

173
2ej

"UTILIZACION DEL DIMETHYL SULFOXIDO (DMSO)
EN TRAUMATISMOS CRANEOENCEFALICOS DEL CABALLO".

TRABAJO FINAL DEL II SEMINARIO DE TITULACION EN EL
AREA DE:
EQUINOS
PRESENTADO ANTE LA DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
POR
JOSE BALDOMERO LANDA LARA
ASESORES:
M.V.Z. RAMIRO CALDERON VILLA.
M.V.Z. JUAN SALVADOR ALVAREZ GARCIA.

MEXICO, D. F., 12 DE JULIO DE 1991.

PALESTIN



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.

CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
OBJETIVO	4
DESARROLLO	5
ESTRUCTURA QUIMICA	7
FORMA DE ACCION	7
PROPIEDADES FARMACOLOGICAS REPORTADAS EN EL SNC	9
METABOLISMO DEL DMSO	11
USOS	11
TOXICIDAD	12
LITERATURA CITADA	15

RESUMEN

LANDA LARA JOSE BALDOMERO. Utilización del Dimethyl Sulfóxido (DMSO) en traumatismos craneoencefálicos del caballo (bajo la supervisión de: Ramiro Calderón Villa y Juan Salvador Alvarez García).

Los traumatismos craneoencefálicos son relativamente frecuentes y son una emergencia cuando esto sucede, su incidencia es mayor en animales jóvenes que en adultos, y en ocasiones puede llegar a causar la muerte, varias drogas se han utilizado en el tratamiento de traumatismos craneales, orientados a reducir el edema cerebral, anoxia y aumento de presión intracraneal, siendo el Dimethyl Sulfóxido (DMSO) la droga que ha demostrado ser la ideal y asimismo, ser mejor analgésico antiinflamatorio y diurético que la mayoría de las drogas utilizadas para estos efectos como son: la Dexametazona, Furosemida, Manitol, Tiopental y otras. El Dimethyl Sulfóxido (DMSO) se administra por vía intravenosa en concentraciones del 10 al 20%, utilizando dosis que van desde 0.05 a 4 g/kg de peso, existe poca información sobre el efecto tóxico en caballos y la hemólisis observada normalmente se asocia a altas concentraciones y a una administración rápida.

INTRODUCCION

Ningún ser ha influido tanto en la vida del hombre como el caballo, y muy diferente hubiera sido el curso de la historia de no haber existido el noble bruto. Siempre, y desde los primeros encuentros entre ambos, han permanecido juntos y aún hoy, que el hombre no necesita del caballo como antaño, sigue ocupando un lugar privilegiado en su vida, tanto por necesitarlo aún en ciertas ocasiones, como por ejemplo, en la carga, transporte, tiro, así como en sus ratos de esparcimiento y deportiva creatividad.

Hoy en día se le considera como una explotación deportiva equina. En esta actividad el valor de un caballo es no menos aproximadamente 20 veces mayor del que tenía hace unas cuatro décadas; los animales existentes en esta actividad son de un valor económico considerable, debido a que son razas más especializadas, ya que desde el punto de vista zootécnico, son ejemplares seleccionados.

Los caballos pueden sufrir muchos tipos de daño dentro o fuera de su caballeriza y aunque muchos caballerangos están preparados para tratar raspones y heridas, existen problemas más serios que requieren la atención inmediata y los concimientos de un médico veterinario como son: fracturas, hemorragias severas, cólicos intensos y traumatismo craneales. Muchas de las veces se considera a los traumatismos craneales como lesiones poco comunes, sin embargo, se presentan con más frecuencia de lo que se cree, es por esto que una caballeriza bien planeada puede evitar serias lesiones y en ocasiones hasta la muerte (24).

Los traumatismos craneales en los caballos son similares a los presentados en personas, de tal manera que algunos golpes tomados a la ligera pueden tener serias consecuencias a lo largo del tiempo. Muchos

caballos sufren de traumatismos al ser transportados (en especial aquellos caballos nerviosos) cuando son sometidos a la doma, procedimientos médicos e inclusive, en su desempeño como atleta (24).

