



# Propranolol como segundo tratamiento adjunto del papiloma respiratorio. Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Chihuahua

Horcasitas-Pous RA<sup>1</sup>, Martínez-Lorenzo R<sup>2</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** la prescripción de propranolol se ha popularizado como tratamiento contra múltiples tumores de la cabeza y el cuello, con la intención de bloquear el factor de crecimiento endotelial y aumentar la apoptosis tumoral. El papiloma respiratorio tiene receptores  $\beta$  adrenérgicos 1 y 2 que responden de manera adecuada a la administración del propranolol al generar vasoconstricción y disminución de  $\text{NO}_2$  tumoral, lo que resulta en la disminución sostenida del volumen tumoral y un efecto más prolongado del tratamiento quirúrgico.

**OBJETIVO:** evaluar la efectividad de la administración de propranolol como tratamiento coadyuvante de la papilomatosis respiratoria.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio prospectivo en el que se incluyeron seis pacientes en el protocolo de control. Todos los pacientes eran parte del protocolo de cidofovir en el Hospital Infantil del Estado de Chihuahua, con seguimiento mínimo de nueve meses y máximo de tres años; todos los pacientes iniciaron tratamiento con propranolol después de la última laringoscopia directa y administración de cidofovir en dosis de 7.5 mg totales en la inyección. Todos los pacientes tuvieron una biopsia de la lesión que confirmó el diagnóstico de papilomatosis respiratoria y un estudio de tipificación del virus mediante reacción en cadena de la polimerasa.

**RESULTADOS:** Cinco de los pacientes siguen el tratamiento establecido en el protocolo, mientras que un paciente masculino de 16 años de edad suspendió el tratamiento por resultar con hipotensión y bradicardia moderada durante el ejercicio. Dos de seis pacientes requirieron una nueva laringoscopia y prescripción de cidofovir intralesional. Ningún paciente ha tenido reacciones medicamentosas adversas durante el protocolo.

**CONCLUSIONES:** Propranolol es un medicamento útil como tratamiento coadyuvante de la papilomatosis respiratoria, es económico y tiene pocos efectos sistémicos.

**PALABRAS CLAVE:** papiloma, propranolol, receptores adrenérgicos.

<sup>1</sup> Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Infantil del Estado de Chihuahua.

<sup>2</sup> Estudiante de pregrado, Baylor University.

Recibido: agosto 2015

Aceptado: noviembre 2015

## Correspondencia

Dr. Ramón Antonio Horcasitas Pous  
Departamento de Otorrinolaringología  
Hospital Infantil del Estado de Chihuahua  
Avenida Pacheco s/n  
31090 Chihuahua, Chihuahua, México  
drhorcasitas@yahoo.com

## Este artículo debe citarse como

Horcasitas-Pous RA, Martínez-Lorenzo R. Propranolol como segundo tratamiento adjunto del papiloma respiratorio. Experiencia del Hospital Infantil del Estado de Chihuahua. An Orl Mex. 2016;61(1):7-11.

An Orl Mex Dec 2015-Feb 2016;61(1):7-11.

## Propranolol as second adjuvant treatment of respiratory papilloma. Experience at Pediatric Hospital of Chihuahua State, Mexico.

Horcasitas-Pous RA<sup>1</sup>, Martínez-Lorenzo R<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Propranolol prescription for the treatment of several solid tumours has been increased lately trying to block VEGF. Respiratory papillomatosis have  $\beta$  adrenergic receptors 1 and 2 that respond theoretically to propranolol generating vasoconstriction and decreasing long lasting tumour NO<sub>2</sub> levels, extending surgical time results.

**OBJECTIVE:** To assess the efficacy of propranolol as adjuvant treatment of respiratory papillomatosis.

**MATERIAL AND METHOD:** A prospective study was done including six patients in the control protocol. All patients were part of the cidofovir protocol at Pediatric Hospital of Chihuahua State, Mexico, with a follow-up of nine months to three years; all patients started treatment with propranolol after the last direct laryngoscopy and administration of cidofovir at dose of 7.5 g total in the injection. All patients had a biopsy of the lesion that confirmed the diagnosis of respiratory papillomatosis and a typification study of the virus by polymerase chain reaction.

