

11211

20
2ej



CIUDAD DE MEXICO
Servicios de Salud
DDF



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS DE SALUD DEL
DEPARTAMENTO DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
DEPARTAMENTO DE POSGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN :
CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCTIVA

MANEJO DE CICATRIZ QUELOIDE CON TRIAMCINOLONA
Y DIMETIL SULFOXIDO TOPICOS, ESTUDIO PROSPECTIVO

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P R E S E N T A :

DR. DEMETRIO FELIPE MORALES CUELLAR

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCTIVA

DIRECTOR DE TESIS :

DR. ROBERTO CRUZ PONCE

1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS	1
CAPITULO	
I. INTRODUCCION	4
Diagnóstico	5
Modalidades de tratamiento	5
Antecedentes	6
Justificación	8
Objetivos	9
Hipótesis	9
II. MATERIAL Y METODOS	10
Definición del universo	10
Criterios de inclusión	10
Criterios de exclusión	10
Criterios de eliminación	11
Variables	11
Cualitativo	11
Cuantitativo	11
Diseño de la maniobra	12
Manejo de la información	13
Plan de recolección de datos	13
Organización de la investigación	13
III. RESULTADOS Y CONCLUSIONES	15
Variables cualitativas	16
Variables cuantitativas	16
Estudio histopatológico	16
Conclusiones	16
Cuadros y figuras	18
BIBLIOGRAFIA	20

CAPITULO I

INTRODUCCION.

En el campo de la Cirugía Plástica y Reconstructiva, el cirujano se enfrenta todos los días al riesgo necesario de efectuar incisiones en la piel con la sutura correspondiente para cualquier evento quirúrgico electivo o de urgencia, esto promueve un peligro potencial de desarrollar cicatrices, las cuales en el mejor de los casos únicamente denotará la línea de incisión, pero en México, por el predominio de gentes de piel oscura origina una mayor predisposición a desarrollar queloides (8,13), más aún si la incisión se efectúa en una zona queloidógena por excelencia (preesternal, deltoidea, región superior de la espalda, etc.) (8,13,16). Es un hecho que ningún cirujano quisiera estar ante tal circunstancia, de la cual se ha descrito abundantemente, pero que sin embargo aún hoy día es un verdadero reto el manejo de éste tipo de cicatrización patológica.

Se sabe que a nivel celular en éste tipo de anomalía no hay un equilibrio entre la fase anabólica y catabólica del proceso de cicatrización debido a un aumento continuo e incontrolable de la producción de colágeno que supera a la cantidad que se degrada (13) , rebasando las dimensiones originales de la herida. En la cicatrización está bien establecida la acción del proceso inflamatorio, que consta de tres elementos: Oxígeno, macrófagos y fibroblastos. Sin oxígeno los fibroblastos no producen colágeno, ni los macrófagos opsonizan bacterias. Sin macrófagos los fibroblastos no se multiplican ni producen colágeno, en consecuencia si hay inflamación hay macrófagos y hay fibroblastos y mayor producción de colágeno.

Entre otras teorías de producción de cicatrización anormal están incluidas entre otras, las de reacción de cuerpo extraño, y

las de infección bacteriana, sin que ninguna sea tomada en cuenta de manera definitiva (16), sin embargo, puede ser posible que de la herida resulte la producción de algún material que el cuerpo reconozca como extraño y pueda entonces ser antigénico, lo que lleve a una reacción inflamatoria crónica que genere excesiva producción de colágeno, característica de las queloides.

DIAGNOSTICO

Se reconocen 2 tipos de cicatrización anormal: La cicatriz hipertrófica y la queloide, y antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento es necesario distinguir la una de la otra (13, 16).

La cicatriz hipertrófica aparece como una lesión autolimitante posterior al trauma hístico, con el tiempo la cicatriz elevada y roja se torna plana y pálida.

El verdadero queloide, sin embargo, se extiende más allá de los límites de la lesión original y no sufre regresión.

