



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**LACERACIÓN DE LA MUCOSA SEPTAL TRATAMIENTO CON
KETANSERINA DISEÑO EXPERIMENTAL**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA

PRESENTA:

ARELLANO BARCENAS, ALEJANDRA

ASESOR: SÁNCHEZ SÁNCHEZ, RICARDO BERNARDINO

MÉXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

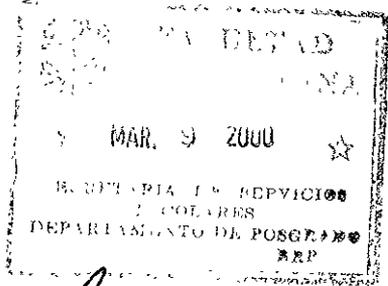
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

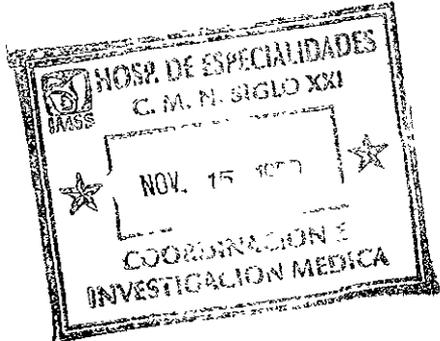
11236

DR. NIELS WACHER RODANTE
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
MÉDICA.



DR. ALEJANDRO VARGAS AGUAYO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
OTORRINOLARINGOLOGÍA.

DR. RICARDO SANCHEZ SANCHEZ
ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE OTORRINOLARINGO-
LOGÍA.



COLABORADORES:

DRA. LUZ MARÍA GÓMEZ
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE PATOLOGÍA.

DR. FRANCISCO TALAVERA
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA.

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN	3,4
4. OBJETIVO	5
5. MATERIAL Y MÉTODO	6
6. RESULTADOS	7
7. FIGURAS	8
8. CONCLUSIONES	9
9. BIBLIOGRAFÍA	10
10. AGRADECIMIENTOS	11

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que la aplicación de ketanserina en ungüento al 2% acelera el cierre de las laceraciones de la mucosa septal producidas intencionalmente en conejos Nueva Zelanda al compararlas con un placebo con el mismo vehículo que la ketanserina (polietilenglicol). Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, experimental, comparativo y doble ciego, utilizando 10 conejos Nueva Zelanda divididos en dos grupos al azar, a los que se les realizó rinotomía lateral y bajo visión microscópica se laceró la mucosa septal incluyendo mucopericondrio. Posteriormente se aplicó ungüento con placebo (polietilenglicol) o ketanserina al 2% durante cinco días, tomando fotografía antes y después de la aplicación y muestras histológicas al primero, tercero y quinto días las cuales se analizaron en el departamento de Anatomía Patológica con tinción de hematoxilina-eosina. Se concluye que la ketanserina en ungüento al 2% acelera el cierre clínica e histológicamente (mayor cantidad de colágena y fibroblastos) al compararlas contra placebo. El análisis estadístico se realizó con la prueba de Pickman Welch, obteniendo una $p < 0.05$

ABSTRACT

Object: To show that the use of ketanserine in ointment at 2% facilitates the closure of septal mucosal lesions that are intentionally made in New Zealand rabbits compared with a placebo ointment that has no ketanserine but contains the same base (polietilenglycol). We designed a longitudinal, prospective, experimental, double blind study in which ten New Zealand rabbits were assigned to one of two groups at random. A lateral rinitomy was made, and under microscopic vision the septal mucosa was lacerated, including its mucoperichondrium. The placebo or ketanserine ointment was applied during five days, photographs were taken before and after application and biopsies were performed at the first, third and fifth days. The samples were studied with hematoxilin-eosin preparations. The authors conclude that ketanserine ointment at 2% accelerates the closure clinically and histologically (greater amounts of fibroblast and collagen) when compared with placebo ointment. This was statistically significant at $p < 0.05$ with the Pickman Welch test.

INTRODUCCIÓN

Las perforaciones septales pueden causar importantes problemas en la función nasal. La causa más común de esta patología es una inadecuada resección submucosa en las técnicas rinoquirúrgicas (al realizar la disección en el plano submucoso y no en el subpericóndrico); otras causas incluyen criocirugía intranasal y cauterio para manejo de las epistaxis al realizarlas bilateralmente en las mismas áreas septales, formación de hematomas y abscesos septales postraumáticos y el uso de drogas como la cocaína la cuál daña la mucosa septal de dos maneras : al ser un vasoconstrictor disminuye el flujo sanguíneo para la nutrición del cartilago y además raramente se produce pura por lo que es frecuentemente combinada con aditivos que por sí mismos son irritantes de la mucosa (lactosa, manitol, lidocaína, cafeína, heroína, anfetaminas, flúor, talco y borax) (1)

