

167
201

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia



**EL USO DEL SULFOXIDO DE DIMETILO (DMSO)
COMO CICATRIZANTE**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
JAIME PAREJA POZOS

Asesores: M.V.Z. Valerio Rivero Medina.
M.V.Z. Nuria de Buen Llado de A.



México, D. F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

Resumen.....	11
Introducción.....	1
Objetivo.....	22
Material y Métodos.....	23
Resultados.....	27
Discusión.....	31
Conclusión.....	33
Literatura citada.....	34

RESUMEN

Pareja Pozos, Jaime. El uso del Sulfoxido de Dimetilo (DMSO) como Cicatrizante. (Bajo la dirección de: Valerio Rivero Medina y Nuria de Buen Llado de A. El objetivo fue la demostración de que una aplicación de DMSO sobre los labios de una insición quirúrgica basta para que la herida cicatrice más rápidamente. Se trabajaron 54 perros criollos de diferente edad, peso, sexo, que fueron divididos en nueve lotes de seis perros cada uno. A cada perro se le practicó una insición paramedial del lado derecho a nivel de la cicatriz umbilical con una longitud de 10 cm. Al tercer día se realizó una biopsia insicional de la herida en proceso de cicatrización. Al sexto día se repitió la biopsia insicional y se midió la fuerza de rompimiento de la herida. Posteriormente se repitió todo el procedimiento antes mencionado, en una insición paramedial izquierda a la que se le aplicó DMSO. Los resultados mostraron que las heridas tratadas tienen mayor fuerza de rompimiento, ya que se necesitó de 691.226 g. en promedio para separar los bordes de la insición, en tanto que las heridas que no fueron tratadas requirieron tan sólo de 393.26 g. como promedio para que se separaran los bordes de la herida. En las biopsias realizadas al tercer día de la insición, se observó histológicamente mayor uniformidad celular dada por la presencia de fibroblastos, células mononucleares y fibras de colágena, en las biopsias procedentes de animales que fueron tratados con DMSO. Al sexto día se corroboró la uniformidad celular existente en las heridas que fueron tratadas con la droga en estudio al encontrar completamente cicatrizadas 19 de 54 heridas contrastando con sólo 6 heridas reparadas completamente de las 54 insiciones realizadas y que no fueron tratadas con DMSO.

EL USO DEL SULFOXIDO DE DIMETILO (DMSO) COMO CICATRIZANTE.

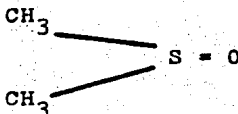
INTRODUCCION

El Sulfóxido de Dimetilo (DMSO) ha sido objeto de estudio para muchos investigadores durante los últimos 30 años, debido a sus propiedades únicas y a su potencia como agente terapéutico, al grado de haber sido considerado entre los años de 1960 a 1970 como "la Panacea".

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

El DMSO fué sintetizado a partir de la oxidación del -- Sulfuro Dimetilo (el cual es obtenido por la industria papera) por Alexander Saytzeff en 1867; es el miembro más simple de series homólogas de sulfóxidos orgánicos (5, 7). Tiene un peso molecular de 78.13; su punto de ebullición es de 189°C; su punto de fusión es de 19°C; su gravedad específica es 1.103 y el espectro de absorción infrarojo mostró bandas características de cerca de 2600, 2270, 2050, 2000 y -- 1660 (21). Estructuralmente las moléculas de DMSO, aparecen en forma piramidal o como tetrahedro con el átomo de sulfuro en el centro y dos grupos metil con un átomo de oxígeno y un par de electrones localizados en los ápices (7).

Su fórmula es:



El DMSO se clasifica como solvente orgánico bipolar hidrogroscópico aprótico, en donde la naturaleza aprótica del DMSO es indicada por su inhabilidad usual para donar sus propios protones en interacciones químicas, las características nucleofílicas son aptas para la disponibilidad de pares de electrones libres en el O_2 ó en las terminaciones sulfuro; esto contribuye a la versatilidad del DMSO como solvente y como reactivo. La considerable habilidad hidrogroscópica de este producto puede explicar algunos de los cambios en actividades biológicas inducidos por este solvente.

El DMSO es soluble en muchos compuestos usados en la práctica médica incluyendo: etanol, acetona, dietil, éter, glicerina, tolueno, benzeno y cloroformo (3).

FARMACOLOGIA BASICA

a) Acción protectora de los tejidos en el proceso de congelación.

El DMSO demostró que protege al músculo liso del útero,

al tejido de la dentina, al hueso, al espermatozoide y a -- los glóbulos rojos del daño que puede causarles el proceso de congelación y descongelación. Con el DMSO la cristalización aparente de las células no ocurre en el congelamiento, esta característica puede ser considerada en la habilidad de las células y los tejidos para que sobrevivan al congelamiento sin daño cuando esta substancia es usada como preservativo (3, 10, 22).

b) Solvente. Sanderson (5) opina que es un poderoso solvente y tiene baja toxicidad aguda $LD_{50} > 20$ ml/kg. El DMSO es completamente miscible con agua, no se conoce que interfiera con la absorción o con el metabolismo, tiene baja viscosidad y baja volatilidad, por lo que es muy buen solvente para una amplia gama de químicos entre los que se encuentran 16-esteroides, hemicelulosa, éteres celulares, amilasa, alcohol polivinílico, soluciones dextrán para sustitutos del plasma de la sangre.

c) Analgésico. Koger (14) utilizó DMSO para tratar vacas con luxación sacro-iliáca y encontró que tiene una gran actividad analgésica.