La única diferencia objetiva entre las 2 lesiones es bioquímica, Cohen en 1971 observa que el nivel de la colagenasa en las cicatrices hipertróficas es similar al de las cicatrices normales, el índice de producción de colágeno estaba aumentado en las hipertróficas, ocasionando una cicatriz anormalmente grande. Sin embargo, en las queloides tanto la fase anabólica como la catabólica del metabolismo del colágeno estaban aumentadas, siendo la tasa de producción de colágeno superior a la de su destrucción.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO

Varias formas de tratamiento han sido utilizadas para las cicatrices hipertróficas y queloides con variaciones en sus resultados. El cirujano debe establecer cual es el objetivo del paciente, si es erradicar la deformidad estética y/o funcional, prevenir la recurrencia por cirugía y terapia farmacológica adyuvante o si el objetivo es meramente inconformidad física. Si la

erradicación es el objetivo, el paciente debe ser informado que la recurrencia es no solo la regla sino que puede ser más severa que la lesión original. Muchas lesiones no son estéticamente desagradables para el paciente y no hay necesidad de intervención quirúrgica en éstos casos. Si los síntomas son el problema, el control se hace con inyección intralesional de triamcinolona y/o antihistamínicos sistémicos orales. La eficacia de los bloqueadores H₂, no ha sido bien demostrada. Desafortunadamente los queloides frecuentemente recurren después de la escisión aún cuando la cirugía es apoyada con otras formas de terapia como los corticoides intralesionales. No se puede afirmar que la terapia farmacológica sola pueda erradicar los queloides, aunque los corticoides por si solos pueden aliviar alguna sintomatología como el ardor y la comezón y frecuentemente pueden reducir el tamaño de la lesión.

Con todo esto el tratamiento exitoso de los queloides es aún un enigma; se han propuesto multiplicidad de tratamientos como radioterapia, ultrasonido, masoterapia y presoterapia, entre otros, con regulares resultados a mediano y largo plazo (8, 13, 15, 16). La infiltración intralesional con corticoides del tipo de la triamcinolona (8, 13, 15, 16), está descrita como tratamiento de ésta entidad nosológica, pero es innegable el dolor tan importante que produce a su aplicación, aún cuando se han hecho intentos de conjugar la triamcinolona con xilocaína para disminuir el dolor a la infiltración, sin embargo, el procedimiento continúa siendo doloroso y difícil, lo que origina en muchas ocasiones el abandono del tratamiento antes de finalizar las sesiones del mismo, sin contar con la atrofia del tejido circundante si se infiltra en tejido sano, o despigmentación de la piel por la misma causa.

Toda vez que los tratamientos prolongados enfadan al paciente con el consiguiente abandono de la terapéutica establecida, se genera una búsqueda continua de nuevos tratamientos más eficaces e indoloros para éste tipo de cicatrización patológica.

ANTECEDENTES

La triamcinolona es un corticoide sintético con acción antiinflamatoria potente, cuya actividad para producir atrofia en

el queloide fue descrita por Maguire en 1965 y por Ketchum en 1966. La actividad de esta sustancia al aplicarla intralesional en una cicatriz ya establecida, es que activa la colagenasa endógena para degradar el colágeno maduro a formas más solubles, por otra parte existen varios esquemas de tratamiento para aplicación intralesional de triamcinolona, que son prolongados, dolorosos y con resultados impredecibles (13), ya que se puede obtener una mejoría relativa con persistencia de la cicatriz ancha, pero blanda y no sintomática. Las complicaciones del uso de triamcinolona es por sobredosis o por inyecciones en tejido normal que produce atrofia perilesional. La efectividad de los corticoides aumenta al aplicarlo en forma tópica bajo una envoltura plástica, aunque también aumenta la absorción sistémica (12) .

El dimetilsulfóxido (DMSO), es un solvente industrial derivado de la resina de la madera en el proceso de manufacturización del papel. El Dr. Stanley W. Jacob mencionó las propiedades que tiene esta sustancia para penetrar la piel intacta y transportar otras sustancias químicas a través de ésta. En 1965 se suspenden las investigaciones y el uso de este producto por hallazgos de lesión en el cristalino de animales, sin evidencia en el humano de tal patología, sin embargo, continua su uso en patologías posteriores a traumatismos musculoesqueléticos, y no es hasta que en 1978 en que la FDA legaliza su utilización en la cistitis intersticial vía intravesical en solución al 50%, y aún ahora se encuentra en estudio el DMSO para distintas enfermedades reumatológicas (4, 14, 18, 20). En pacientes con escleroderma y queloides, el DMSO disuelve los depósitos patológicos de colágena mientras que preserva las fibras tisulares elásticas normales (14), las reacciones de hipersensibilidad, la resequead y la irritación de la piel son los principales efectos secundarios a su aplicación tópica, existen reportes aislados de dermatitis diseminada secundaria a instalación intravesical de DMSO al 50% (14), el efecto secundario más común es el aliento con sabor a ajo posterior a su administración, secundario a la eliminación de un metabolito del DMSO por vía respiratoria (14). Se debe tener especial cuidado en la aplicación del DMSO puesto que por su facilidad de transportar sustancias a través de la piel intacta, cualquier contaminante cutáneo, puede ser introducido y diseminado en el organismo (20). Aunque efectos mayores como teratogénesis

