

# Ozonoterapia sistémica e intra-articular en la artritis de la articulación temporomandibular por artritis reumatoide

Ivonne Méndez-Pérez, Alejandro del Cerro-Montesino, Roosevelt Cámara-Peña, Julio Martínez-Godínez\* y Silvia Menéndez-Cepero.

Centro de Investigaciones del Ozono, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: nazarina@infomed.sld.cu \* Radiología, Hospital Carlos "J. Finlay".

Recibido: 6 de febrero de 2010.

Aceptado: 15 de julio de 2010.

Palabras clave: ozonoterapia intra-articular, artritis reumatoide, articulación temporomandibular (ATM), trismo, chasquido.

Key words: intra-articular ozone therapy, rheumatoid arthritis, temporomandibular joint arthritis, trismus, crack.

**RESUMEN.** Se estudió el efecto de la ozonoterapia intra-articular combinada con la vía sistémica (vía rectal) y se comparó con la sola aplicación por vía intra-articular en pacientes con artritis de la articulación temporomandibular (ATM) por artritis reumatoide (AR) mediante la evaluación clínica del dolor a la masticación, chasquido y trismo. Fueron estudiados veinte pacientes, divididos en dos grupos de diez cada uno: el primero recibió ozonoterapia intra-articular (concentración de ozono 10 mg/L y volumen de 3 mL, a razón de dos aplicaciones por semana, durante cinco semanas); y el segundo, terapia combinada (igual al primer grupo más ozono administrado por insuflación rectal, a una concentración de 30 hasta 40 mg/L y un volumen de 100 hasta 200 mL, veinte aplicaciones). Se evaluó el grosor del cartílago articular (por ultrasonido), al inicio y al final del tratamiento al igual que los síntomas clínicos: dolor a la masticación, chasquido y trismo. Como resultado, se obtuvo una disminución significativa de todos los síntomas estudiados, así como del grosor del cartílago articular diagnosticado en el estudio ultrasonográfico, teniendo una respuesta más rápida en el grupo de la terapia combinada. Se concluyó que ambas formas de tratamiento demuestran efectos beneficiosos en la artritis de la articulación temporomandibular de pacientes con artritis reumatoide, aunque la terapia combinada resulta la más eficiente, resultado que no ha sido reportado con anterioridad.

**ABSTRACT.** The effects of intra-articular ozone therapy combined with systemic application (rectal route) compared to intraarticular application along were studied in patients with temporomandibular joint arthritis for rheumatoid arthritis. Twenty patients were included and divided into two groups of ten each: the first group was treated with intra-articular ozone therapy (ozone concentration 10 mg/L and a volume of 3 mL), two applications per week during five weeks; the second group received a combined therapy; intra-articular ozone therapy plus ozone administered by rectal insufflations, with increasing doses between 30 and 40 mg/L of ozone concentration and 100 and 200 mL (20 applications, one daily). It was evaluated the width of the cartilage (by ultrasound) at the beginning and the end to the treatment, the clinics symptoms were evaluated too, such as: pain during mastication, crack and trismus. It was observed a significant decrease of all these symptoms and also the ultrasound analysis in both groups of patients, but it was achieved more rapidly in the group treated with the combined therapy. It was concluded that both ways of treatment demonstrated beneficial effects in the temporomandibular joint arthritis of patients with rheumatoid arthritis, although, the combined therapy was more efficient, it has not been reported before.

## INTRODUCCIÓN

Los síntomas y signos más comunes de la disfunción de la articulación temporomandibular (ATM) son dolor a la masticación, cefalea, trismo, crepitación, limitación y desviación de la apertura bucal.