Estudios hechos por Jacob (7) sugieren que el DMSO es -- llevado por la circulación para actuar localmente en el área

afectada como depresor del sistema nervioso central.

d) Bacteriostático y Bactericida. El DMSO ejerce acción bacteriostática in vitro a concentración del 5% para Mycobacterium tuberculosis, al 10% para Escherichia coli y Staphylococcus aureus.

El DMSO se comporta como bactericida para el Diplococcus pneumoniae cuando se usa en concentración del 5%, en concentración del 20% mata a las cepas de Pseudomona aeruginosa; 30% actúa contra Escherichia coli, Aerobacter cloace, Proteus vulgaris, Salmonella paratyphi y Candida albicans; a la concentración del 40% actúa contra Staphylococcus aureus y al 50% para Streptococcus faecalis.

También actúa en contra de hongos como el Microsporium audovini y el Mycrosporium canis. Aún no se conoce como el DMSO mata a los microorganismos aunque la mayoría de los microorganismos son disueltos (20, 21).

Concentraciones de DMSO entre 80 y 90% son usadas como agentes antimicrobianos en la práctica médica. Levesque (18) aplicó DMSO sobre heridas infectadas y comprobó que tan sólo 3 días de aplicación diaria bastaron para que las heridas ya no tuvieran pus.

e) Protección contra el efecto causado por los Rayos - X. Zimberg et al (29) demostraron claramente que el DMSO -- tiene efectos protectores en las células del hueso medular de ratones, cuando estas son irradiadas in vitro o in vivo. La regeneración celular es mayor en las células y en los ratones que fueron protegidos con 4.5 g por kg de DMSO, que - en los controles, la irradiación fue de 700 R.

Di Stefano y Klanh (9) sostienen que debido a que el - DMSO es un agente hemolítico, entonces produce una reducción en la capacidad transportadora del oxígeno por la sangre y - de ese modo el DMSO ejerce su acción radioprotectora.

f) Diurético. El efecto diurético que produce el DMSO - dentro del organismo va en función de la cantidad total de - material administrado, antes que el grado de dilución; de - esta forma, mientras más DMSO es administrado, mayor será - el volumen de la orina, así como la excreción de sodio y potasio. Sólo que, la orina toma una coloración roja, la cual es debida a la presencia de hemoglobina y metahemoglobina - como un reflejo palpable del grado de hemólisis que produce (7, 9, 21, 22, 27).

g) Absorción Percutánea. Los estudios realizados por - Jacob, Bichel y Hersher (7) y confirmados por Rosenbaum -

(21) demostraron la penetrabilidad y la capacidad transportadora del DMSO a través de la membrana mucosa de la vejiga del perro concluyendo que el DMSO incrementó la absorción de insulina, salicato de sodio, sulfuro de sodio, colorante azul de Evans y heparina.

No se conoce como se realiza el paso rápidamente del DMSO a través de la barrera dermal. Este puede causar un leve pero no permanente daño al tejido cuando las concentraciones del mismo sean superiores al 90% (8, 27).

h) Potenciador de otros componentes. Se ha demostrado que combinaciones de DMSO con insulina administrados por vía intravenosa a perros dan una baja del azúcar sanguíneo que es más intensa y de mayor duración que cuando es administrada insulina sola (22).

Si se mezcla DMSO con tiabendazol se combate con mucho más éxito una infección parasitaria, que si se utiliza nada más tiabendazol (27).

1) Efecto anti-inflamatorio y reductor del edema: El DMSO demostró ser un potente agente anti-inflamatorio al tratar los fermentos del granuloma en cuyos (21). Se ha usado para reducir la inflamación en casos de otitis aguda externa,

produciendo un medio más favorable para los agentes antimicrobianos (26).

En los casos de dermatitis alérgica a las pulgas en perros y gatos usando el DMSO una vez que el parásito ha sido removido, la inflamación desaparece rápidamente (27).

Barker (4) sugiere que el efecto anti-inflamatorio del DMSO puede ser debido a la habilidad del producto para inhibir las reacciones de los radicales libres.

j) Efecto sobre el colágeno. Scherbel (27) informó que a sus pacientes con escleroderma, después de aplicarles DMSO tres veces a la semana, mostraron disolución del colágeno. Cuando realizaron los análisis de orina en esos pacientes, los niveles de hidroxiprolina se encontraron aumentados.

Wood (27) sugiere que la mejoría en las manifestaciones clínicas en las enfermedades del colágeno es porque la terapia con DMSO de hecho modifica el colágeno patológico, tal vez por disolución y por vasodilatación.

k) Regeneración Celular. Aunque los mecanismos que han sido usados para explicar como se realiza la absorción percutánea dejan muchas dudas, lo que si es cierto es que el -

DMSO entre en la piel promoviendo algunos efectos clínicos altamente esperados. El más importante y que es muy favorecido es el proceso de regeneración celular (3). La primera observación hecha, fué la habilidad del DMSO para estimular la granulación. Esta reacción fue observada principalmente durante los primeros días del tratamiento.

Levesque (18) notó después de 12 a 14 días, que el -- proceso de cicatrización fue más corto y que la superficie de la herida era más consistente.

ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION

En perros beagles, 4 horas después de la aplicación tópica de 1 g. de DMSO al 90%, se determinó que el 80% de la dosis aplicada penetró la piel y que a las 24 horas los niveles de penetración son de más del 90%.