La incidencia de traumatismos craneales resultan ser mayor en animales jóvenes que en adultos y esto se debe principalmente a que no se familiarizan tan rápido con su medio ambiente y al poco manejo que en general tienen (24).

OBJETIVO

Aportar material de consulta para difundir la aplicación endovenosa del Dimethyl Sulfoxido (DMSO) en traumatismos craneoencefálicos en el caballo ya que su uso se ha canalizado únicamente hacia la vía tópica.

DESARROLLO

Cuando un caballo se golpea el cráneo existen otras estructuras que pueden resultar lesionadas como una mandíbula fracturada, los cornetes y/o huesos nasales, el ojo y/o estructuras periorbitales y el cerebro, quizás, el órgano más delicado del cuerpo del caballo.

El cráneo es una estructura rígida que protege al cerebro y del contacto directo con objetos externos, pero también impide la expansión del cerebro cuando se inflama, llegando a causar otras lesiones. De tal manera, se inicia un ciclo de eventos que ocurren en cualquier tipo de tejido lesionado, pero cuando el cerebro se involucra puede ser perjudicial, ya que la ruptura de células cerebrales alteran el balance normal de los fluidos, incrementando la presión intracraneal y disminuyendo el flujo sanguíneo (24).

El diagnóstico de un trauma craneal puede ser difícil en muchos casos, ya que si nadie presencia el accidente, el daño es descubierto solamente por los signos clínicos externos tales como: laceración en cráneo, cambios repentinos en la conducta o la postura, sin embargo, cuando no existen signos de lesiones externas el diagnóstico se vuelve difícil.

Los diferentes tratamientos para casos diagnosticados de trauma cerebral son relativamente pocos y los regímenes de tratamiento están encaminados a reducir la inflamación en el menor tiempo posible, si el caballo no fuera tratado de la inflamación y ésta continuara, originaría tales complicaciones que sería necesario sacrificar al caballo para que no sufra.

Son varias las drogas que se utilizan para el tratamiento de traumatismo craneal, pero la Dexametazona, Dimethyl Sulfoxido (DMSO) y el Manitol son las más frecuentemente usadas.

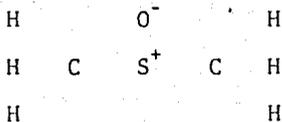
El diagnóstico inicial debe hacerse lo más pronto posible, ya que el daño cerebral puede ocasionar detrimento en el estado de conciencia, postración e incoordinación, por lo que resulta importante reducir a la brevedad posible, la inflamación, presión y anoxia cerebral para tener la oportunidad de salvar al caballo (3,10,29).

ESTRUCTURA QUIMICA.

Se obtiene como substracto del proceso de elaboración de la pulpa de madera empleada en la fabricación de papel.

DMSO $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$, es bipolar, orgánico, con un peso molecular de 78.13, es estable, incoloro, no volátil, higroscópico, muy asociado con el olor similar a sulfuro y con sabor ligeramente amargo. El DMSO es compatible simultáneamente con el agua, se combina con una gran variedad de compuestos, inclusive con cationes metálicos, varios medicamentos y componentes del tejido, sangre, plasma y líquido espinal.

DMSO se reduce a Dimethyl Sulfuro (DMS), es oxidado a Dimethyl Sulfúrico (DMSO_2) , la fórmula polarizada del Dimethyl Sulfóxido es la siguiente:



DMSO es metabolizado en animales y el hombre a la forma Dimethyl Sulfuro (DMS) a Dimethyl Sulfúrico (DMSO_2) .

El DMSO y el DMSO_2 están presentes en todos los tejidos blandos y duros (5,17).

FORMA DE ACCION.

El DMSO tiene la habilidad de recoger los radicales libres especialmente: radicales hidróxido y átomos de hidrógeno.

El DMSO protege las células del tejido dañado por radiación, ésta protección efectiva se debe a la inhibición de los radicales hidróxido. La recolección de radicales libres ayuda en la reducción del

dolor inducido por la inflamación (1,17).

