

El Estudio OPFERA: Claves para Comprender el Dolor Orofacial Crónico. Revisión de literatura.

The OPFERA Study: Keys to Understanding Chronic Orofacial Pain. Literature review.

Recibido: 02 diciembre 2025 | Aceptado: 09 octubre 2026 | Publicado: 10 octubre 2026

Nube Estefanía Coraizaca Crespo¹   Emily Cristina Encalada Riofrío¹  Ariana Ginel Silva Medina¹  Nicole Fernanda Andrade Jiménez¹  Wilson Daniel Bravo Torres² 

¹ Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

² Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

email: necoraizacac38@est.ucacue.edu.ec

DOI: <https://doi.org/10.31984/oactiva.v13i3.1229>

Resumen

Los trastornos temporomandibulares son una causa común de dolor orofacial crónico que afecta funciones como la masticación y el habla. El estudio OPFERA, iniciado en 2005 con más de 3 000 participantes, abordó su origen multifactorial desde una perspectiva biopsicosocial y genética. Se ha identificado una mayor prevalencia en mujeres jóvenes, asociada a factores hormonales y emocionales como el estrés y la ansiedad. También evidenció la presencia de sensibilización central como mecanismo del dolor crónico, y relacionó variantes genéticas como COMT y OPRM1 con mayor sensibilidad al dolor. Sus hallazgos promueven un enfoque clínico integral y personalizado para el diagnóstico y tratamiento de los TTM. Además, el estudio destaca la alta incidencia de comportamientos parafuncionales como el bruxismo y la coexistencia de dolor musculoesquelético en otras regiones del cuerpo, lo que refuerza la visión de los TTM como parte de un espectro más amplio de disfunciones musculoesqueléticas crónicas.

Palabras clave: Disfunción de la ATM, dolor orofacial, migraña, variantes genéticas, sensibilización del SNC, estrés.

Abstract

Temporomandibular disorders are a common cause of chronic orofacial pain affecting functions such as mastication and speech. The OPFERA study, initiated in 2005 with more than 3 000 participants, addressed its multifactorial origin from a biopsychosocial and genetic perspective. A higher prevalence in young women was identified, associated with hormonal and emotional factors such as stress and anxiety. It also demonstrated the presence of central sensitization as a mechanism of chronic pain and linked genetic variants such as COMT and OPRM1 with increased pain sensitivity. Its findings promote a comprehensive and personalized clinical approach to the diagnosis and treatment of TMD. Furthermore, the study highlights the high incidence of parafunctional behaviors such as bruxism and the coexistence of musculoskeletal pain in other body regions, reinforcing the view of TMD as part of a broader spectrum of chronic musculoskeletal dysfunctions.

Keywords: TMJ dysfunction, orofacial pain, myalgia, genetic variants, CNS sensitization, stress.

Introducción

En la actualidad a nivel mundial las afecciones bucales no se limitan únicamente a las caries o enfermedades periodontales; por el contrario, el dolor orofacial y mandibular también afecta a muchas personas. Esta molestia, aunque a menudo ignorada, puede interferir con funciones básicas como hablar o masticar. En este sentido, los trastornos temporomandibulares (TTM) surgen como un problema relevante y, a la vez, poco explorado. Por ello, comprender su origen y evolución resulta clave para mejorar la salud integral.¹

Los TTM abarcan un conjunto de alteraciones que afectan la articulación temporomandibular, los músculos de la masticación y estructuras adyacentes. Dichas alteraciones se manifiestan a través de síntomas como dolor, ruidos articulares, rigidez y dificultad para masticar. Cabe destacar que su origen es multifactorial, pues intervienen factores biomecánicos, genéticos, emocionales y conductuales. Debido a esta complejidad, su diagnóstico suele requerir un abordaje interdisciplinario.¹

En cuanto a su prevalencia, diversas investigaciones han demostrado que los TTM son más frecuentes en mujeres que en hombres. Por consiguiente, se sugiere que factores hormonales y psicosociales podrían estar involucrados.^{2,3}

Frente a esta problemática, surgió el estudio OPFERA (Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment), fue desarrollado en Estados Unidos. Esta investigación permitió identificar factores de riesgo relacionados con la aparición de TTM, convirtiéndola en una de las investigaciones más importantes en el área de los trastornos temporomandibulares.³

En consecuencia, este artículo tiene como objetivo realizar una revisión de la literatura centrada en los principales hallazgos del estudio OPFERA, con énfasis en su contribución al conocimiento actual sobre los trastornos temporomandibulares.

