



Evaluación de la tolerancia de ketanserina, óvulos vaginales, sobre la mucosa vaginal

Mario López Contreras,* Roberto José Risco Cortés*

RESUMEN

Ketanserina es un bloqueador selectivo de receptores S₂ que tiene efectos hemorreológicos y cicatrizantes. Se efectuó un estudio clínico en mujeres con úlceras cervicales para evaluar la seguridad de ketanserina óvulos en 15 pacientes comparado con cuatro pacientes que recibieron placebo en óvulos por 10 días. A todas las pacientes se les tomaron los signos vitales durante el estudio, así como parámetros (pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea y perfil de lípidos).

La tolerancia fue excelente en 13 pacientes del grupo de ketanserina (87%) vs. tres del grupo placebo (75%), no hubo cambios significativos en los exámenes de laboratorio en ambos grupos.

Se concluye que ketanserina óvulos es un tratamiento seguro en pacientes con úlceras cervicales.

Palabras clave: Ketanserina, óvulos vaginales, úlceras cervicales.

ABSTRACT

Ketanserine a selective S₂ blocker which has hemorreological and healing properties. A clinical trial was carried in women with uterine cervical ulcers to evaluate efficacy and safety of ketanserine ovules in 15 patients compared with four patients who received placebo during ten days. Vital signs were registered during the study for all patients as well as laboratory parameters (hepatic functioning test, blood chemistry and lipids profile).

Tolerance was excellent in 13 patients from the ketanserine group (87%) vs. three from the placebo group (75%). There were no significant changes in laboratory results in both groups. It is concluded that ketanserine ovules is a safe treatment for patients with uterine cervical ulcers.

Key words: Ketanserine, vaginal ovules, cervical ulcers.

INTRODUCCIÓN

La ketanserina es un antagonista selectivo de los receptores S₂ de serotonina, desprovisto de propiedades agonistas. La ketanserina posee diversas propiedades: disminuye la resistencia vascular periférica, disminuye la agregación plaquetaria, mejora los parámetros hemorreológicos (disminuye la hiperviscosidad sanguí-

nea y devuelve elasticidad al eritrocito), y mejora el perfil de lípidos.

Debido al efecto vasodilatador, ketanserina por vía oral ha sido utilizado como antihipertensivo, produciendo una disminución gradual de la presión arterial.

Aplicación tópica de ketanserina en gel al 2%.

Cuando se aplica tópicamente, la ketanserina muestra efectos benéficos sobre la cicatrización ya que interviene en sus tres niveles: inflamación, granulación y epitelización.

* Unidad de Colposcopia y Displasias. División de Ginecología y Obstetricia del Hospital Juárez de México, SSA.

La ketanserina mejora notablemente la formación y desarrollo del tejido sano de granulación. Resultados farmacológicos sugieren que la ketanserina es capaz de mejorar la microcirculación en el área de la herida, aumentando con ello el aporte de oxígeno y nutrientes en el tejido, además de estimular la reproducción de células de la epidermis y dermis.

La base de PEG (polietilenglicol), en la cual se encuentra suspendida la ketanserina, le brinda características adicionales como: propiedades antisépticas y absorción de exudado.

Los estudios clínicos realizados con ketanserina gel al 2% en la cicatrización han mostrado una mejoría notable y como principal efecto secundario el ardor en el sitio de aplicación.^{1,2} Dado el efecto vasodilatador del producto y que por vía tópica produce ardor, los objetivos del estudio fueron determinar la seguridad y eficacia de ketanserina gel al 2% por vía vaginal.

Se realizó una evaluación con ketanserina gel al 2% en 10 mujeres después de realizar conización cervical. De estas pacientes, sólo una refirió ardor ligero después de la primera aplicación, sin que tuviera que suspender el tratamiento. El resto de las pacientes no mostró ningún efecto secundario durante la aplicación del mismo. No se señalaron alteraciones en la presión sanguínea.³

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron mujeres mayores de 18 años de edad y menores de 50 con ulceración cervical que se presentaron a la Unidad de Colposcopia y Displasias del Hospital Juárez de México. Se incluyeron en el estudio a las pacientes que presentaran los siguientes requisitos: papanicolaou negativo I o negativo II, sin evidencia de infección por virus del papiloma humano, sin datos de neoplasia intraepitelial cervical, que presentaran una úlcera cervical y que firmaran el consentimiento informado, aceptando participar en el estudio y no tener relaciones sexuales durante el tiempo que durara el estudio. Se excluyeron a las pacientes que presentaban: hipertensión arterial con tratamiento médico, colposcopia con datos de infección viral o displasia, úlceras de etiología no determinada o relacionadas con cáncer, antecedentes de endometriosis, embarazo o lactancia, o estar próximas a su periodo menstrual.