En otro experimento con la misma raza de perros a los que se les aplicó diariamente una dosis de 1 g/kg de DMSO-radioactivo al 90% por vía tópica durante 3 semanas, los resultados obtenidos nos muestran que no hubo acumulación de radioactividad en los tejidos excepto en las regiones de la piel, donde se aplicó DMSO y en el músculo debajo de aquellas áreas tratadas.

En el hombre, la aparición de DMSO en la sangre se puede registrar tan sólo 5 minutos después de haber sido aplicado 1 g/kg de peso de DMSO al 50% por vía tópica, los máximos niveles se registraron 6 horas después del tratamiento y persistieron altos durante 3 días.

Se estudió la eliminación del DMSO por los pulmones en el humano, después de que se administró una dosis intravenosa de 2 g/kg de DMSO al 90%; 4 horas después se recuperó el 1% del material administrado, el total recuperado en 24 horas fué de 3%.

Kolb (15) concluye que sólo se elimina como máximo el 2% de DMSO por medio de las heces sin importar la vía de administración, porque el producto se reabsorbe en el tracto intestinal.

Denko et al (7) creen que el átomo de azufre del DMSO sigue el mismo camino en el metabolismo que el azufre orgánico y que es metabolizado en los tejidos blandos y en el músculo para ser usado en la síntesis de las proteínas.

USOS TERAPEUTICOS

El DMSO ha sido usado con éxito en el tratamiento de -

pacientes con bursitis aguda, artritis crónica, trauma agudo muscular, escleroderma, contractura de Dupuytren, quemaduras de 2o. y 3er. grado, postmastectomia del linfoma de la extremidad posterior, artritis aguda traumática de las falanges, fatiga de los músculos deltoides, quistes interdigitales en perros, contusiones por torceduras, exostosis, periostitis y hematomas (2, 3,26).

Debido a que Isobe (28) encontró que el DMSO tiene la habilidad de disolver las fibras amiloides y basándose en informes donde desaparece el amiloide después de la administración del DMSO, Ravid (28) usó la droga en el tratamiento de amiloidosis secundaria complicada con artritis reumatoide.

Levine et al (27) trataron a 11 gatos infectados con Microsporium canis, a los que se les aplicaron mezclas de DMSO y Griseofulvina y la recuperación fué en 10 días en comparación con el tratamiento sólo con griseofulvina donde la recuperación tarda más de 20 días.

POSOLOGIA

La dosis de 20 ml de DMSO/kg de peso puede ser considerada como la máxima dosis oral tolerada (5).

Hasta hace algunos años, comercialmente el DMSO sólo se usaba para caballos; la dosis única recomendable es de 100 C.C. dividida en cantidades iguales en 2 a 3 aplicaciones diarias y la duración de la terapia no deberá de exceder de 30 días.

PRESENTACION EN EL MERCADO

Domoso *

Frascos con 60, 100 y 250 ml en donde cada 100 ml contiene:

Sulfóxido de Dimetilo.....	90 ml
Vehículo, c.b.p.....	100 ml

Gel cada 100 ml contiene:

Sulfóxido de Dimetilo.....	90.0 g
Excipiente.....	100.0 g

MODO DE EMPLEO

Para poder aplicar el DMSO por vía tópica se debe lavar, enjuagar y secar la piel antes de aplicarlo (3) y se podrá hacer por medio de cotonetes de algodón, varillas de cristal, aplicadores, cepillos, guantes de hule. En nin-

gún caso se recomienda aplicarlo con la piel desnuda, debido a que se absorberá rápidamente a través de la misma.

El DMSO se aplica en la parte afectada y en las áreas adyacentes.

No se recomienda cubrir el sitio de aplicación porque se incrementaría la posibilidad de irritación local.

La cantidad total de la droga que será aplicada deber ser transferida de su embase original a un recipiente tapándose adecuadamente el embase original.

Cuando ha de administrarse DMSO por vía intravenosa o subcutánea, deberá de hacerse en una solución al 50% con solución salina cuya concentración sea el 0.9%; de esta manera los efectos hemolíticos y la desnaturalización de las proteínas de la sangre causados por el DMSO se minimizan notablemente (5, 6, 9, 21).

El DMSO debe de ser usado con precaución en presencia de fármacos que afecten el sistema nervioso central y el sistema cardiaco porque se puede producir potencialización de los efectos de tales fármacos en el cuerpo del animal -- (3).

TOXICIDAD AGUDA

El DMSO no es inocuo al organismo, pero su toxicidad es baja. Rosenkrantz (22) encontró cuando hizo estudios sobre toxicidad aguda que la DL_{50} por vía intravenosa para ratones (cuyo peso varía de 17 a 20 g) es de 3.8 g/kg de peso corporal, mientras que Caujolle (6) encontró que la DL_{50} para ratones fue de 11 g/kg de peso corporal. Aunque las cifras no coincidieron, ambos autores opinaron que la toxicidad es baja por vía intravenosa.

Por vía subcutánea, Rosenkrantz (22) sostiene que la DL_{50} para el ratón es de 20.5 g/kg y por otro lado Caujolle (6) publicó que la DL_{50} es de 16.0 g/kg para ratones cuyo peso fue de 25 ± 1 g.

Por vía intraperitoneal la DL_{50} para ratones es de 20.1 g/kg de peso.