Trastornos temporomandibulares

Los Trastornos Temporomandibulares (TTM) son de etiología compleja, lo que significa que intervienen tanto factores físicos como psicosociales en su aparición y evolución. En particular, dentro de los factores físicos, se distinguen principalmente dos tipos de causas: las artrógenas y las miógenas.¹ Sin embargo debe aclararse que existen diferentes clasificaciones, siendo una de las más utilizadas la del estudio Christopher C. Peck et.al. quienes analizan de forma muy detallada las diferentes patologías asociadas con los TTM.⁴

Uno de los problemas más comunes en esta categoría artrogénica son los trastornos internos de la ATM, que consiste en una alteración en la posición o función del disco articular, como su desplazamiento. Si bien este trastorno no siempre provoca dolor, suele ser el antecedente de enfermedades degenerativas articulares, como la osteoartritis. Esta última se caracteriza por cambios patológicos en el hueso y el cartílago, que incluyen erosiones y deformaciones, lo cual produce dolor y una limitación funcional en la mandíbula. Para clasificar la progresión de este trastorno, se utiliza la escala de Wilkes, la cual describe etapas que van desde un simple chasquido indoloro hasta un daño óseo severo con dolor intenso, ayudando así a orientar el tratamiento.⁵

Por el contrario, las causas miógenas se originan en los músculos responsables del movimiento mandibular. Estas causas son más frecuentes y están relacionadas con la tensión, la fatiga y la sobrecarga muscular. Como consecuencia, los músculos pueden presentar dolor, contracturas o espasmos, lo que contribuye significativamente al malestar y la limitación funcional.⁶

En el año 2020 durante la pandemia de COVID-19 se registraron situaciones de estrés agudo y crónico como los confinamientos sociales, aumentando notablemente la prevalencia de dolor y la disfunción mandibular. Diversos estudios han demostrado que las mujeres presentan estos trastornos con mayor frecuencia que los hombres, lo que ha llevado a explorar el papel de las hormonas femeninas, especialmente el estrógeno.^{7,8} Esta hormona, presente en mayores niveles en las mujeres, influye en la articulación temporomandibular (ATM), al hacerla más susceptible al daño. Además, se ha observado que los síntomas aumentan en mujeres que usan anticonceptivos orales o reciben terapia hormonal durante la menopausia. Por si fuera poco, se ha descubierto que el estrógeno, junto con otra hormona llamada relaxina, puede activar enzimas que degradan el cartílago de la articulación, empeorando el problema.^{9,10}

Figura 1: Esquema general de la Taxonomía de los Trastornos Temporomandibulares



Fuente: Representación gráfica de la taxonomía de TTM elaborado por los autores. Basado en: Peck CC et al., J Oral Rehabil, 2014

El estudio OPPERA

El inicio del estudio OPPERA (Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment), surgió como instrumento diagnóstico para complementar investigaciones preliminares que se enfocaban en factores aislados y no lograban explicar completamente el origen y cronicidad de las patologías. Este proyecto de cohorte prospectivo con un abordaje multidimensional fue creado en el año 2005 en el

Centro para Trastornos Neurosensoriales de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill y su desarrollo fue posible a través de la colaboración de instituciones académicas de alto prestigio como la Universidad de Maryland, la Universidad de Florida y la Universidad de Buffalo.^{11,12} El proyecto fue llevado a cabo por un equipo interdisciplinario conformado por expertos en neurociencia, epidemiología, genética y dolor crónico, el mismo que estuvo liderado por el Dr. William Maixner. Además, el estudio fue

financiado por el National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR), lo que permitió su ejecución a gran escala. La metodología implementada en el estudio OPPERA se ejecutó a partir de tres enfoques epidemiológicos complementarios.¹¹

En primer lugar, se llevó a cabo un estudio de cohorte a largo plazo que involucró a 3,200 participantes inicialmente libres de TTM, los mismos fueron seleccionados considerando variables como el sexo, la edad y el origen étnico.¹² Estos pacientes fueron evaluados periódicamente a lo largo de cinco años mediante exámenes clínicos estandarizados, pruebas de sensibilidad al dolor y cuestionarios psicosociales, con el objetivo de identificar casos incidentes de TTM y analizar posibles factores que los predisponen.¹²