La aplicación original del DMSO fué: proteger al tejido da
ñado por congelamiento y ahora está claro que su acción se basa en borrar
los radicales libres, proteger la mitocondria y otros componentes celula-
res de los efectos de radiación ionizante e hipoxia, también incrementa
la difusión de oxígeno a través de los tejidos, por esta razón, es clínica-
mente efectivo en proteger al caballo de un caño cerebral (1).

Las teorías tradicionales de muerte cerebral por anoxia
durante y después de la isquemia tisular, se han venido abajo en los últi-
mos años, muchos investigadores ahora están de acuerdo que el oxígeno deri-
vado de los radicales libres pueden ser el principal determinante del daño
tisular durante el bajo o intermitente flujo sanguíneo (22,25,31).

Una de las principales acciones farmacológicas es el blo-
queo de radicales hidróxilo (OH), los cuales han demostrado ser el princi-
pal mediador del daño en la isquemia (16,31).

El DMSO atrapa radicales libres de hidróxido (OH), el meta-
bolito reducido del DMSO, el Dimethyl Sulfuro, atrapa radicales libres de
oxígeno, los radicales libres de oxígeno pueden ser producidos por: Bacte-
rias patógenas, por irritación o por otros mecanismos que causan mucho da-
ño en los tejidos asociados con la infección bacteriana, producción de en-
dotoxinas, isquemia e inflamación (3).

El DMSO reduce la agregación plaquetaria, protege los endo-
telios, reduce la formación de trombos fibrinosos en los sitios de daño o
vasos pequeños, estos efectos antitrombogénicos son comparados con los har-
bitúricos y con la Methylprednisolona (3,4,9,30).

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS REPORTADAS EN EL SNC.

El DMSO tiene poder de penetración en muchos tejidos de los animales con la excepción del esmalte de los dientes y estructuras que que ratinizadas, tiene una habilidad especial para transportar agentes farmacológicos directamente en la piel y otras membranas biológicas, aumentando la penetración de agentes terapéuticos, antimicrobianos, antivirales, estrógenos, corticosteroides, antiparasitarios y analgésicos locales. También incrementa la penetración en la piel y barrera hematoencefálica de partículas no ionizadas de bajo peso molecular como los corticosteroides y algunos antibióticos, así como estabilizar las membranas celulares e incrementar la oxigenación tisular.

Clínicamente el DMSO se ha utilizado mundialmente en la medicina de caballos como una droga antiinflamatoria del sistema músculo-esquelético, y en años recientes, la droga de elección de muchos investigadores para el tratamiento del trauma craneal y daño al cordón espinal en el caballo (3,29).

El efecto analgésico del DMSO es causado por su acción antiinflamatoria y por un bloqueo químico directo y reversible de las fibras "C" de pequeños nervios periféricos no mielinizados (1).

Se ha reportado que la mayor actividad antiinflamatoria del DMSO se debe a la inhibición del flujo de las células fagocíticas al sitio de inflamación y que también reduce el movimiento de células polimorfonucleares y monocitos (29).

El efecto analgésico en el SNC es comparable al de la morfina, este efecto no está bien conocido, pero debe diferir del de la morfina, porque la analgesia no es abolida por la naloxona (1,3,17).

El DMSO demuestra efectividad diurética, debido a un incre

mento en la excreción urinaria de Na y K, éste efecto (diurético) demuestra lo valioso que es tratar casos de traumas en el SNC por lo que el efecto de esta droga es efectivo para disminuir la presión intracraneal, existiendo evidencias que indican que el DMSO como los barbitúricos pueden reducir una elevada presión intracraneal (1).

En trabajos experimentales en Monos Rhesus, con heridas penetrantes en el cerebro, demostraron que el DMSO fue superior al Manitol para mejorar las complicaciones secundarias a la herida penetrante. Este efecto protector fue superior al del Manitol, Furosemida y Pentobarbital (29).