La administración de DMSO a gatos en dosis únicas de 200 mg/kg produce apnea y de no instituirse respiración artificial la muerte es un hecho. Al mismo tiempo, cuando a los gatos se les administra dosis muy baja de DMSO, poco tiempo después podrán tolerar dosis hasta 400 mg/kg (9).

Para perros criollos con pesos entre 9.7 y 12.8 kg, la DL_{50} por vía intravenosa es de 2.5 g/kg de peso corporal -- (22).

TOXICIDAD CRONICA

Caujolle (6) administró 2.5 g de DMSO por kg de peso a ratones durante 33 días y vió que los ratones presentan disminución en su crecimiento comparado con el grupo control.

El grupo de Smith (mencionado por David) (7) dió a 3 - perros dosis de 2.5, 5 y 10 g por kg de peso en concentración del 50% por vía oral; al 14° día del tratamiento al perro que recibía dosis de 5 g murió; los otros dos continuaron el tratamiento y a los 48 días de iniciado mostraron bandas corticales anteriores y posteriores en el cristalino de cada ojo. Cuando aparecen cambios en los cristalinos de los perros son debido a la administración oral del DMSO y van relacionados a la dosis; mientras más alta la dosis, más rápida la aparición de estos cambios; y los que son lentamente reversibles (3).

En ninguno de los estudios realizados en perros para determinar anomalías hematológicas y en química sanguínea que pudieran resultar por la administración del DMSO, se

han descrito cambios (7, 22).

La acción tóxica local del DMSO en el sitio de inyección pudiera ser muy bien el resultado del calor generado por el contacto inicial entre el solvente y el sistema acuoso de los tejidos.

Después de la administración oral de grandes dosis de DMSO a los animales, estos pueden llegar a presentar depresión, la cual puede ser debida a un decremento en la actividad motora; también puede causar una baja transitoria en el peso corporal del animal, pero se recupera una vez que el DMSO deja de ser administrado (5).

EFFECTOS TERATOGENICOS

En las ratas, Caujolle (6) no encontró malformaciones en cuanto les administró DMSO por vía oral; pero cuando se les dió por vía intraperitoneal 7 de 200 fetos escogidos al azar mostraron acefalia, celosomía y malformaciones en los miembros.

REACCIONES SECUNDARIAS

Caujolle (6) encontró que la administración del DMSO -

100% puro por vía intravenosa causa una seria y rápida modificación de las células rojas de la sangre y defectos en la coagulación.

Lo anterior es especialmente cierto en gatos, donde el producto es muy poderoso agente hemolítico (9).

Brown (5) informó que la administración de DMSO puro - por vía intravenosa causa desnaturalización de las proteínas.

Administrado por vía subcutánea al 100%, produjo necrosis local e inflamación del área circundante y edema; por vía intramuscular profunda hubo muy poca necrosis e infiltración de células inflamatorias como histiocitos y mastocitos (22).

En los experimentos que realizó Brown (5), encontró -- que el DMSO no es un buen antígeno. Sin embargo, cuando pacientes tratados con DMSO por vía tópica presenten Dermatitis generalizada, el tratamiento debe ser inmediatamente -- suspendido (21).

PROCESO DE CICATRIZACION

Curación es el mecanismo del cuerpo que sirve para destruir y suprimir al irritante y devolver la parte afectada a la normalidad tanto como sea posible (23).

La curación está íntimamente ligada a la inflamación, los dos procesos ocurren simultáneamente, sin embargo, la cicatrización forma parte de una reacción local inespecífica del tejido conjuntivo, distinguiéndose del proceso inflamatorio en que aquélla busca la restitución de la continuidad anatómica, en tanto que ésta persigue el aislamiento, fagocitosis y destrucción del agente causal del daño (19, - 23).

Los acontecimientos que ocurren en el lugar de la lesión durante las primeras 24 a 48 horas, determinarán el curso del proceso inflamatorio, es decir, si se resuelve mediante la cicatrización o que la herida pueda tomar un curso crónico, es decir, convertirse en una cicatriz hiperplásica.

En el proceso de recuperación las células destruidas pueden ser reemplazadas por células de su propia clase, es-

decir, hay recuperación por regeneración (23).

En la reparación por sustitución el tejido destruido es reemplazado por uno nuevo que consiste principalmente de fibroblastos y angioblastos (23).

TIPOS DE CICATRIZACION

a) Por primera intención. Cuando la pérdida de tejidos es ligera o no ocurre, rápidamente se presenta una reacción inflamatoria moderada hay regeneración y reparación.

b) Por segunda intención o por granulación. Cuando en la lesión hay gran pérdida del tejido y la pérdida deberá de ser llenada por sustitución ya que los tejidos del área circundante no son capaces de regenerarse suficientemente para lograr la completa recuperación (19, 23).

FASES DE LA CICATRIZACION

1) Fase de sustrato. Cuando ocurre una lesión en los tejidos, las células dañadas liberan histamina que pasa a los líquidos vecinos, aumentándose el riego sanguíneo local y la permeabilidad de los capilares, entonces salen grandes cantidades de líquidos y proteínas incluyendo fibrinógeno;

este es el precursor de la fibrina (11); la cual es un elemento estructural muy importante en la coagulación (17). El coágulo sirve para sellar los vasos y evitar la contaminación de la herida (18). Simultáneamente a la liberación de histamina los macrófagos que llegan al área lesionada comienzan a remover el material necrosado. Los angioblastos van formando botones a lo largo de los extremos de los capilares, los que se vuelven huecos y la sangre va pasando entre ellos formándose así nuevos capilares. Los fibroblastos se van disponiendo en placas paralelas y en dirección perpendicular a los capilares de nueva formación (23). Poco tiempo después el coágulo se retrae y se inicia la etapa de neoformación.