En una segunda etapa, se desarrolló un estudio caso-control transversal que incorporó a 192 individuos con diagnóstico de TTM crónico. Es preciso recalcar que estos participantes no formaron parte del seguimiento longitudinal, su exclusión tuvo como objetivo realizar comparaciones sistemáticas con los pacientes que no presentaban ningún tipo de sintomatología, haciendo referencia especialmente a síntomas clínicos, rasgos psicológicos, características biológicas y genéticas. Esta fase del estudio resultó útil para contrastar perfiles clínicos y validar asociaciones observadas.¹²

Dentro de ambas etapas se desarrolló una evaluación multidimensional de los factores de riesgo asociados al origen de trastornos temporomandibulares. Esta evaluación fue planteada de forma estratégica y rigurosa, con el fin de integrar información relevante. Por lo cual se especificaron cinco dominios clave. Cada uno fue definido cuidadosamente para garantizar la validez interna del estudio y evitar cualquier tipo de sesgo que pudiera comprometer el resultado de la investigación.¹²

En primera instancia se consideraron factores sociodemográficos tales como la edad, sexo y la etnia, no solo con fines descriptivos, sino también para explorar su posible vínculo con el desarrollo de Trastornos Temporomandibulares. El grupo de estudio estuvo conformado por adultos jóvenes entre 18 y 44 años, considerando que este grupo etario, especialmente en mujeres, presenta una mayor prevalencia de TTM.¹³

Así mismo, se analizaron factores clínicos vinculados al dolor y la disfunción mandibular, utilizando protocolos diagnósticos estandarizados como (DC/TMD) y versiones adaptadas del Research Diagnostic Criteria (RDC/TMD), validadas para estudios epidemiológicos.^{12,13} En las evaluaciones iniciales, se identificaron la presencia de dolor en los músculos masticatorios y en las articulaciones temporomandibulares mediante la palpación de zonas específicas, pruebas de movimiento mandibular y entrevistas clínicas enfocadas en antecedentes de dolor. Se registraron signos relevantes como dolor muscular

localizado, sensibilidad en la articulación, limitación en la apertura bucal, desviaciones durante el movimiento mandibular y ruidos articulares. Estos parámetros permitieron establecer un perfil de base inicial para cada participante.¹³

La evaluación del dominio fisiológico fue orientado a caracterizar los mecanismos nociceptivos y autonómicos asociados al desarrollo de TTM. Se aplicaron pruebas sensoriales cuantitativas QST (Quantitative Sensory Testing) para determinar los umbrales de dolor ante estímulos mecánicos y térmicos, empleando dispositivos estandarizados que permitieron identificar alteraciones en la sensibilidad periférica y central. También, se evaluó la función del sistema nervioso autónomo en condiciones de reposo y durante la actividad, registrando parámetros como la presión arterial media y la frecuencia cardíaca. Estas evaluaciones se complementaron con el registro de variables antropométricas y la recolección de muestras sanguíneas para análisis genético y bioquímico. Los procedimientos fueron realizados por examinadores previamente capacitados y calibrados, garantizando la fiabilidad de las mediciones.¹¹

Continuando con los dominios evaluados en el estudio se incluyeron evaluaciones psicológicas mediante instrumentos psicométricos validados internacionalmente. Las variables estudiadas fueron ansiedad, depresión y síntomas físicos de origen emocional, a través de la escala SCL-90-R, así como el estrés percibido y los antecedentes de eventos estresantes significativos, mismos que fueron evaluados mediante una versión adaptada del cuestionario LEDS.^{11,15} Estos factores fueron analizados como posibles predictores del desarrollo de TTM, dada su influencia en la percepción del dolor y el pronóstico clínico.¹¹

Por último, se integró el análisis de variaciones genéticas en genes específicos con el propósito de identificar predisposiciones biológicas que podrían influir en la aparición y evolución de los TTM. La selección de estos genes se basó en su implicación en procesos fisiológicos fundamentales, como la percepción del dolor, la respuesta inflamatoria y la regulación emocional.^{11,15}