Las pacientes que reunieron los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión se valoraron con la siguiente metodología: En la visita de selección (visita 0) se le dio una explicación a la paciente acerca del estudio

y se registró su firma en la Carta de Consentimiento Informado, se realizó historia clínica ginecológica, exploración física y colposcopia anotando los hallazgos en la hoja de datos. Se tomaron muestras para estudio de papanicolaou y se envió a las pacientes a laboratorio para realizar pruebas de funcionamiento hepático, perfil de lípidos y química sanguínea, y se les citó para revisión de resultados.

En la visita 1, se revisaron los resultados de papanicolaou y laboratorio, si no se encontraron alteraciones se verificó que el próximo ciclo menstrual no interfiriera con la aplicación del medicamento y según el número que le correspondió al ingresar al estudio, se asignó a la paciente el tratamiento previamente aleatorizado (placebo o ketanserina); se les dieron las instrucciones para la aplicación de los óvulos: diariamente antes de acostarse por 10 días a partir de la inclusión en el estudio y se les citó a los ocho días de iniciado el tratamiento. Visita 2: se comprobó cuántos óvulos se había aplicado, se preguntó sobre la presencia de efectos adversos, se realizó exploración física y se anotaron los resultados en la hoja de datos, se les entregó una orden para la toma de exámenes de laboratorio de control a los 15 días de iniciado el tratamiento y se cita a los 21 días de iniciado éste. Visita 3 (final): se revisaron cuántos óvulos se administraron las pacientes, se preguntó sobre efectos adversos, se revisaron resultados de exámenes de laboratorio y se realizó nueva exploración física que incluyó colposcopia de control. Se anotó la evaluación de la tolerancia utilizando la siguiente escala: Excelente: no se presentaron efectos secundarios durante el tratamiento. Bueno: se presenta alguno de los efectos secundarios previstos, sin tener que suspender el tratamiento. Malo: se tiene que suspender el tratamiento por la presencia de efectos secundarios.

Para la evaluación de los efectos adversos y tolerancia se realizó la comparación entre el grupo tratado con activo (ketanserina) con el grupo control tratado con placebo (masa novata para óvulos), utilizando las tablas de contingencia y la prueba t de Student.

RESULTADOS

Se reclutaron 20 pacientes para ingresar al estudio. Quince correspondieron al grupo tratado con óvulos de ketanserina y cinco al grupo control. Una paciente del grupo control se descartó del estudio por no presentarse a las evaluaciones subsecuentes.

El promedio de edad de las 19 pacientes restantes

fue de 31 años (rango de 19 a 44 con una moda de 25 años). El peso promedio fue de 57.8 kg (rango 43-75 kg) y la estatura promedio fue de 1.55 m (rango 1.50 a 1.60 m). No hubo diferencia en estas variables entre el grupo control y el que recibió ketanserina.

Dentro de los antecedentes ginecoobstétricos, sólo una paciente refirió irregularidades en el ciclo menstrual, ocho nunca se habían embarazado, las otras 11 pacientes tu-

vieron un promedio de dos hijos (rango 1 a 4 hijos). Seis pacientes utilizaban método anticonceptivo, dos de ellas definitivo (salpingoclasia). No se encontró ninguna relación entre estas variables y los resultados del estudio para ambos grupos.

La frecuencia cardíaca y la presión arterial de todas las pacientes se mantuvo sin cambios y dentro de los límites normales durante todo el estudio. No hubo di-

Cuadro 1. Frecuencia cardíaca y presión arterial.

Variable	Visita	Ketanserina		Control		Prueba t bilateral
		Promedio	DE*	promedio	DE*	
FC (X')	Inicial	72.4	6.88	71.75	6.24	0.921
	8 días de Tx.	75.07	5.06	71.75	9.74	0.352
	Final (21 días Tx.)	76.53	4.24	76.50	3.42	0.989
PA (mmHg)	Inicial	112/71.3	4.14/6.40	112.5/75	5/5.8	0.794/0.288
	8 días de Tx.	112.7/70	4.58/6.55	110/72.5	0/5	0.270/0.490
	Final (21 días Tx.)	133.3/73.3	4.88/6.17	110/72.5	0/5	0.199/0.807

* DE= Desviación estándar.

Cuadro 2. Química sanguínea.