y mutaciones no se han reportado en algunas especies animales, faltan estudios concluyentes al respecto, al igual que el efecto sobre el cristalino de los humanos, por lo tanto debe evitarse el uso en pacientes embarazadas y a dosis mayores de 500 mg/kg/día, por más de 90 días, que es la cantidad sugerida capaz de alterar el cristalino humano (14).

JUSTIFICACION

Basados en la recopilación previa se debe considerar la magnitud del problema cicatricial anormal, específicamente sobre el tratamiento de los queloides, puesto que se reciben en los hospitales del Departamento del Distrito Federal dígase pediátricos y Generales, infinidad de pacientes para cirugía electiva y de atención urgente, así como quemados; de éstos últimos un alto porcentaje presentan formación de queloides durante el proceso de cicatrización (8).

Es importante la trascendencia del tratamiento de esta patología, pues un queloide pese a su gran tamaño y gran cantidad de colágena no beneficia al paciente en la fuerza tensil de la misma; además de su característica invasión de tejido sano, provoca grandes abultamientos de colágena que semejan un pseudotumor, con el consecuente aspecto desagradable, lo que en algunas ocasiones origina una sensación de rechazo por parte de la demás gente, con un trastorno psicológico muy importante en el paciente.

A nuestro parecer es necesario efectuar más investigaciones sobre la interacción de elementos farmacológicos antiinflamatorios que actúen sobre el proceso de cicatrización anormal, por estudios experimentales que permitan modificar el curso natural de la cicatriz queloide para abreviar el tiempo de evolución y mejorar el tratamiento con mínimas complicaciones en este tipo de lesiones de una manera indolora y eficaz.

OBJETIVOS

- Analizar las ventajas de la aplicación tópica del DMSO conjugado con la triamcinolona a mediano plazo.
- Determinar el tiempo de disminución y en su caso de alivio de los síntomas de los queloides.
- Verificar microscópicamente los cambios de la colágena del queloide después del tratamiento.

HIPOTESIS

Se propone estudiar el sinergismo farmacológico de la triamcinolona con DMSO en aplicación tópica como tratamiento de la cicatriz queloide.

CAPITULO II

MATERIAL Y METODOS

DEFINICION DEL UNIVERSO

Se efectuó el estudio en 3 hospitales de la Dirección General de los Servicios de Salud del D.D.F.; que son los Hospitales Generales "Urgencias Xoco Coyoacán", "Dr. Rubén Leñero" y "Hospital Pediátrico Tacubaya", ya que estos hospitales concentran una gran cantidad de pacientes, entre los cuales se pueden presentar cicatrices queloides; esto da un margen para poder efectuar un estudio verídico y representativo de la población.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Se tomaron en cuenta todos los pacientes de los hospitales mencionados que presentaron cicatriz queलोide en cualquier área corporal.
- Que fueran mayores de 5 años, para evaluar verazmente las variables subjetivas a determinar (prurito, dolor).
- Que tengan un mínimo de 3 meses de evolución.
- Que no presenten patología sistémica concomitante (diabetes, patología cardiopulmonar, etc.).
- Que no tengan tratamiento previo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Cualquier contraposición a los anteriormente expuestos.

- Pacientes con deficiencia mental o trastornos de la conducta.

- Pacientes cuyo interrogatorio en la historia clínica denotó poca cooperación o renuencia para seguir el tratamiento hasta el final.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Abandono del tratamiento.

- Datos de reacción de intolerancia local en la zona de aplicación de los fármacos.

- Cualquier manifestación que denote sensibilidad a la administración de cualquiera de los 2, DMSO o triamcinolona.