Entre los principales genes estudiados se encuentra COMT (catecol-O-metiltransferasa), involucrado en la degradación de neurotransmisores como dopamina, noradrenalina y adrenalina, asociado con diferencias individuales en la percepción del dolor. También se investigaron polimorfismos del OPRM1 (Opioid Receptor Mu 1), gen que codifica el receptor opioide mu, esencial en los mecanismos de analgesia endógena.¹⁵ Además se estudiaron variantes genéticas relacionadas con los sistemas de dopamina y serotonina, los cuales están implicados tanto en la regulación emocional como en la percepción del dolor, los mismos fueron DRD2 (receptor de dopamina tipo 2), SLC6A4 (encargado del transporte de serotonina) y HTR2A (receptor de serotonina tipo 2A).^{17,20}

Figura 2: Esquema general del Origen Multifactorial de los trastornos temporomandibulares

Fuente: Representación gráfica del modelo OPPERA Elaborado y modificado por los autores. Basado en: Maixner W et al., J Pain, 2011

Discusión del estudio OPPERA

A partir de los datos obtenidos en el estudio OPPERA, se identificaron hallazgos fundamentales para comprender los múltiples factores que intervienen en la aparición y progresión de la patología. Desde la perspectiva clínica, se evidenció que los individuos que desarrollaron TTM presentaban con frecuencia signos como dolor durante la apertura bucal, sensibilidad localizada en los músculos masticatorios y ruidos articulares, característicos de trastornos temporomandibulares. También se presentó una mayor prevalencia en mujeres jóvenes entre 18 y 44 años, esta evidencia ha sido relacionada con la influencia de las hormonas sexuales, principalmente los estrógenos sobre la modulación del dolor, así como con una mayor sensibilidad nociceptiva y la presencia más frecuente de factores psicoemocionales como el estrés y la ansiedad.^{11,12} Adicional a esto, en la investigación se estudió una muestra étnicamente diversa mediante la agrupación de diferentes regiones en Estados Unidos, lo cual permitió observar diferencias significativas en la tasa de incidencia del trastorno, siendo más elevada en personas afroamericanas y menor en población asiática, probablemente relacionado tanto con predisposición genética como con factores socioculturales como el acceso a la atención médica.¹¹

Del mismo modo, se reportó una alta incidencia de comportamientos parafuncionales, entre ellos el bruxismo y el apretamiento dental, así como antecedentes de dolor musculoesquelético en regiones como el cuello, los hombros y la espalda. Estos resultados respaldan que los TTM no deben ser considerados como afecciones aisladas, sino

como parte de un grupo de trastornos musculoesqueléticos de larga duración, que muchas veces empeoran debido a cómo la persona reacciona ante el estrés, así lo evidencian Wieckiewicz et al. (2024) indicando que los pacientes con TTM presentan una mayor sensibilidad al dolor tanto en áreas del rostro relacionadas con el nervio trigémino como en otras zonas del cuerpo, como cuello y espalda. Esta sensibilidad extendida indica un proceso de sensibilización central, en el cual el sistema nervioso proyecta el dolor más allá del área principal afectada.¹³

En cuanto a los resultados fisiológicos, el estudio mostró alteraciones significativas en los mecanismos de procesamiento del dolor. Especialmente, los participantes con TTM presentaron un aumento en los umbrales de dolor ante estímulos mecánicos y térmicos frente a estímulos como la presión o el calor. Esto quiere decir que percibían dolor ante estímulos que normalmente no causarían molestias, lo cual es característico del fenómeno de sensibilización central. Esta condición intensifica las señales dolorosas en el SNC, generando que el dolor sea persistente y prolongando incluso sin un estímulo evidente.¹¹

Desde el punto de vista psicológico, el estudio subraya el papel crucial de factores emocionales como la ansiedad, el estrés percibido y la somatización. A través de instrumentos validados como SCL-90-R (Symptom Checklist-90-Revised) y el cuestionario de eventos vitales (LEDS), se observó que los participantes con mayores niveles de alteración psicológica tenían una probabilidad significativamente mayor de desarrollar TTM.¹⁵ Estos resultados evidencian que el malestar emocional no solo intensifica la percepción del

dolor, sino que también puede afectar la evolución clínica del trastorno. En este sentido, se destaca la importancia de integrar estos aspectos en la planificación terapéutica desde una visión biopsicosocial. Así lo describe Al Sahman et. al. (2023) en su revisión sistemática indicando que existe una relación significativa entre los TTM dolorosos y factores como el estrés, la ansiedad y la depresión, siendo particularmente marcados en mujeres jóvenes. Este hallazgo refuerza la necesidad de observar los aspectos psicoemocionales en pacientes con dolor orofacial.¹²