2) Fase de neoformación vascular. Macroscópicamente los vasos se ven como granulaciones rojizas dando a la superficie una apariencia granular, de ahí que tome el nombre de tejido de granulación.

Los vasos neoformados se originan de los preexistentes. Al cabo de 4 a 6 días la neoformación vascular llega a su máximo; poco tiempo después el diámetro de los vasos neoformados disminuye y aproximadamente a los 10 días hay pocos capilares que son estrechos y delgados. Para explicar esta fase se demostró que la tensión de oxígeno de la herida

da es menor en la periferia de la lesión y una vez que disminuye la hipoxia en el área afectada no hay razón para que existan tantos vasos, por lo que involucionan.

3) Fase de depósito de sustancias extracelulares. - -
Cuando hay una gran cantidad de capilares crecen en ángulos rectos con respecto a la base de la herida y se proyectan a la superficie de la misma. Los fibroblastos adoptan morfología bipolar, distribución perpendicular a los capilares, - comienzan a sintetizar y secretar fibras de reticulina y de colágena, las fibras de colágena aumentan progresivamente de espesor. El depósito de colágena termina entre 10 y 15 días después de haberse iniciado la cicatrización. El tipo de colágena termina sintetizado por los fibroblastos durante el proceso de cicatrización es del tipo III [α , - (111)]₃ que es diferente al colágeno que se encuentra en el tejido conjuntivo, hueso y piel en donde la colágena es del tipo I [α 1) (1)₂ α 2] (19).

4) Fase de maduración de la cicatriz: se le restituye al tejido sus propiedades físicas y de tensión (19).

FACTORES QUE SE RETRASAN EL PROCESO DE CICATRIZACION

Dependiendo de la causa que retrasa la cicatrización -

se dividen en locales y generales.

Locales: Contaminación e infección, cuerpos extraños, suturas no absorbibles, radiaciones.

Generales: Hipoproteinemia, especialmente de cisteína y metionina, deficiencias de vitaminas C,K, deficiencia de Zinc y Cu., aplicación de corticosteroides, edad avanzada, - humedad, agentes antineoplásicos, tensión de oxígeno (19).

PROPIEDADES DE UN CICATRIZANTE

- 1) Evitar la contaminación de la herida.
- 2) Promover la mayor fuerza de rompimiento posible.
- 3) No debe inhibir la proliferación del tejido de granulación.
- 4) Evitar la excesiva reacción inflamatoria.
- 5) Reducción del consumo de oxígeno, al mismo tiempo de mantener un estado de hipoxia relativa.
- 6) No debe afectar la producción de fibroblastos.
- 7) Que no permita la acumulación excesiva de agua.
- 8) No debe alterar el equilibrio metabólico entre la síntesis y degradación del colágeno.
- 9) Aumentar el colágeno soluble y activar a la colagenasa.

OBJETIVO

Evaluar las posibles propiedades cicatrizantes que pueda tener el Sulfóxido de Dimetilo.

II. MATERIAL Y METODOS

Material biológico:

Se calculó el tamaño de la muestra de acuerdo a la técnica propuesta por Steel y Torrey (24) resultando, 54 perros criollos de diferente edad, sexo y con peso que varía entre 10-40 kg.

Material no biológico:

Dimetil Sulfoxido	Domoso (a)
Alimento comercial para perros	Chow (b)
Vermífugo	Lopatol (c)
Tranquilizante miorelajante	Rompún al 2% (d)
Tiobarbitúrico	Pentotal (e)
Material de sutura	Dermalón 3-0 (f)
Antiséptico	Alcohol etílico
Algodón	
Rasuradora eléctrica	
Material de cirugía general	

a) Syntex; b) Purina; c) Ciba Geigy; d) Bayer; e) Abbot;
f) Cyanamid.

Jaulas para alojamiento de los perros del Departamento de -
Medicina y Zootecnia para pequeñas especies.

Equipo y material necesario para realizar la técnica -
habitual de inclusión en parafinas, tinciones de Hematoxilina y Eosina y Tricrómica de Mason (13).

Material necesario para medir la fuerza y rompimiento -
de la herida (1).

METODO

Se formaron 9 grupos formados por 6 perros cada uno, -
que se trajeron del Centro Antirrábico de Culhuacán. Al segundo día de haberse recibido en las instalaciones del Departamento de Medicina y Zootecnia para Pequeñas Especies -
de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, se les practicaron los estudios correspondientes a: Biometría Hemática, Examen General de Orina y Coproparasitoscópico. Una -
vez que estuvieron clínicamente sanos y preparados para cirugía, se procedió a incidir la piel de la región abdominal 2 cm a la derecha de la línea media. El corte testigo se --

hizo paralelo a la línea media e involucró únicamente la piel, la longitud fué de 10 cm siendo 5 cm a cada lado de la cicatriz umbilical con respecto al eje cráneo-caudal.

Posteriormente se procedió a suturar con Dermalón 3-0 usando para tal fin puntos separados simples.

El tercer día después de la incisión se tomó una biopsia del tejido en proceso de cicatrización y se realizaron los estudios correspondientes para determinar la fase de cicatrización en que se encontraba.