La ATM está afectada entre el 50 y 60 % de los pacientes con artritis reumatoide (AR) y en más de un tercio de ellos aparecen las manifestaciones clínicas a este nivel en el siguiente año después del diagnóstico de la enfermedad general. La secuela posible en todas las edades es la anquilosis fibrosa u ósea.<sup>1,2</sup> La gravedad de la afectación se correlaciona con el tiempo de su evolución con el estado de la enfermedad.<sup>3-7</sup>

Para las disfunciones de la ATM los tratamientos convencionales conservadores empleados son fisioterapia,

artrocentesis, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y tratamientos quirúrgicos como discectomía, reposición del disco, artroplastia y artroscopia.<sup>8</sup>

Teniendo en cuenta las propiedades anti-inflamatorias, analgésicas, regeneradoras, inmunomoduladoras y antioxidantes de la mezcla oxígeno-ozono,<sup>9-15</sup> y conociendo su aplicación en las enfermedades autoinmunes por vía sistémica<sup>16</sup> y en enfermedades articulares por vía intra articular,<sup>15</sup> este trabajo se propuso como objetivo la evaluación clínica del tratamiento por ozonoterapia sistémica combinada con la vía intra-articular en la artritis temporomandibular reumatoidea y en su comparación con la sola aplicación por vía intra articular. La aplicación de la terapia combinada no ha sido anteriormente reportada, lo que le confiere novedad al presente trabajo en este campo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Tipo de ensayo

Se trata de un ensayo controlado fase II para la evaluación clínica del tratamiento por ozonoterapia sistémica (insuflación rectal) e intra-articular en la artritis temporomandibular reumatoidea.

### Criterio diagnóstico

Se tomaron para este estudio 20 pacientes que cumplieron con los criterios del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de la artritis reumatoide con toma de la ATM, que acudieron al Centro de Investigaciones del Ozono para recibir tratamiento, procedentes del Hospital "Carlos J. Finlay" de Ciudad de La Habana.

### Criterios de inclusión

Diagnóstico positivo, clínico y de laboratorio de AR, edad mayor de 15 años, de cualquier sexo y raza y con la autorización por escrito del paciente a participar en el estudio.

### Criterios de exclusión

Pacientes afectados que recibían tratamientos específicos para enfermedades asociadas tales como: cáncer conocido en estado avanzado, estados sépticos severos, glomerulopatía por causa diabética, embarazo y lactancia materna, afecciones del Sistema Nervioso Central e ingestión de alcohol.

### Criterios de salida después de la inclusión

Entre los criterios de salida se consideraron:

- Aparición de criterios de exclusión durante la administración del tratamiento.
- Abandono o suspensión voluntaria o involuntaria del tratamiento por más de cinco días.
- Fallecimiento por el tratamiento u otras causas ajenas a él.
- Reacciones adversas (graves o menos graves) al tratamiento aplicado.

### Se consideró:

**Menos grave.** Cuando el evento adverso puede producir deterioro significativo del funcionamiento del sujeto o de alguna función o estructura orgánica sin constituir un riesgo para la vida, puede ser un evento que requiera tratamiento y no ceda a él o puede ser un evento que implique interrupción temporal del tratamiento.

**Grave.** Cuando el evento adverso puede dar lugar o implicar la muerte o disminución de la expectativa de vida del sujeto, puede ser un evento que origine o implique una incapacidad para asumir un patrón normal de vida, puede ser un evento que conduzca a la interrupción definitiva del tratamiento.

### Criterios de evaluación

Los síntomas específicos que se consideraron para la evaluación fueron: dolor a la masticación, mediante la Escala Análogo Visual (valor máximo 10 - valor mínimo 0), chasquido y trismo, los cuales se evaluaron antes de cada sesión de tratamiento y al final de él. También se realizó ultrasonido de la articulación temporomaxilar, al inicio y al final del tratamiento. Se registraron todas las posibles manifestaciones de reacciones adversas.

### Tratamiento

Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos, de 10 sujetos cada uno: Grupo 1: recibió ozonoterapia por vía intra-articular, a una concentración de ozono de 10 mg/L y un volumen de 3 mL (para una dosis de 0,03 mg), dos veces por semana hasta completar

10 sesiones. Grupo 2: recibió el tratamiento con ozono intra-articular, igual que el grupo anterior, más ozonoterapia por vía rectal, en un esquema de dosis escalonadas (3; 5,2; 6 y 8 mg) durante 20 sesiones. Los tratamientos se realizaron de modo ambulatorio.

### Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico de los síntomas por método descriptivo. Los resultados se expresaron por la media aritmética  $\pm$  la desviación estándar. El análisis estadístico entre los grupos se realizó mediante el programa estadístico STATISTICA V. 6.0. Se empleó la prueba de Wilcoxon y se consideró una significación estadística para  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Los pacientes del grupo 1 (tratamiento intra-articular) refirieron, según la escala análogo visual, alivio del dolor desde la primera sesión, el cual disminuyó una cifra por sesión. A partir de la tercera sesión, los valores se encontraban por debajo de la mitad del inicial, con desaparición en la quinta sesión (Fig. 1).

El trismo desapareció en la tercera sesión, aunque se mantuvo el chasquido que acompañaba los movimientos bruscos, pero con ausencia de dolor.

Los resultados correspondientes al ultrasonido fueron significativos en relación con la reducción de la inflamación del cartílago articular (Tabla 1).

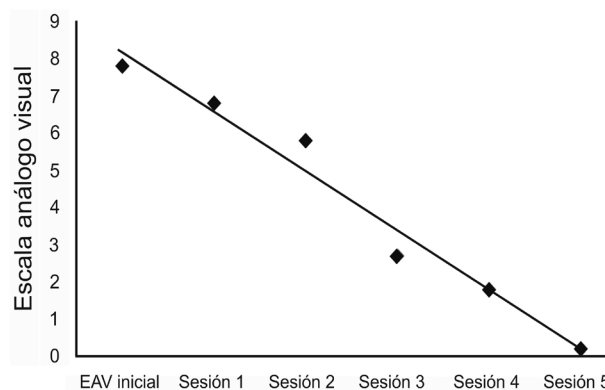
En el grupo 2 (intra-articular más rectal) los pacientes refirieron, según la escala análogo visual, alivio del dolor desde la primera sesión, el cual disminuyó a la mitad de su valor inicial y desapareció en la tercera sesión (Fig. 2).

El trismo disminuyó en la primera sesión y desapareció en la segunda sesión. El chasquido se manifestó solamente en los casos en que se realizaron grandes movimientos, pero sin la ocurrencia de dolor.

Los resultados del ultrasonido fueron significativos en relación con la disminución de la inflamación del cartílago articular (Tabla 2).

En los ultrasonidos (ATM izquierda y derecha) de un paciente del grupo 2, al inicio y al final del tratamiento, se observó una disminución significativa de la inflamación del cartílago articular al final del tratamiento combinado (Fig. 3).

En ambos grupos, tres pacientes abandonaron el tratamiento después de la quinta sesión, en la cual estaban ya completamente aliviados. No se reportaron reacciones adversas severas ni muy severas, solamente el efecto de la inyección en el sitio del dolor el cual desaparecía a los pocos minutos, con lo que el paciente podía realizar todos los movimientos posibles de la articulación una vez retirada la aguja.

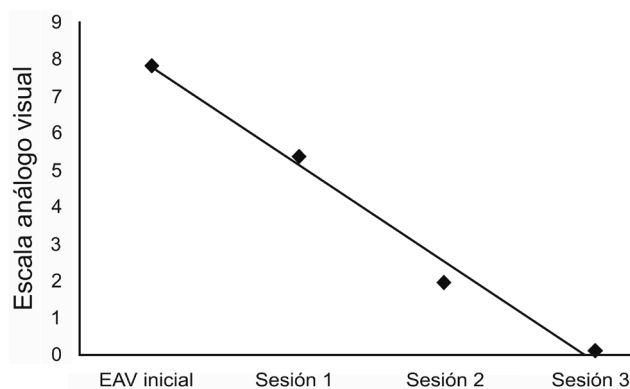


**Fig. 1.** Evaluación del comportamiento del dolor según la Escala Análogo Visual en el grupo de pacientes tratados con terapia intra-articular.

**Tabla 1.** Evaluación del grosor del cartílago de la articulación temporomandibular mediante estudio ultrasonográfico (valor normal 0,5 mm) en el grupo de pacientes tratados con terapia intra-articular.

Tiempo		Estudio ultrasonográfico			
de AR	de ATM	Derecho		Izquierdo	
(años)	(meses)	Antes	Después	Antes	Después
30	12	1,5	1,11	1,49	1,1
5	6	0,9	0,7	0,9	0,7
5	6	1,23	0,8	1,15	0,8
5	2	0,9	0,6	0,9	0,6
5	6	1,15	0,7	1,1	0,6
5	6	0,9	0,7	0,9	0,6
10	12	1,5	1,1	1,45	1,1
20	12	1,6	1,25	1,5	1,2
5	12	1,4	1,1	1,35	1,0
5	6	0,9	0,6	0,9	0,6

AR Artritis reumatoide. ATM Articulación temporomandibular.