Resultados a los 15 días de tratamiento	Rango normal	Unidades	Ketanserina	Control	Prueba t sig. bilateral
Glucosa	65-110	mg/dL	82.29 ± 7.93	86.75 ± 6.08	0.271
Urea	10-50	mg/dL	23.2 ± 12.7	22.2 ± 14.4	0.897
Creatinina	0.5-1.2	mg/dL	0.81 ± 0.07	0.97 ± 0.09	0.003
Ácido úrico	2.5-5.7	mg/dL	3.94 ± 0.71	5.17 ± 0.82	0.009
Colesterol total	150-240	mg/dL	177 ± 36	196 ± 19	0.341
Colesterol LAD	> 45	mg/dL	56.07 ± 13.0	54 ± 15.34	0.79
Colesterol LBD	130-160	mg/dL	96 ± 35	114 ± 8	0.318
Triglicéridos	70-170	mg/dL	122.14 ± 120	137.5 ± 40	0.809
Proteínas totales	6.0-8.0	g/dL	8.6 ± 5.3	7.8 ± 0.22	0.792
Albúmina	3.5-5.0	g/dL	4.19 ± 0.29	4.42 ± 0.33	0.197
Globulinas	1.8-3.8	g/dL	2.9 ± 0.23	3.4 ± 0.19	0.002
Relación A/G	1.0-2.2		1.4 ± 0.12	1.2 ± 0.15	0.107
Bilirrubina total	0.2-1.0	mg/dL	0.55 ± 0.27	0.6 ± 0.27	0.787
Bilirrubina directa	0.0-0.25	mg/dL	0.16 ± 0.09	0.15 ± 0.1	0.793
Bilirrubina indirecta	0.1-0.8	mg/dL	0.39 ± 0.21	0.45 ± 0.17	0.631
TGO (AST)	005-40	U/L	18.93 ± 7.35	16.5 ± 2.65	0.533
TGP (ALT)	10-50	U/L	15.21 ± 6.29	13.50 ± 5.80	0.632
Fosfatasa alcalina	39-117	U/L	55.71 ± 12.28	52.50 ± 4.12	0.62
GGT	0-65	U/L	21.64 ± 18.25	15.50 ± 3.32	0.521
DHL	230-460	U/L	334.71 ± 195.7	308 ± 23.68	0.793
Amilasa	0-220	U/L	167.29 ± 51.7	219.5 ± 14.39	0.068

ferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio (Cuadro 1).

En el grupo de tratamiento con ketanserina, tres pacientes refirieron prurito vaginal leve con la aplicación de los óvulos, dos pacientes la tuvieron en la visita 2 (a ocho días de tratamiento) y una tercera en la visita final. De las dos pacientes que presentaron prurito en la visita 2, una vuelve a informar el síntoma en su visita final. Ninguna de estas pacientes suspendió el tratamiento por estos síntomas. No se encontraron factores que relacionaran la aparición del prurito con los antecedentes de las pacientes.

Una paciente del grupo tratado con ketanserina presentó, a dos días de iniciado el tratamiento, máculas pruriginosas en abdomen, axilas y pliegue mamario de intensidad moderada de tres días de evolución. Esta paciente estaba bajo tratamiento con levotiroxina 125 mg vo por hipotiroidismo. La paciente requirió medicación para esta sintomatología pero no se suspendió la aplicación de los óvulos de ketanserina.

Del grupo control, una paciente presentó disuria de intensidad moderada al día siguiente de iniciar la aplicación de los óvulos con placebo que duró tres días más, no se le dio tratamiento y la paciente termina el protocolo como estaba previsto. La misma paciente refirió ardor leve vaginal después de terminar la aplicación de los óvulos de placebo.

No hubo cambios significativos en la química sanguínea ni en las pruebas de funcionamiento hepático después del tratamiento en ambos grupos (Cuadro 2).

En la evaluación final de la tolerancia se consideró excelente en 13 pacientes (87%) y buena en dos pacientes (13%). En el grupo control la tolerancia se consideró excelente en tres pacientes (75%) y buena en una paciente. No hubo diferencia estadísticamente significativa para la tolerabilidad del tratamiento entre ambos grupos.

CONCLUSIONES

1. En el grupo de pacientes tratadas con óvulos de ketanserina no se encontraron cambios significativos sobre la frecuencia cardiaca y la presión arterial que pudieran relacionarse con una absorción sistémica de la ketanserina después de la aplicación vaginal.
2. No hubo alteraciones en las pruebas de la química sanguínea, en las pruebas de funcionamiento hepático ni en el perfil de lípidos con la administración vaginal de ketanserina.
3. La presencia de un prurito leve en el grupo tratado con ketanserina es un efecto secundario ya previsto dentro de las acciones de la ketanserina y la presencia del mismo no motivó el abandono del tratamiento.
4. La administración vaginal de óvulos de ketanserina presenta la misma tolerabilidad tópica que los óvulos con placebo.

REFERENCIAS

1. Bernal JA, Alegría P, Hernández G. Ketanserina gel en trastornos de cicatrización. *Investigación Médica Internacional* 1993; 20: 161.
2. Piñeyro U, González SE, Ocampo J. Ketanserina en el tratamiento de las heridas provocadas quirúrgicamente. *Dermatología Rev Mex* 1994; 38(5) (Suppl): 42-45.
3. Alvarado AG, Gaviño Ambriz S. Evaluación, seguridad y tolerancia de la aplicación de ketanserina gel al 2% en la regeneración del cuello uterino. *IMI* 2000; 27: 37.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Mario López Contreras
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160
Col. Magdalena de las Salinas
Delg. Gustavo A. Madero
C.P. 07360 México, D.F. Tel. 5747-7624

Recibido para publicación: 27 noviembre 2000

Aceptado para publicación: 25 diciembre 2000