VARIABLES

Se analizaron variables desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo.

CUANTITATIVO

- En base a dimensiones de longitud, ancho y relieve sobre el plano cutáneo.

- Número de días o semanas en disminución y desaparición de los síntomas, y disminución de las dimensiones de la lesión.

CUALITATIVO

- En base a manifestaciones subjetivas como : Dolor, prurito, hiperemia y edema de la cicatriz.

- Manifestaciones de intolerancia local a la aplicación del preparado.

Se hizo un seguimiento a 6 meses para verificar manifestaciones diversas posteriores al término del tratamiento.

DISEÑO DE LA MANIOBRA

Previo detección de los candidatos al estudio con su respectiva historia clínica, se hicieron las mediciones estipuladas de largo, ancho y relieve de la lesión; y se calendarizaron las sesiones de aplicación a saber: Se inició con 3 sesiones a intervalos de 7 días cada una, posteriormente se efectuaron 3 sesiones de 5 días cada una, y finalmente otras 3 sesiones de 3 días cada una para permitir la desensibilización por la exposición a la triamcinolona. En cada sesión se midió la lesión.

El procedimiento en cada sesión se hizo mediante antisepsia local con torundas alcoholadas, previo a la colocación del preparado que contiene 2.5 mg de triamcinolona y 1 mg de DMSO, el cual se preparó previamente en forma aséptica, se pinceló alrededor de la lesión con benjuí, y posteriormente se colocó un parche oclusivo con microporo, el cual se mantuvo el tiempo establecido. Se le instruyó al paciente que en caso de cualquier molestia local o sistémica se presentaran en el servicio de urgencias del hospital donde se le efectuó la colocación del parche oclusivo; el personal del servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva estuvo en servicio las 24 hrs para cualquier incidente. La monitorización de los casos se hizo según lo calendarizado, una vez finalizado el período de tratamiento se les continuó monitorizando cada mes hasta el final del seguimiento establecido. Se evaluaron los resultados mediante la toma de biopsia de los casos que se prestaron a ello al finalizar el tratamiento para documentar histológicamente los resultados. A todos los pacientes se les efectuaron exámenes de BH, QS, EGO, al principio y al final del estudio para analizar alteraciones en la cuenta hemática y leucocitaria, y/o detectar cualquier otra anomalía sistémica. Las variables analizadas se mostraron en la hoja de recolección de datos.

MANEJO DE LA INFORMACION

PLAN DE RECOLECCION DE DATOS

El estudio se hizo prospectivo y por observación. En el estudio se analizaron variables cualitativas y cuantitativas.

ORGANIZACION DE LA INVESTIGACION

CRONOGRAMA

Se efectuó la investigación en los Hospitales Generales "Urgencias Xoco" y "Dr. Rubén Leñero", y "Pediátrico de Tacubaya", a partir del primero de julio de 1991 al 31 de enero de 1992, tiempo establecido en que es posible analizar las variables bajo las condiciones estipuladas.

RECURSOS HUMANOS

Colaboraron los médicos residentes y adscritos del servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva de los hospitales mencionados; el personal del servicio de Rehabilitación de los hospitales Pediátrico Tacubaya y Dr. Rubén Leñero; personal de enfermería; personal del departamento de Patología y de laboratorio de los hospitales citados.

RECURSOS MATERIALES

Se utilizaron torundas alcoholadas, aplicadores, vernier, micropore, triamcinolona, dimetilsulfóxido, centrifugas, líquidos y material de tinción de laboratorio y microscopios.

RECURSOS FINANCIEROS

Los del propio investigador.

RIESGO DE LA INVESTIGACION

Investigación con riesgo mayor al mínimo, motivo por el cual se diseño hoja especial para autorización de aplicación del tratamiento establecido.

CAPITULO III

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

El estudio fue efectuado en 14 pacientes; 4 fueron mujeres y 10 hombres, cuya edad varió de 5 a 22 años. La etiología de producción del queloide fue una mujer por secuela de perforación de los lóbulos de las orejas de 1 año de evolución, y los 13 restantes fueron secuela de quemadura, entre los cuales 10 fueron por escaldadura y 3 por fuego directo de evolución variable. La variación en dimensiones de las cicatrices referente al largo, ancho y relieve se muestran en el cuadro 1 .