Al sexto día después de la incisión testigo, nuevamente se preparó al perro para cirugía y se procedió a medir la fuerza de rompimiento de la herida, con el mismo método utilizado por Athie (1) y se tomó una biopsia para determinar la fase de cicatrización en que se encontraba.

Inmediatamente después se procedió a suturar la zona donde se separó la piel al ejercer tensión exactamente igual que la primera vez y se dejó cicatrizar.

Inmediatamente después se realizó otra incisión, la experimental, paralela con las mismas dimensiones y localización, sólo que del lado izquierdo del animal. Ya suturada

se aplicó sobre la herida 3 ml del DMSO al 90% con un pin--
cel y se procedió exactamente igual que con la primera inci-
sión.

La razón por lo que no se realizaron las dos incisiones
al mismo tiempo, es porque el DMSO puede alterar los resul-
tados ya que se difunde rápidamente al organismo.

RESULTADOS

La interpretación de los resultados en forma individual aparecen en una tabla de resultados histológicos y de fuerza de rompimiento de la herida, al final del trabajo de tesis.

1. - Macroscópicamente tres días después de realizar las incisiones controles (S D 3) se observó que las heridas no presentaron secreción; los puntos de sutura permanecieron en su lugar, los bordes bien adosados y al tacto no se sentían calientes, es decir, el proceso de regeneración celular seguía su curso habitual. Macroscópicamente hubo Dermatitis Supurativa en el 40.74% de la población en estudio -- para estas biopsias. Indicativo de que existe un patrón de comportamiento similar en las células encargadas de la reparación de la herida.

En el grupo experimental a tres días de las incisiones que fueron tratadas con DMSO (C D 3) a simple vista aparecieron sin secreción, con los puntos de sutura en su lugar; los bordes de la herida completamente adosados y no estaban calientes al tacto. El estudio histológico informó que el 53.703% de las biopsias estudiadas correspondió a Dermatitis Supurativa, corroborándose que existe un patrón de com-

portamiento similar a las células que tienen como función - la reparación de la herida.

2. - Al sexto día postincisión, se encontró en el grupo control (S D 6) que la línea de incisión se veía más pálida que el resto de la piel, con los bordes bien adosados y al tacto había tersura y no se sentía calor. Salvo en un caso donde se encontró abundante material purulento, enrojecimiento de la herida, los bordes calientes y olor ligeramente fétido; en dos incisiones más, se apreció material purulento pero en zonas más definidas, lo que contrastó con el resto de la incisión. Al cultivar el material purulento apareció Staphylococcus aureus. Al observar al microscopio - las 54 laminillas procedentes de las biopsias (S D 6) aparecen 22 con tejido de reparación, es decir, el 40.740% y además 18 laminillas presentaron Dermatitis Supurativa que corresponden al 33.333%.

En el grupo experimental al evaluar las incisiones hechas hacia seis días y que se aplicó DMSO (C D 6), macroscópicamente se encontró que las líneas de la incisión se veían más pálidas que el resto de la piel, los bordes estaban - bien adosados y al tacto no había calor. Microscópicamente - 29 de 54 biopsias, es decir, el 53.703% aparecieron con tejido de reparación, además en 20 biopsias se observó Derma-

titis Supurativa que corresponden al 28.518%.

3. - Al medir la fuerza de rompimiento de la herida en el grupo control, se encontró que el tejido neoformado en apariencia mantiene unidos los bordes de la herida, pero no se encontró resistencia considerable al haber sido aplicada tensión sobre los bordes de la herida. En el 54.716% de la población el rompimiento de la herida fué menor a 393.26 g. que corresponde a la media poblacional y el restante 45.283% se requirió mayor fuerza de rompimiento, es decir, más gramos aplicados sobre la herida para que se separen los bordes. Se señala que el 11.111% de las incisiones, es decir, 6 heridas ya se encontraron completamente reparadas.

Al medir la fuerza de rompimiento en el grupo experimental, se encontró que se requiere de mayor fuerza tensora para poder separar los bordes de la herida; es decir, aunque el rango fué de 489 g. por sí sólo indicó una considerable dispersión en cuanto a los valores mayor y menor de los eventos ocurridos, no tuvo valor representativo porque la medida de tendencia central conocida como la Media reveló que se requieren de 691.226 g. como promedio para separar los bordes de la incisión. Es de interés hacer notar que el 75.471% que corresponde a cuarenta incisiones requirió al menos de 7 g. más para ceder y entonces si se separa

ron los bordes de la herida. Además se encontró que había -
cierre total de la herida en 19 eventos de la población en-
estudio.

DISCUSION

1. - Las heridas controles y en estudio al tercer día de la incisión no mostraron cambios macroscópicos significativos, pero al estudio microscópico de biopsias de piel se encontró que las biopsias procedentes de los animales tratados con la sustancia en estudio DMSO presentaron mayor uniformidad celular cualitativa y cuantitativamente hablando.

2. - Las heridas examinadas seis días después de las incisiones, macroscópicamente no mostraron diferencia apreciable al comparar las heridas controles con los experimentales. Sin embargo, a la histología se observó que las biopsias procedentes de los animales que fueron tratados con el DMSO volvieron a ser superiores en cuanto a uniformidad celular se refiere.

3. - Cuando se intentó separar los bordes de la incisión aplicando tensión, existió una notable diferencia a favor de las heridas a las que se les aplicó el DMSO en relación a las que no se les aplicó.