Los síntomas ocasionados por las perforaciones septales que frecuentemente llevan al paciente a buscar ayuda médica son:

- 1.- Cuando son anteriores, la defomidad que producen en la columela, septum membranoso y dorso nasal.
- 2.- Epistaxis recurrente de los bordes de la perforación.
- 3.- Formación excesiva de costras, con rinitis crónica mal olor y disturbios funcionales.
- 4.- Cefaleas.
- 5.-Obstrucción nasal al crearse un círculo vicioso de entrada y salida de aire a través de la perforación. (2)

Por todo lo anterior las perforaciones septales deben trata siempre de ser cerradas pese a la alta incidencia de recidivas.

Existen múltiples tipos de abordaje para intentar el cierre de la perforación utilizando colgajos (nasal de base superior, de mucosa de pared externa de nariz, de los cometes, de la mucosa labial) cuando miden menos de 1.5 cm de diámetro y reparación con hueso cortical mastoideo, fascia temporal, cartílago de la concha, piel o materiales aloplásticos como silicón cuando son mayores . (3)

Debemos tener en cuenta que las laceraciones de la mucosa septal durante los procedimientos quirúrgicos son muy frecuentes, no conocemos su incidencia ni prevalencia por falta de reportes estadísticos, y al ser el cartílago septal avascular y recibir toda su irrigación a partir de la mucosa, una laceración puede progresar fácilmente a perforación septal.

La ketanserina es un antagonista específico de los receptores de serotonina, y fue desarrollada primariamente para el tratamiento de la hipertensión.

Su administración por vía oral produce efectos hipotensivos inmediatos con un nivel sérico pico a las dos horas de la administración. Su vida media oscila entre 10 y 18 hrs, y es metabolizada en el hígado a ketanserinol, un metabolito inactivo.

Tiene como efectos adversos mareo, somnolencia, fatiga, hipotensión postural, cefalea y alteraciones gastrointestinales. Además del tratamiento de la hipertensión arterial, se ha utilizado en el fenómeno de Raynaud, hipertensión durante la cirugía cardíaca y claudicación intermitente.

En forma tópica se utiliza en úlceras de la piel y quemaduras. La ketanserina relaja las células del músculo liso al inhibir la vasoconstricción que es inducida por la serotonina (4) y bloquea la agregación plaquetaria (5), lo que se traduce en formación de menos trombos y aumento del aporte sanguíneo, además de fomentar la división celular de fibroblastos y la síntesis de colágeno (6). Todos estos efectos se han demostrado en células cutáneas humanas, pero aún no existe ningún trabajo realizado en mucosa. La absorción de ketanserina hacia la circulación después de la aplicación tópica es muy escasa (7)

OBJETIVO

Demostrar que la aplicación de ketanserina en ungüento al 2% acelera el cierre de las laceraciones de la mucosa septal producidas intencionalmente en conejos Nueva Zelanda al compararlas con un placebo con el mismo vehículo que la ketanserina (polietilenglicol)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, experimental, comparativo y doble ciego en el cuál se utilizaron diez conejos Nueva Zelanda sin importar sexo, de edad entre 4 y 5 meses y peso entre 3 y 4 Kg, sanos, verificando que no estuviesen preñadas, lo que se corroboró por palpación y a los cuales se les asignó un número del 1 al 10 al azar. Previa asepsia, antisepsia y anestesia con pentobarbital (20 mg por Kg), se les realizó un abordaje de la mucosa septal a través de una incisión a partir del tercio inferior del dorso nasal dirigida hacia el vértice del ala nasal (rinotomía lateral izquierda), disecando por planos y localizando el cartílago septal y los huesos nasales. Con tijera de Iris, bajo visión microscópica, se realizó una laceración en la mucosa septal de aproximadamente 5 mm cuadrados que incluía mucopericondrio, sin lesionar cartílago, tomando fotografías antes y después de la laceración. Diariamente durante 5 días se aplicó unguento proporcionado por el laboratorio Janssen Farmacéutica S.A. de C. V. tomado de tubos numerados del 1 al 10 que contenían ketanserina al 2% o polietilenglicol. El investigador desconocía que contenía cada frasco, cuidando que la única relación fuera que a cada conejo siempre se le aplicará el frasco con el mismo número. Se tomó biopsia el primero, tercero y quinto día de un caso y un control (se escogió los conejos por una tercera persona que abrió los sobres sellados que contenían la información sin que el investigador conociera el resto de la información). A partir del segundo día solo fueron sedados los conejos y se levantó el colgajo de la rinotomía lateral que se afrontó solo por un punto de sutura no absorbible. Las muestras histológicas fueron teñidas con hematoxilina-eosina y analizadas en el departamento de Anatomía Patológica del hospital por dos patólogas que desconocían la información.