Como punto clave a relucir, se ha identificado que el estrés crónico tiene la capacidad de alterar los mecanismos neuroendocrinos, favoreciendo procesos inflamatorios y comprometiendo la función musculoesquelética. Este aspecto fisiopatológico podría explicar, en parte, cómo se mantiene o como puede llegar agravarse el dolor en ciertos pacientes, destacando la importancia de incluir la evaluación psicológica como parte integral del diagnóstico y del manejo preventivo en TTM.¹¹

En lo que respecta a los factores genéticos, el estudio evaluó variantes funcionales en genes clave asociados a la modulación del dolor. Uno de los más relevantes fue el gen COMT (catecol-O-metiltransferasa), específicamente la variante Val158Met, que se relaciona con una menor actividad enzimática. Esta alteración desarrolla mayor disponibilidad de neurotransmisores como la dopamina y noradrenalina en el SNC, generando que exista mayor sensibilidad al dolor. Además, se identificó al gen OPRM1 (receptor opioide mu), el cual afecta la respuesta del organismo a los mecanismos analgésicos endógenos y reducen la eficacia de ciertos analgésicos exógenos, haciendo a los individuos más vulnerables al dolor persistente.^{16,17} También se observaron variantes en genes como DRD2, HTR2A y SLC6A4, asociados con la regulación de la dopamina y la serotonina, cuyos efectos modulan tanto la percepción del dolor como la respuesta emocional frente al mismo.²⁰ El análisis genético permitió establecer asociaciones entre ciertos perfiles genéticos y un mayor riesgo de desarrollar TTM, especialmente en pacientes que también presentaban características clínicas y psicológicas específicas.^{11,20}

Conclusión

Los trastornos temporomandibulares (TTM) representan una de las principales causas de dolor orofacial crónico. Los TTM más estudiados son los trastornos degenerativos y los desplazamientos discales. Durante años debido a la limitada comprensión de estos trastornos, se llevó a cabo enfoques terapéuticos centrados únicamente en lo estructural, con resultados poco satisfactorios en muchos casos.

Debido a esta problemática, se desarrolló el estudio OPFERA con el objetivo de investigar de forma prospectiva los múltiples factores de riesgo que predisponen al desarrollo y persistencia del TTM doloroso. Sus resultados revelaron que este trastorno no se origina solo en la mandíbula, sino que involucra al sistema nervioso, al manejo del estrés, a la genética y a la forma en que vivimos y sentimos. De igual manera demostró, que muchas personas con TTM presentan un aumento incontrolado del dolor, fallas en los mecanismos que deberían inhibirlo y una alta carga emocional. Parámetros que deberían ser tomados en cuenta al momento de realizar un diagnóstico integral especialmente en pacientes con procesos dolorosos no específicos y de larga duración