El DMSO es un potente liberador de las propiedades de la histamina resultando la vasodilatación, este efecto es útil en la disminución del edema, mejora la circulación en áreas localizadas, aumenta la absorción de otras drogas, así como la vasodilatación cortical y el flujo sanguíneo espinal y así reduce el edema craneal y espinal (3,17).

El efecto diurético del DMSO y su efectividad de renovar el edema es mejor que el de la Furosemida.

En personas con dosis de 1 g/kg de DMSO resulta ser más efectivo que el Manitol, Urea, Cortizona o Barbitúricos en tratar el trauma craneal severo, y en caballos es la forma más económica y efectiva de tratar el edema y/o aumento de presión intracraneal en animales (18).

El beneficio del DMSO en casos de trauma craneal y espinal está bien documentado, incrementa la permeabilidad del tejido cerebral a una gran variedad de antibióticos, lo cual resulta benéfico en el tratamiento de infecciones al SNC (29).

Muchas proteínas y esteroides son solubles en DMSO, así como las membranas celulares (lipoprotéicas) son permeables al DMSO y no

se aprecia alteración o daño cuando ésta las atraviesa (3,5,12,13,18,19).

Una evaluación de pacientes humanos reportó que el DMSO fue eficaz en reducir la presión intracraneal, cuando otros métodos de terapia habían fallado (20).

METABOLISMO DEL DMSO.

El DMSO administrado por vía endovenosa, con una misma dosificación llega a tener niveles más altos en el plasma y es distribuido rápidamente a todos los tejidos.

La ruta primaria de excreción de ésta droga es finalmente por la orina, de una y media a dos horas posteriores a la administración cutánea del DMSO, la concentración más alta es encontrada en el riñón, esto indica que es el órgano de excreción (17,18).

El sistema biliar tiene un papel principal en la excreción del DMSO. La administración endovenosa de esta droga, el 8% de la dosis total es recuperada en un periodo de 24 horas, esto sugiere que una gran porción es reabsorbida en la circulación enterohepática (3,17,18).

El aliento odorífico asociado con la administración de ésta droga nos lleva indiferentemente a investigar la posibilidad de excreción pulmonar, encontrándose que una pequeña cantidad de DMSO es reducida a MS y exhalada por el aliento, aproximadamente el 5 al 6% de la dosis total independientemente de la vía de administración.

Un pequeño porcentaje de la dosis original es reducido a MS y exhalado, la mayoría es eliminado por la orina y puede encontrarse restos en heces, sangre y tejido (17).

USOS.

El DMSO administrado por vía endovenosa al 20% en solución salina y aplicada en un tiempo de 45 minutos en dosis de 2 g/kg de peso

vivo, se usa en caballos y en potros que presentan clínicamente traumatismos o inflamaciones del SNC síndrome de mala adaptación que frecuentemente es asociado con edemas y hemorragias sub-aranoideas (13,18).

En la Universidad del Estado de Oregon, el tratamiento de elección en trauma craneal agudo o aumento de presión intracraneal es de 1 g/kg en una solución al 20% administrada lentamente.

La frecuencia de la dosis se basa en la vida media de la droga que es de 8.6 a 9.8 horas por lo que debe usarse 2 veces al día, y se ha usado en situaciones clínicas sin aparentar complicaciones por más de 4 días (18).

Algunos sugieren una dosis de 1 a 4 g/kg lentamente por vía intravenosa con o sin Dexametazona y/o Manitol, para el tratamiento de edema en el caballo (29).

El rango de la dosis es muy variado y va de 0.05 g/kg reportado por MEYHEW Y MACKAY hasta 4 g/kg que reportan otros autores (18,21 26).

TOXICIDAD.

Hay poca información sobre el efecto tóxico del IMSO administrado por vía endovenosa en caballos, algunos observan hemólisis con altas concentraciones o también con administración rápida (3,18).

La dosis letal no ha sido reportada en caballos, sin embargo, existe para perros con 2.5 g/kg y de 4 g/kg en gatos, por lo que debe tomarse precauciones para su uso en caballos (18).