**Fig. 2.** Evaluación del comportamiento del dolor según la Escala Análogo Visual en el grupo de pacientes tratados con terapia combinada.

**Tabla 2.** Evaluación del grosor del cartílago de la articulación temporomandibular mediante estudio ultrasonográfico (valor normal 0,5 mm) en el grupo de pacientes tratados con terapia combinada.

Tiempo		Estudio ultrasonográfico			
de AR	de ATM	Derecho		Izquierdo	
(años)	(meses)	Antes	Después	Antes	Después
15	12	1,53	1,11	1,5	0,9
5	6	1,2	0,6	0,9	0,6
20	12	1,55	1,11	1,45	0,9
5	6	0,9	0,6	0,9	0,6
5	6	0,9	0,6	0,9	0,6
15	12	2,0	0,9	1,4	0,9
5	6	1,46	1,1	1,35	1,0
5	6	1,55	1,1	1,5	0,9
5	12	1,0	0,6	1,1	0,7
10	12	1,55	1,1	1,45	0,9

AR Artritis reumatoide. ATM Articulación temporomandibular.

## DISCUSIÓN

Los trastornos estructurales en la articulación temporomandibular siguen una serie de alteraciones progresivas, que van desde los signos iniciales de disfunción hasta la osteoartritis. Los síntomas clínicos se van instalando progresivamente desde una hiperactividad muscular, chasquidos articulares, seguido por dolor-disfunción-trismo y como consecuencia, desarreglo interno, hasta llegar a la artritis degenerativa.<sup>1-3</sup>

Los múltiples tratamientos que reciben los pacientes aquejados de esta enfermedad, comprenden la administración de analgésicos, anti-inflamatorios y relajantes musculares, así como fisioterapia y están dirigidos al alivio de los síntomas y no a la prevención o reparación del daño articular, ni a los factores que desencadenan la afección.<sup>4,8,15</sup>

En las enfermedades autoinmunes, los tejidos diana son infiltrados por macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos, los cuales son los responsables de la producción de las especies reactivas del oxígeno y de las citocinas proinflamatorias, produciendo una respuesta celular con el patrón de citocinas TH<sub>1</sub>. Por otra parte, las citocinas inhibidoras correspondientes a la respuesta celular TH<sub>2</sub> están suprimidas. La terapia más efectiva será aquella que logre restablecer el balance entre ambos patrones de citocinas.<sup>4-7</sup>

La ozonoterapia no puede intervenir sobre la causa primaria de la enfermedad, pero es capaz de revertir el efecto del estrés oxidativo crónico y modular el patrón de citocinas TH<sub>1</sub> hacia TH<sub>2</sub>.<sup>9-15</sup>

Resultados similares obtuvieron Emaid y Hamdy<sup>15</sup> en 25 pacientes con diferentes enfermedades a los que les aplicaron la ozonoterapia intra-articular en la ATM durante tres semanas de tratamiento a razón de dos veces por semana.

Debido a las características anti-inflamatorias y analgésicas de la ozonoterapia,<sup>9-15</sup> se obtuvo en ambos grupos una disminución de los síntomas (dolor a la masticación, trismo y chasquido) de forma gradual, acompañado de la reducción de la inflamación del cartílago articular constatada por ultrasonido. Sin embargo, en el grupo con terapia combinada los resultados se obtuvieron con mayor rapidez, lo que demostró que la vía sistémica es importante, ya que potencia los efectos biológicos del ozono obtenidos por vía intra-articular, contribuyendo aún más a mejorar la calidad de vida del paciente con artritis reumatoide. Este efecto sinérgico no ha sido anteriormente reportado.

Después de un año de haber sido concluido el tratamiento, ningún paciente ha presentado recidivas en la artritis de la articulación temporomandibular.