4. - El DMSO cumplió con los siguientes requisitos deseables para un fármaco que sea utilizado como cicatrizante.

a) Evitó la contaminación de la herida.

b) Promovió mayor fuerza de rompimiento de la herida, - es decir, que se requirió de mayor tensión hacia cada lado - de la herida para que se separaran los bordes de la misma.

c) Inhibió una excesiva reacción inflamatoria.

d) No evitó la proliferación del tejido de granulación.

Cabe señalar que aunque no se pudieron evaluar todas - las características que deben de reunir un cicatrizante por no contar con la infraestructura adecuada se puede inferir- que: 1) No redujo el consumo de oxígeno y que mantuvo al -- mismo tiempo un estado de hipoxia relativa; 2) No permitió una excesiva acumulación de agua; 3) No alteró el equili- - brio metabólico entre la síntesis y degradación del coláge- no; 4) Aumentó el colágeno soluble y activo a la colagena-- sa.

CONCLUSION

Aunque el fabricante menciona que no es recomendable - el uso del DMSO sobre heridas abiertas de la piel. En este trabajo experimental no se encontró razón alguna que apoye el hecho de no usar el DMSO como cicatrizante. Con base en lo anteriormente señalado, debe de considerarse al DMSO útil como cicatrizante de la piel.

Descripción de los Hallazgos Histológicos.

- C S - Celulitis Supurativa. Dermis a nivel glandulas hay infiltrado periglandular por polimorfonucleares y mononucleares. Existe marcada dilatación de glándulas sudoríparas.
- D - Dermatitis. Dermis de aspecto laxo. Infiltrado inflamatorio con predominio de células plasmáticas y cebadas.
- D C - Dermatitis Crónica. Pérdida de continuidad en el epitelio. Pérdida de continuidad en dermis, focos de necrosis en dermis profunda infiltrado por polimorfonucleares y linfocitos. Se aprecian algunos fibroblastos, hiperplasia de glándulas sudoríparas.
- D E - Dermatitis Eosinofílica. Infiltrado por eosinofilos en dermis. Ver al final de la descripción.
- D N - Dermatitis Necrótica. En el epitelio hay foliculitis y pérdida de continuidad. En dermis hay necrosis abundante. Infiltración difusa por neutrófilos, células plasmáticas y cebadas, hialinización de colágena perifolicular, dilatación de vasos sanguíneos.
- D N S - Dermatitis no Supurativa. Epitelio Discontinuo. En dermis superficial y profunda hay infiltrado por mononucleares. Infiltrado por linfocitos en dermis superficial. Discreta paraqueratosis. Fibrosis perivascular.

- D S - Dermatitis Supurativa. En epidermis hay hiperplasia de células basales, exudado inflamatorio con predominio de polimorfonucleares y congestión de algunas áreas. Hiperplasia papilar del epitelio, piocitos y hemorragia. Dilatación de vasos.
En dermis, infiltrado por mononucleares. En la región perifolicular y periglandular hay infiltrado por polimorfonucleares, además hialinización de colágena - perifolicular y zonas de edema.
- D S E- Dermatitis Supurativa Eosinofílica. Infiltrado por polimorfonucleares en dermis. Infiltrado de eosinofílos en dermis.
Ver al final de la descripción.
- D U - Dermatitis Ulcerativa. Epitelio con zonas ulceradas. Hiperplasia papilar. Infiltración polimorfonuclear y periglandular por polimorfonucleares. Congestión.
- Q F - Quiste Folicular. Quiste Folicular, algunos fibroblastos y hemorragia.
- T I I- Tejido Inadecuado Insuficiente. El material enviado no es suficiente para realizar los cortes histológicos.
- T N S A- Tejido Normal Sin Alteración. El proceso de reparación celular se aprecia sin cambios.
- T R - Tejido de Reparación. Epitelio con zonas bien delimitadas de reparación con fibroblastos y vasos de neoformación que se extienden hasta dermis profunda.

Al haber encontrado eosinofilos podemos suponer lo siguiente:

1. - Existe un proceso alérgico en la piel causado por:
 - a) piquete de pulga, correspondiendo a un proceso de - hipersensibilidad del tipo IV;
 - b) por respuesta anafiláctica a alguna sustancia presente en la herida correspondiendo a una hipersensibilidad del tipo I.
2. - Enfermedad supurativa crónica.
3. - Parasitismo.

PFR- Primer fuerza de rompimiento de la herida realizada a las heridas testigo.

SFR- Seguida fuerza de rompimiento de la herida realizada a las heridas en experimentación.

O: Observaciones.

+ La fuerza de rompimiento es mayor en la herida que fue tratada con DMSO.

- La fuerza de rompimiento fue menor en la herida tratada con DMSO.

= La fuerza de rompimiento fue igual en ambas heridas.

CTH- Cierre total de la herida.

a- Murió antes de tomar la biopsia.

b,c,d,e, - Biopsias contaminadas procedentes de animales que no fueron tratadas con DMSO.

SD- Biopsias que no fueron tratadas, es decir sin Domoso.

CD: Biopsias que fueron tratadas con la droga en estudio, es decir, con Domoso.