Es evidente que hay un gran número de aplicaciones para el uso clínico del IMSO sólo o en combinaciones con otros agentes terapéuticos, esta es una droga de baja relatividad de toxicidad, pero potencializa el efecto tóxico de la droga con que se combina (1,3).

Los síntomas cercanos a la dosis letal son similares en todas las especies investigadas, e incluye actividad motora espontánea, temores, debilidad muscular, postración, convulsiones pasajeras, disnea, edema pulmonar y hemorragias (17).

La dosis L.D. 50 de DMSO por vía oral es más alta que la L.D. 50 aplicada por vía intravenosa y es aproximadamente a 10 g/kg de peso corporal.

El daño en los vasos sanguíneos debido al DMSO es directamente proporcional a la concentración y al número de inyecciones (17,25, 27).

La concentración del DMSO administrado por vía intravenosa no debe exceder del 50% porque tiene el poder de dañar la íntima del vaso, provocar fibrosis, inflamación perivascular y/o trombosis intravascular (3).

Muchos autores reportan que la administración rápida de DMSO en dosis de 2 g/kg en una solución al 20% causa hemólisis, hemoglobinuria, diarrea, temores musculares y signos de cólico en algunos caballos (17).

La dosis máxima tolerable aumenta transitoriamente el nivel respiratorio, así como la diuresis y hay evidencias de hemoglobinuria y bilirrubinuria. Como resultado en el daño de la red celular sanguínea, hay reticulosis y aumento en la actividad eritroide del bazo y médula del hueso.

La hemoglobinuria asociada con la alta concentración del DMSO aplicado por vía intravenosa no disminuye la función renal en general pero hay reportes que indican la presencia de nefrosis tubular.

El daño hepático sufrido con la dosis alta de DMSO consis-

te en: degeneración grasa, inflamación difusa, granulación del citoplasma y la inflamación de los espacios portales, otros cambios incluyen la hemólisis de las células sanguíneas en los sinusoides hepáticos, fragmentación del citoplasma de las células de Kupffer y granulos de hemoderina en el intersticio (3,17).

El cambio pulmonar asociado con la administración del DMSO no es común, pero la dosis cercana a la letal, desarrolla edema pulmonar es relacionada a la disminución cardíaca, presión sanguínea, distensión vascular y el éxtasis sanguíneo.

Su efecto tóxico es conocido bajo combinaciones de DMSO con otros agentes tóxicos (3).

Reacciones alérgicas debido a la sensibilización del DMSO son difíciles de reproducir experimentalmente y solo algunos animales presentan severas dermatitis vesiculares y urticaria(3,8,14,15,28).

LITERATURA CITADA

1. Clemons, I.H.: The Case for Dimethyl Sulfoxide (DMSO) in equine practice. Equine Vet. J., 17: 259-260 (1985).
2. Cortese, A.T., Meschter, C. and Ross, C.: Concurrent Mercuric Blister and Dimethyl Sulfoxide (DMSO) Application as Cause of Mercury Toxicity in Two Horse. Equine Vet. J., 20: 67-71 (1988).
3. Cory, Flagg, Brayton.: Dimethyl Sulfoxide (DMSO): A Review. Cornell Vet., 76: 61-90 (1986).
4. Davis, H.L. and Clemons, A.L.: Procagulat and Nerve-Blocking Effects of DMSO. Ann. N.Y. Acad. Sci., 14: 310-325 (1967).
5. David, N.A.: The Pharmacology of Dimethyl Sulfoxide. Ann. Rev. Pharm. 12: 352-374 (1972).
6. Farrant, J.: Pharmacological Actions and Toxicity of Dimethyl Sulfoxide and Other Compounds Which. Protects moot Muscule during freezig and thawing. J. Pharm., 16: 472-483 (1964).
7. Frederick, T., Waller, C.T. and Harold, D.P.: Treatment of elevated intracranial pressure with Dimethyl Sulfoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci., 411: 286-292 (1983).
8. Goldman, L. and Kitzmiller, K.: Investigative Studies with DMSO in dermatology. Ann. N.Y. Acad. Sci., 141: 428-436 (1967).
9. Gorog, P. and Kovacs, I.B.: Antiarthritic and Antithrombotic effects of Tropicallly applied Dimethyl Sulfoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci., 243: 91-97 (1975).
10. Héctor, E.J., William, C. and Rita, W.: Dimethyl Sulfoxide in brain edema and intracranial pressure. Ann. N.Y. Acad. Sci., 411: 253-261 (1983).