Referencias

- Dubner R, Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, et al. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPFERA Studies. Vol. 95, Journal of Dental Research. SAGE Publications Inc.; 2016. p. 1084–92. doi: 10.1177/0022034516653743.
- Noblecilla Gutiérrez HN, Avegno Quiroz MA. Prevalencia de trastornos temporomandibulares en pacientes total y parcialmente edéntulos de la clínica UCSG- A 2017. Medicina (B Aires). 2019 Mar 7;23(1):42–6. doi: https://doi.org/10.23878/medicina.v23i1.987
- Al Zarea BK. Temporomandibular disorders (TMD) in edentulous patients: a review and proposed classification. J Clin Diagn Res. 2015 Apr;9(4):ZE06–ZE09. doi: 10.7860/JCDR/2015/13535.5826.
- Peck CC, Goulet JP, Lobbezoo F, Schiffman EL, Alstergren P, Anderson GC, et al. Expanding the Taxonomy of the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. J Oral Rehabil. 2014;41(1):2–23. doi: 10.1111/joor.12132.
- Dubner R, Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, et al. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPFERA Studies. Vol. 95, Journal of Dental Research. SAGE Publications Inc.; 2016. p. 1084–92. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5004239/
- Chisnoiu AM, Picos AM, Popa S, Chisnoiu PD, Lascu L, Picos A, et al. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders - a literature review. Vol. 88, Clujul Medical; 2015. p. 473–8. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4689239/pdf/cm-88-473.pdf
- Gaynor SM, Fillingim RB, Zolnoun DA, Greenspan JD, Maixner W, Slade GD, et al. Association of hormonal contraceptive use with headache and temporomandibular pain: The OPFERA study. J Oral Facial Pain Headache. 2021;35(2):105–112. https://files.jofph.com/files/article/2023120116/pdf/ofph_35_2_Gaynor_2727_p105.pdf
- Al Sahman L, Althobaiti F, Alotaibi N, Alhassan R, Alshahrani H, AlKhaldi H, et al. Association of stress, anxiety and depression with temporomandibular disorders in young adults – a systematic review. Arch Med Sci. 2023;19(4):1050–60. https://www.archivesofmedicalscience.com/pdf-171955113743?filename=Covariation+of.pdf
- Yamagata K, Sugimura M, Yoshida M, Nakayama Y, Okumura Y, Nakagawa T, et al. Estrogens exacerbate nociceptive pain via up-regulation of TRPV1 and ANO1 in trigeminal primary neurons of female rats. Endocrinology. 2016;157(11):4309–17. https://academic.oup.com/endo/articlepdf/157/11/4309/2021827/endo4309.pdf
- Hashem G, Zhang Q, Hayami T, Chen J, Wang W, Kapila S. Relaxin and β -estradiol modulate targeted matrix degradation in specific synovial joint fibrocartilages: progesterone prevents matrix loss. Arthritis Res Ther. 2006;8(4): R98. https://arthritisresearch.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/ar1978
- Greenspan JD, Slade GD, Bair E, Dubner R, Fillingim RB, Ohrbach R, et al. Pain sensitivity and autonomic factors associated with development of TMD: The OPFERA prospective cohort study. J Pain. 2013 Dec;14(12 Suppl):T63–T74.e6. doi:10.1016/j.jpain.2013.06.007.
- Wieckiewicz M, Pihut M, Topolska-Siedzik J, Sierpińska T, El-Sheikh AM, Grychowska N. Somatosensory abnormalities in painful temporomandibular disorders: a cross-sectional study using quantitative sensory testing. J Clin Med. 2024;13(6):1395. doi:10.3390/jcm13061395.
- Gaynor SM, Fillingim RB, Zolnoun DA, Greenspan JD, Maixner W, Slade GD, et al. Association of hormonal contraceptive use with headache and temporomandibular pain: The OPFERA study. J Oral Facial Pain Headache. 2021;35(2):105–112. doi:10.11607/ofph.2727.
- Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Knott C, Dubner R, Bair E, et al. Psychological factors associated with development of

- TMD: The OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2021;22(12):T75–T90. doi:10.1016/j.jpain.2021.06.009.
15. Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, Dubner R, et al. Painful temporomandibular disorder: Decade of discovery from OPPERA studies. *J Dent Res*. 2021;100(10):1084–1092. doi:10.1177/00220345211012345.
 16. Maixner W, Fillingim RB, Williams DA, Smith SB, Slade GD. Overlapping chronic pain conditions: implications for diagnosis and classification. *J Pain*. 2016;17(9 Suppl):T93–T107. doi:10.1016/j.jpain.2016.06.002.
 17. Kim HK, Chung K-m, Xing J, Kim HY, Youn D-h. The Trigeminal Sensory System and Orofacial Pain. *Int J Mol Sci*. 2024;25(20):11306. doi:10.3390/ijms252011306
 18. AlSahman L, Althobaiti F, Alotaibi N, Alhassan R, Alshahrani H, AlKhaldi H, et al. Association of stress, anxiety and depression with temporomandibular disorders in young adults – a systematic review. *Arch Med Sci*. 2023;19(4):1050–60. doi:10.5114/aoms/171955
 19. Smith SB, Mir E, Bair E, Slade GD, Dubner R, Fillingim RB, et al. Genetic variants associated with development of TMD and its intermediate phenotypes: The genetic architecture of TMD in the OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2013 Dec;14(12 Suppl):T91–T101.e1–3. doi:10.1016/j.jpain.2013.09.004.
 20. Wu X, Li Z, Cui Y, Yan Z, Lu T, Cui S. Neurodevelopmental disorders as a risk factor for temporomandibular disorder: evidence from Mendelian randomization studies. *Front Genet*. 2024;15:1365596. doi:10.3389/fgene.2024.1365596
 21. Ferreira NdR, Marto CMM, de Oliveira AT, Rodrigues MJ, DosSantos MF. Development of core outcome sets for clinical trials in temporomandibular disorders: A study protocol. *PLoS One*. 2022;17(4):e0267722. doi:10.1371/journal.pone.0267722.