autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Beschi F, Hughes R, Schneider J. Administration of levetiracetam via subcutaneous infusion for seizure control in the palliative care setting: a narrative review. *Pharmacy (Basel)*. 2024;12(4):125.
2. Gaviria Carrillo M, Mora Muñoz L, Diaz Forero AF, Vargas Osorio J, Torres Ballesteros V, Estrada J, Vélez Van Meerbeke A, Rodríguez JH. Experience of subcutaneous levetiracetam in palliative care. *Med Princ Pract*. 2023;32(1):90 a 95.
3. Kondasinghe JS, Look ML, Moffat P, Bradley K. Subcutaneous levetiracetam and sodium valproate use in palliative care patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2022;36(4):228 a 232.
4. Monteiro RL, Moreira JG, Barroso J, Oliveira JE, Gonçalves E. Letter to the editor: use of subcutaneous levetiracetam in palliative care. *J Palliat Med*. 2022;25(7):1019 a 1020.
5. Más Sesé G, Martín Bautista D, Navarro Catalá A. Experience of using subcutaneous levetiracetam in palliative patients. *Neurologia*. 2021;36(6):474 a 475.
6. Papa P, Oricchio F, Ginés M, Maldonado C, Tashjian A, Ibarra M, Percovich M, Fagiolino P, Pedragosa B, Vázquez M. Pharmacokinetics of subcutaneous levetiracetam in palliative care patients. *J Palliat Med*. 2021;24(2):248 a 251.
7. Westphal S, Hertler C, Blum D, Schettle M. Subcutaneous levetiracetam application sustains therapeutic drug levels. *Palliat Med Rep*. 2021;2(1):157 a 159.

8. Sutherland A, Meldon C, Harrison T, Miller M. Subcutaneous levetiracetam for the management of seizures at the end of life: an audit and updated literature review. *J Palliat Med.* 2021;24(7):976 a 981.

9. Koekkoek JAF, van der Meer PB, Pace A, Hertler C, Harrison R, Leeper HE, Forst DA, Jalali R, Oliver K, Philip J, et al. Palliative care and end of life care in adults with malignant brain tumors. *Neuro Oncol.* 2023;25(3):447 a 456.

10. Roth P, Pace A, Le Rhun E, Weller M, Ay C, Cohen Jonathan Moyal E, Coomans M, Giusti R, Jordan K, Nishikawa R, et al. Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2021;32(2):171 a 182.

11. Celdran de Castro A, Nascimento FA, Beltran Corbellini Á, Toledano R, Garcia Morales I, Gil Nagel A, Aledo Serrano Á. Levetiracetam, from broad spectrum use to precision prescription: a

narrative review and expert opinion. *Seizure.* 2023;107:121 a 131.

12. Contreras García IJ, Cárdenas Rodríguez N, Romo Mancillas A, Bandala C, Zamudio SR, Gómez Manzo S, Hernández Ochoa B, Mendoza Torreblanca JG, Pichardo Macías LA. Levetiracetam mechanisms of action: from molecules to systems. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(4):475.

13. Li ZR, Wang CY, Zhu X, Jiao Z. Population pharmacokinetics of levetiracetam: a systematic review. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(3):305 a 318.

14. Hagemann V, Bausewein C, Remi C. Off label use in adult palliative care, more common than expected. A retrospective chart review. *Eur J Hosp Pharm.* 2022;29(6):329 a 335.

15. Lee TM, Villareal CL, Meyer LM. Y site compatibility of intravenous levetiracetam with commonly used critical care medications. *Hosp Pharm.* 2021;56(4):282 a 286.

16. van der Meer PB, Dirven L, van den Bent MJ, Preusser M, Taphoorn MJB, Rudá R, Koekkoek JAF. Prescription preferences of antiepileptic drugs in brain tumor patients: an international survey among EANO members. *Neurooncol Pract.* 2022;9(2):105 a 113.

17. van der Meer PB, Taphoorn MJB, Koekkoek JAF. Management of epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Oncol.* 2022;34(6):685 a 690.