## CONCLUSIONES

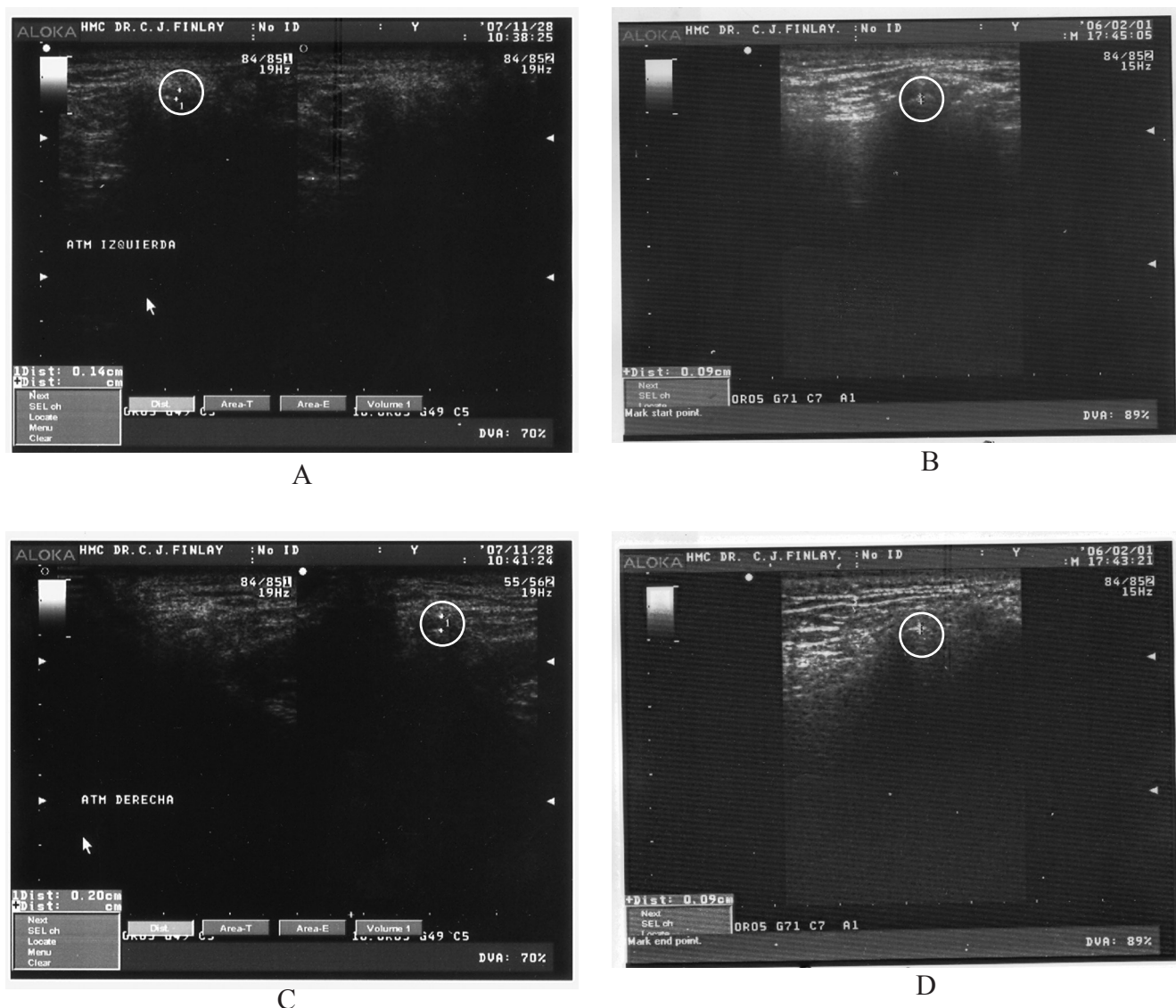
La ozonoterapia combinada (intra-articular + rectal) o por vía intra-articular en el tratamiento de la artritis de la articulación temporomandibular por artritis reumatoide resulta efectiva en mejorar los síntomas asociados a ella, tales como dolor a la masticación, trismo, chasquido y disminución de la inflamación del cartílago articular.

La terapia combinada (intra-articular + rectal) es más eficaz en reportar más rápidamente una mejoría o desaparición de los síntomas clínicos.