VARIABLES CUALITATIVAS

De los resultados obtenidos según las variables cualitativas a estudiar (cuadro 2), se obtuvo en todos los pacientes una sensación de ardor en la zona de aplicación del preparado durante las 2 primeras horas, la cual toleraron perfectamente bien todos los pacientes. Además se observó un prurito local tolerado durante 3-4 días posteriores al inicio del tratamiento. El dolor desapareció en 80 % de los casos.

En todos los pacientes se observó una dermatitis de contacto en la zona de aplicación de los fármacos durante las 2-3 primeras sesiones de tratamiento caracterizada por el prurito mencionado, hiperemia y aumento local de la temperatura; todos los cuales fueron disminuyendo hasta la palidez de la cicatriz y reblandecimiento importante de la misma en 100 % de los casos. Una de las variables importantes a estudiar fue el dolor y el temor a la aplicación del tratamiento; ningún paciente se quejó de dolor, y el temor a la aplicación solo se observó en la primera sesión, sobre todo en los pacientes de menor edad, el cual no se repitió durante las siguientes aplicaciones. El cuadro 3 resume los resultados de las variables cualitativas.

VARIABLES CUANTITATIVAS

Se observó disminución de las dimensiones de la cicatriz en forma milimétrica, la cual fue más evidente en el relieve, es decir, hubo un aplanamiento de las cicatrices. El promedio de disminución de estas dimensiones se apuntan en el cuadro 4.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

Solo aceptaron el estudio histopatológico 5 pacientes, los cuales mostraron orientación de las fibras colágenas en dirección paralela a la piel, se sabe que en la cicatriz queloide la característica es el desorden en la orientación de éstas fibras.

Dentro de los estudios de laboratorio como BH, QS, EGO, no se observó cambios que ameritaran análisis.

CONCLUSIONES

Consideramos que dada la importancia que representa para todo cirujano el hecho de tener que enfrentar cicatrices con su potencial de desarrollo de una cicatriz queloide, es imperativo el investigar mediante nuevos estudios, para establecer el tratamiento ideal de esta entidad nosológica. Si bien es cierto que aún no se termina de establecer la bioquímica a nivel tisular de esta patología, también lo es que se debe establecer un método de tratamiento eficaz.

Según nuestros resultados pudimos constatar que la aplicación en forma tópica de DMSO y Triamcinolona, puede desarrollar una dermatitis de contacto, misma que desaparece durante el curso del tratamiento. Esto puede ser permisible si se toma en cuenta las ventajas de su utilización, ya que no hubo miedo ni deserción al tratamiento por dolor; fue bien tolerado sistémicamente hablando;

el prurito y el dolor disminuyó en unos pacientes y desapareció en la mayoría de ellos. Disminuyeron las dimensiones del queloide milimétricamente y se observó una reorientación de las fibras colágenas en el queloide según el estudio histopatológico.

En estrecha relación con el servicio de Rehabilitación de el Hospital Pediátrico de Tacubaya, se concluye que el reblandecimiento de las cicatrices aumenta en mucho las posibilidades de remisión de la actividad cicatricial; si se aún este procedimiento a la presoterapia podría disminuir sustancialmente el período regular de aplicación de presión con prenda de licra (10 - 12 meses).

Con esto cabe mencionar que este estudio no debe concluir con estos resultados y consideramos que debe quedar abierto para continuar con investigaciones similares mediante la utilización de DMSO y Triamcinolona tópica combinada con presoterapia; o bien aplicar la presoterapia al concluir el período de tratamiento establecido en el presente estudio.

Como corolario queremos mencionar que no es lo ortodoxo la utilización de un parche oclusivo como tratamiento de los queloides, pero esto brinda un método de tratamiento poco agresivo, pero de fácil acceso para su aplicación, y sobre todo sumamente barato para el paciente.

CUADRO I

RANGO DE LAS MEDICIONES DE LAS CICATRICES EN ESTUDIO

LARGO	10-76 mm
ANCHO	8-38 mm
RELIEVE	3-22 mm

CUADRO II

VARIABLES CUALITATIVAS

ARDOR LOCAL TOLERADO	(1-2 hrs).
PRURITO LOCAL TOLERADO	(3-4 Días).
DERMATITIS DE CONTACTO	(7-21 Días).
MIEDO A LA APLICACION DEL TRATAMIENTO	SOLO LA PRIMERA VEZ.