RESULTADOS

La ketanserina aceleró el cierre de las laceraciones septales al compararlas con el placebo (polietilenglicol) como lo demuestra la secuencia de figuras mostradas, manifestándose desde el segundo día de aplicación.

Además favoreció el depósito de colágeno y el aumento de fibroblastos como lo demuestra la siguiente secuencia de figuras histológicas al quinto día de aplicación, las que se comparan con una muestra histológica de mucosa septal de conejo sano (figuras 1-3).

Se realizó el análisis estadístico con la prueba de Pickman Welch obteniéndose una $p < 0.05$ por lo que si existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo al que se le aplicó placebo (polietilenglicol) comparado con el grupo al que se le aplicó ketanserina en ungüento al 2%.

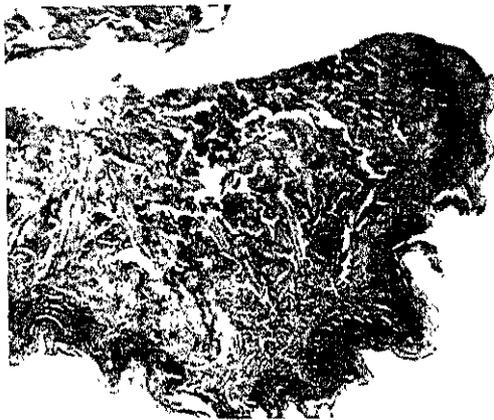


Figura 1. Corte histológico de mucosa septal de conejo sano



Figura 2. Corte histológico de mucosa septal al quinto día de aplicación de placebo

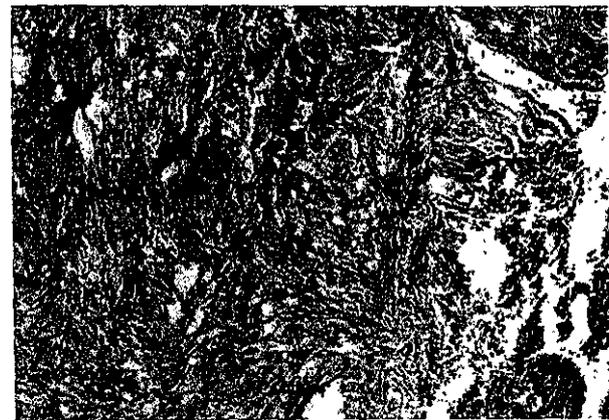


Figura 3. Corte histológico de mucosa septal al quinto día de aplicación de ketanserina al 2%. Nótese el aumento de fibroblastos y colágeno en comparación con la figura 2.

CONCLUSIONES

La ketanserina en ungüento al 2% acelera *el cierre clínica* e histológicamente de las laceraciones de la mucosa septal producidas intencionalmente en conejos Nueva Zelanda al compararlas con un placebo con el mismo vehículo que la ketanserina (polietilenglicol).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFÍA

1. Meyer. Nasal septal perforations must and can be closed. *Aesth Plas surg* 1994;18:345-355
2. Hussain. Tragal cartilage inferior turbinate mucoperiosteal sandwich graft technique for repair of nasal septal perforations. *Journal Laryngology Otology* 1992; 106.893-95
3. Bailey. *Head and Neck Surgery Otolaryngology*. J.B Lippincott Company, Philadelphia Vol 1 pag 413-428, 1993
4. Van Nueten JM, Janssen PAJ, Van Beek J, Xhonneux R, Verbeuren TJ, Vanhoutte PM Vascular effects of ketanserin (R 41 468), a novel antagonist of 5 HT2 serotonergic receptors. *J Pharmacol. Exp. Ther* 1981, 218-217
5. De Clerck F, David JL, Janssen PAJ. Inhibition of 5-hydroxytryptamine induced and amplified human platelet aggregation by ketanserin (R 41 468), a selective 5 HT2 receptor antagonist. *Agents Actions* 1982; 12:388
6. Kellens P. Effects des antagonistas des récepteurs S2 de la sérotonine sur les fonctions des fibroblastes Unpublished report, 1988
7. Michiels M, Monbafiu J, Meuldermans W, Hendriks R, Geerts R, Woestenborghs R, Heykants J. Pharmacokinetics and tissue distribution of ketanserin in rat, rabbit and dog. *Arzneimittelforsch.* 1988;38(1):775

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES POR TODO SU APOYO Y AMOR INCONDICIONAL, DESDE EL DÍA QUE NACÍ.

A MIS HERMANOS POR SER LOS MEJORES DEL MUNDO.

A EFRÉN POR SU INFINITO AMOR, RESPETO, APOYO Y POR SER UN EJEMPLO A SEGUIR QUE ILUMINA MI VIDA CADA DÍA.