LITERATURA CITADA

1. Athie, A.A.: Evaluación del tiempo de cicatrización de cinco desinfectantes empleados en la práctica médica - por el método de fuerza de rompimiento de la herida. - Tesis Licenciatura, Fac. Med. Vet. y Zoot. Univ. Nal. Autón. Méx. México, D.F. 1983.
2. Averkin, E., Kilian, J., O'Brien, T., and Sickles, J.: Experimental design of clinical trials testing the - - efficacy of 90% DMSO solution in injuries to the muscu loskeletal system in the dog. Vet. Med. Small. Anim. Clin. 70 (2): 177-179. (1975).
3. A VM/SAC Staff Report.: Dimethyl Sulfoxide (DMSO) - - "cure all" of the 60's now Approved as a topical agent for treatment of horses. Vet. Med. Small. Animal. Clin. 65: 1051-1056. (1970).
4. Barker, S.A., Crews, S.J., Marters, J.B., and Stacey, M: Inhibition of Hyaluronic acid degradation by dime-- thyl sulphoxide. Nature. (London) 207: 1388-1389. (1965).
5. Brown, V.K., Robinson, J., and Stevenson, D.E.: A note on the toxicity and solvent proprieties of dimethyl -- sulphoxide. J. Pharm. Pharmacol. 15: 688-692. (1963).
6. Caujolle, F.M., Caujolle, D.H., Cros, S.B., and Calvet, M.J.: Limits of toxic and teratogenic tolerance of di-- methyl sulfoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci. 141: 110-125. - (1967).
7. David, N. The pharmacology of dimethyl sulfoxide. Annu. Rew. Pharmacol. 12: 353-374. (116-ref). (1972).
8. David, H.R. and Zaffaroni, A. Biological implications of DMSO based on a review of its chemical properties. Ann. N.Y. Acad. Sci. 141: 13-23. (1967).
9. Di Dtefano, V. and Klahn, J.J.: Observations on the -- pharmacology and hemolytic activity of dimethyl sulfo-- xide. Toxic. Appl. Pharmacol. 7: 660-666. 1965.
10. Farrant, J.: Pharmacological actions and toxicity of -- dimethyl sulphoxide and other compounds which protect smooth muscle during freezing and thawing. J. Pharm. Pharmacol. 16: 472-483. (1964).

11. Guyton, A.: Tratado de fisiología médica. 5 ed. Interamericana, México. 1977.
12. Ham, A.W. Histology 6th ed. Lippincott, Philadelphia. - 1969.
13. Jones, R.C., Cochran, T.G.B., and Lee, L.E.: Effects - of natural estrogen in oil or dimethyl sulfoxide on -- serum lipids in the cockerel. Poultry Science College Station Tex. 46: 249-250. (1967).
14. Koger, L.M.: Cows with Sacro-Iliac luxation treated -- with DMSO. J. Amer. Vet. Med. Ass. Chicago. 147: 345 - 1965.
15. Kolb, K.H., Jaenicke, G., Kramer, R.M. and Schulze, -- P.E.: Absortion distribution and elimination of labeled dimethyl sulfoxide in mails. Ann. N.Y. Acad. Sci. 141: 85-95. (1967).
16. Knowles, R.P.: Clinical Experience with DMSO in Small-Animal Practice. Ann. N.Y. Acad. Sci. 141: 478-483. -- (1967).
17. Lehninger, A.L.: Las bases moleculares de la estructura y función celular, 5 ed. Omega Barcelona. 1972
18. Levesque, F.: Effects of DMSO on open wounds in horses. Ann. N.Y. Acad. Sci. 141: 490-492. (1967).
19. Pérez, T.R.: Introducción a la Patología. Instituto Nacional de la Nutrición. México. 1976
20. Pottz, G.E., Rampey, J.H. and Benjamín, F.: The effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on antibiotic sensitivity of a group of medically important microorganisms: Preliminary report. Ann. N.Y. Acad. Sci. 141: 261-273. -- (1967).
21. Rosenbaum, W.M., Rosenbaum, E.E., and Staley, W.J.: -- The use of dimethyl sulfoxide (DMSO) for the treatment of intratable pain in surgical patients. Surgery. 58: 258-266. (1965).
22. Rosenkrantz, H., Hadidian, Z., Seay, H. and Mason, M.M.: Dimethyl Sulfoxide: Its steroid solubility and endocrinologic pharmacologic toxicologic characteristics. - Cancer Chemotherapy Report. 31: 7-24. (1963).

23. Runnells, R.A., Monlux, W.S. y Monlux A.W.: Principios de Patología Veterinaria, 1 ed. C.E.C.S.A. México. - 1979.
24. Steel, G.D.R. y Torre H.J.: Principles and Procedures of Statistics a biometrical approach. 2 ed. International Student Edition. 1980.
25. Troielli, P., Kaminsky, C.A. y Kaminsky, A.R.: La cica triz hipertrófica. Med. Cut. I.L.A. 11(6): 383-392. -- 1983
26. Ultrosca, W., Himmelstein, M., Randall, R.W., Gilbert, T.L., Hale, C.F., Solfer, F.K., Chase, B. and Hennion, R.E.; DMSO for dogs. Med. Vet. Pract. 59 (6): 472-473. 1978.
27. Wood, D.C., Wood, J.: Pharmacologic and Biochemical -- considerations of dimethyl sulfoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci. 243: 7-19. (1975).
28. Yoshimitsu, K., Koga, N. Kitamura, Y., Fukuda., Kittaka E., Horino, N., Sakuda, N., Takana, T., Nishi, Y., -- Sakano, T., Kobayashi, Y. and Usui, T.: Favorable - - effect of dimethyl sulfoxide on secondary amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Pharmacology. 4: 177-181. (1984).
29. Zinberg, N. and Kohn, A.: Dimethyl Sulfoxide protection of bone marrow cells of mice against X-ray damage. Isr. J. Med. Sci. 7: 712-718. (1971).