CUADRO III

RESULTADOS VARIABLES CUALITATIVAS

PRURITO.	DISMINUYE 80%. DESAPARECE 20%.
DOLOR.	DESAPARECE 80%
HIPEREMIA.	AUMENTA LAS 3 PRIMERAS SESIONES. PALIDECEN AL FINAL DEL TRATAMIENTO.
EDEMA.	DISMINUYE.
REBLANDECIMIENTO DE LA CICATRIZ EN 100% DE LOS CASOS AL FINAL DEL TRATAMIENTO.	

CUADRO IV

VARIABLES CUANTITATIVAS

DISMINUCION DE LAS DIMENSIONES EN FORMA MILIMETRICA,
MAS EVIDENTE EN EL RELIEVE (SE APLANAN)

PROMEDIO

LARGO	0-1 mm
ANCHO	1-3 mm
RELIEVE	1-6 mm

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Albin M.S.- Dimethyl sulfoxide and other therapies in experimental pressure induced cerebral focal ischemia: Ann, N.Y. Acad. Sci. 411: 261. 1983.
- 2.- Anthony V.B.- Effect in dimethyl sulfoxide on chemotaxis of phagocytic cell. Ann N.Y. Acad. Sci. 411: 321 1983.
- 3.- Ashley L.F.- Dimethyl sulfoxide and burns edema. Ann. N.Y. Acad. Sci. 243: 81. 1967.
- 4.- Barker S.B.- Prospective study of intravesical dimethyl sulfoxide in the treatment of chronic inflammatory bladder disease. British Journal of Urology. 59: 142-144. 1987.
- 5.- Berliner. D.L.- The influence of dimethyl sulfoxide on fibroblastic production. Ann. N.Y. Acad. Sci. 411: 159. 1983.
- 6.- Brobyn. R.D.- The human toxicology of dimethyl sulfoxide. Ann, N.Y. Acad. Sci. 243: 497. 1975.
- 7.- Brown J.M.- Clinical experiences with DMSO, in acute musculoskeletal conditions, compared a non-controlled series with double blind study. Ann. N.Y. Acad. Sci. 141, 492. 1962.
- 8.- Coiffman F.- Texto de Cirugía Plástica Reconstructiva y Estética. Salvat, Ed. Barcelona, Vol I, 54:57.
- 9.- Demos C.H.- Dimethyl sulfoxide in musculoskeletal disorders Ann. N.Y. Acad. Sci., 243:363. 1975.
- 10.-Gassman J.A.- The effect of hyaluronidase and DMSO on experimental skin flap survival. Ann. Plast. Surg. 11, 223. 1983.

- 11.- Goldman J.A.- A brief resume of clinical observations in the treatment of superficial burns; trigeminal neuralgia, acute bursitis and acute musculoskeletal trauma with DMSO. Ann. N.Y. Acad. Sci. 141: 652. 1967.
- 12.- Goodman A.G.- Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Panamericana. 6a Ed. México, 1445. 1981.
- 13.- Grabb W.C.- Cirugía Plástica, 3a. Ed. Salvat Ed. México, 551. 1983.
- 14.- Grannum R.S.- Intravesical 50% dimethyl sulfoxide (RIMSO 50) in treatment of interstitial cystitis. Supplement to Urology, No. 4, vol. 29. 17-21. April 1987.
- 15.- Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. Merck Sharp & Dome Co. 1741. 1978.
- 16.- Mc Carhy J.G.- Plastic Surgery. Vol. I. Saunders Co. Philadelphia, 734-736. 1990.
- 17.- Mustarde J.C.- Cirugía reparadora y reconstructiva de la región orbital. Ed. Toray. 15. 1982.
- 18.- Norman Kharash.- Structural basis for biological activities of dimethyl sulfoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci. 391-401. 1983.
- 19.- Robbins Stanley L. Patología Estructural y Funcional. Ed. Panamericana, Philadelphia. 94. 1975.
- 20.- Robert C.M. The effects of Dimethyl sulfoxide on posttraumatic limb swelling and joint stiffnes. Clinical Orthopaedics and related disease. 223: 304-310. 1988.