No se reportan reacciones adversas al tratamiento aplicado por ambas vías.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Isberg A. Inflammatory diseases. Capítulo 11. Diagnostic scheme. En: Isberg A. Temporomandibular joint dysfunction. A practitioner's guide. 1ra ed. Isis Medical Media staff: London: 2001:p.121-132.
- Laskin DM. Dolor en la articulación temporomandibular. En: Kelley, Ruddy S, Harry E, Sledge C, Budd R, Sargent J. Reumatología. Vol 1. 6ta ed. Madrid: Marbarán libros: 2003:p.557-567.



**Fig. 3.** Evolución del grosor de la articulación temporomandibular (ATM) con el tratamiento con ozono intra-articular. A) ATM izquierda inicial, con un valor de 0,14 cm. B) ATM izquierda final, con un valor de 0,09 cm. C) ATM derecha inicial, con un valor de 0,20 cm. D) ATM derecha final, con un valor de 0,09 cm. Dentro del círculo se observa el lugar donde se realizó la medición.

- Yamakawa M, Ansai T, Kasai K, Ohmaru T, Takeuchi H, Kawaguchi T, Takehara T. Dentition status and temporomandibular joint disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Cranio*. 2003; 20(3):165-171.
- Kopp S. The influence of neuropeptides, serotonin, and interleukin 1 beta on temporomandibular joint pain and inflammation. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998;56:189-191.
- Cho ML, Yoon CH, Hwang SY, Park MK, Min SY, Lee SH and Kim HY. Effector function of type II collagen-stimulated T cell from rheumatoid arthritis patient: cross-talk between T cells and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2004;50:776-84.
- Sweeney SE, Firestein GS. Rheumatoid arthritis: regulation of synovial inflammation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:372-378.
- Christodoulou C, COI EH. Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med*. 2006;6:13-19.
- Fredriksson L, Alstergren P and Kopp S. Serotonergic Mechanisms Influence the Response to Glucocorticoid Treatment in TMJ Arthritis. *Mediators of Inflammation*. 2005;4:194-201.
- Zamora ZR, Borrego A, López O, Delgado R, Menéndez S, Schulz S, and Hernández F. Inhibition of Tumor Necrosis factor- $\alpha$  Release during Endotoxemic Shock by Ozone Oxidative Preconditioning in Mice. *Arzneimittel-Forschung*. 2004;54:906-909.
- Zamora Z, Borrego A, López O, Delgado R, González R, Menéndez S, Hernández F and Schulz S. Effects of ozone oxidative preconditioning on TNF- $\alpha$  release and antioxidant-prooxidant intracellular balance in mice during endotoxemic shock. *Mediators of Inflammation*. 2005;1:16-22.
- Re L, Mawsouf MN, Menéndez S, León OS, Sánchez GM, Hernández F. Ozone Therapy: Clinical and Basic Evidences of its Therapeutic Potential. *Arch Med Res*. 2008;39:17-26.
- Bette M, Muters R, Nusing R, Rodríguez Z, Menéndez S, Schulz S. Efficiency of Piperacillin/Tazobactam in lethal peritonitis is enhanced after preconditioning of rats with an oxidative stressor. *Shock*. 2006;25(1):23-29.
- Zamora Z, Borrego A, López O, Delgado R, Menéndez S, Schulz S and Hernández F. Inhibition of TNF- $\alpha$  release during endotoxemic shock by ozone oxidative preconditioning in mice. *Arzneim-Forsch/Drug Res*. 2004;54(2):906-909.
- González R, Borrego A, Zamora Z, Romay C, Hernández F, Menéndez S, Montero T and Rojas E. Reversion by ozone treatment of acute nephrotoxicity induced by cisplatin in rats. *Mediators of Inflammation*. 2004;13(5/6):307-312.
- Emaid TD, Hamdy Y B. Ozone therapy as a new treatment modality for temporomandibular joint dysfunction. V Simposio Internacional de Aplicaciones del Ozono, Club Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. 23 al 26 de abril de 2007.
- Menéndez F, Díaz G, Menéndez S. Ozonoterapia en la Artritis Reumatoidea. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 1989;20(1-2-3):144-151.