11. Parker, I.A.: Lack of functional recovery from spinal cord trauma following Dimethyl Sulfoxide and epsilon-aminocaproic acid therapy in dog. Res. in Vet. Sci., 27: 253-255 (1979).
12. Jacob, S.W. and Herschler, R.: Introductory remarks Dimethyl Sulfoxide after twenty years. Ann. N.Y. Acad. Sci., 411: 13-17 (1983).
13. Kharasch, N. and Thyagarajan, B.S.: Structural basis of biological activities of Dimethyl Sulfoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci., 411: 391-402 (1983).
14. Kligman, A.M.: Topical pharmacology and toxicology of Dimethyl sulfoxide (DMSO) Part. 1. J. Amer. Med. Assoc., 193: 140-148 (1965).
15. Kligman, A.M.: Topical pharmacology and toxicology of Dimethyl Sulfoxide (DMSO). Part. 2. Amer. Med. Assoc., 193: 151-156 (1965).
16. Kotos, H.A.: Oxygen radicals in cerebral vascular injury. Circ. Res., 57: 508-516 (1985).
17. Linda, K. Wong and Eriç, L.: Clinical considerations of Dimethyl Sulfoxide. Iowa State Vet., 46: 89-95 (1984).
18. Linda, L.B., Monie, A.C. and Marilyn, L.: Pharmacokinetic disposition of Dimethyl Sulfoxide administered intravenously to horse. Am. J. Vet. Res., 47: 1739-1943 (1986).
19. MacGregor, W.S.: The chemical and physical properties of DMSO. Ann. N.Y. Acad. Sci., 141: 1-2 (1967).
20. Mary, G. Royer: Dimethyl Sulfoxide update new applications and Dosing Methods. Amer. Assoc. of Equine Pract. 683-688 (1991).
21. Mayhew, I.G. and Mackay, R.J.: The nervous system. Equine Med. and Surgery. 1181-1213 (1982).
22. McCord, J.M. and Roy, R.S.: The pathophysiology of superoxide; roles in inflammation and ischemia. Can. J. Physiol. Pharmacol., 60: 1346-

1352 (1982).

23. McCord, J.M.: Oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. N. Engl. J. Med., 312: 159-163 (1985).
24. Randy, H. and Beth, L.B.: Brain trauma. Horse Care. 8-11, 57-64 (1988).
25. Rubin, E.F.: Toxicologic update of Dimethyl Sulfoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci., 411: 6-10 (1983).
26. Scheinberg, M.A., Pernambuco, J.C.: DMSO and colchicine therapy in amyloid disease. Ann. Rheum. Dis., 43: 421-423 (1983).
27. Smith, E.R.: The single and repeated dose toxicity of Dimethyl Sulfoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci., 141: 96-109 (1967).
28. Sulzberger, M.B., Fishman, H. and Peyakovitch: some effects of DMSO on human skin in vivo. Ann. N.Y. Acad. Sci., 141: 437-450 (1967).
29. Alsup, Eric, M.: Dimethyl Sulfoxide. JAVMA., 185: 1011-1014 (1984).
30. Ward, J.R., Miller, M.L. and Marcus, S.: The effect of Dimethyl Sulfoxide on the local schwartzman phenomenon. Ann. N.Y. Acad. Sci., 141: 280-290 (1967).
31. Wawick, A.A., John, A.S., Andrew, H.P.: Effects of ischemia and Dimethyl Sulfoxide on equine jejunal vascular resistance, oxygen consumption, intraluminal pressure, and potassium loss. Am. J. Vet. Res., 50: 380-387 (1989).