**RESULTS:** Five patients continued the treatment established in the protocol, and one male patient abandoned it due to hypotension and moderate bradichardia during exercise. Two of six patients required a new laryngoscopy and intralesional cidofovir. None patient has had any adverse drug reaction during protocol.

**CONCLUSIONS:** Propranolol is a useful drug as adjuvant treatment of respiratory papillomatosis, is cheap and has little systemic effects.

**KEYWORDS:** papillomatosis; propranolol; adrenergic receptors

<sup>1</sup> Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Infantil del estado de Chihuahua.

<sup>2</sup> Estudiante de pregrado, Baylor University.

### Correspondence

Dr. Ramón Antonio Horcasitas Pous  
Departamento de Otorrinolaringología  
Hospital Infantil del Estado de Chihuahua  
Avenida Pacheco s/n  
31090 Chihuahua, Chihuahua, México  
drhorcasitas@yahoo.com

### ANTECEDENTES

La papilomatosis respiratoria es una infección generada por el virus del papiloma humano; además, es el tumor laríngeo más frecuente en niños; los tipos de virus relacionados con mayor frecuencia son el 6 y el 11. Lo importante de esta

infección es la repercusión en la calidad de vida de los pacientes y su familia debido a los múltiples procedimientos que llegan a necesitarse. Hasta el momento, los tratamientos coadyuvantes tienen resultados muy variados, aunque la cirugía permanece como la primera opción.<sup>1</sup> En los últimos años la relación de los factores an-



tigénicos del papiloma respiratorio han tomado importancia en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad, enfocado en disminuir la velocidad de crecimiento de las lesiones, así como evitar el crecimiento de éstas en las porciones bajas del aparato respiratorio.<sup>2</sup>

El mecanismo de acción del propanolol en las lesiones del virus del papiloma humano se ha propuesto de dos maneras: una forma de reducción de la lesión rápida, que depende de un receptor  $\beta$  adrenérgico 2, donde el flujo de sangre se reduce por la disminución del diámetro de los vasos alimentadores, lo que da un efecto de reducción sostenida en los primeros 10 días de la dosificación y disminución del óxido nítrico, que es necesario para el crecimiento del tumor de manera crónica y sostenida. La segunda teoría de la disminución sostenida del crecimiento es la regulación del factor de crecimiento endotelial, donde tiene un efecto negativo en la angiogénesis tumoral e induce apoptosis celular; se piensa que esto se debe a la activación del receptor  $\beta$  adrenérgico 2; asimismo, se considera que interfiere con el factor de crecimiento de fibroblastos.<sup>3</sup>

El propanolol es un  $\beta$  bloqueador no selectivo que tiene efectos directos en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, por lo que en una dosis de control de 2 a 3 mg/kg de peso puede generar hipotensión arterial, bradicardia e hipoglucemia (más frecuente en neonatos o lactantes menores).<sup>4</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo en el que se incluyeron seis pacientes en el protocolo de control. Todos los pacientes eran parte del protocolo de cidofovir en el Hospital Infantil del Estado de Chihuahua, con un seguimiento mínimo de nueve meses y máximo de tres años; todos los pacientes iniciaron tratamiento con propanolol después

de la última laringoscopia directa y administración de cidofovir en dosis de 7.5 mg totales en la inyección. Todos los pacientes firmaron los consentimientos informados en cuanto a la aceptación de tratamientos coadyuvantes con cidofovir y propanolol. Todos los pacientes se evaluaron por el servicio de Cardiología pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Chihuahua, donde se les realizó un electrocardiograma, un ecocardiograma, laboratorio básico con biometría hemática completa, electrolitos séricos Na, K, Ca y determinación de glucosa en ayuno. La dosis inicial del propanolol fue de 1 mg/kg/día, dividido en dos dosis; se realizó seguimiento de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca y determinación de glucosa a la semana de la administración del medicamento. La segunda semana la dosis se elevó a 3 mg/kg/día en todos los pacientes, con seguimiento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y determinación de glucosa a la semana.

Todos los pacientes tuvieron una biopsia de la lesión que confirmó el diagnóstico de papilomatosis respiratoria y un estudio de tipificación del virus mediante reacción en cadena de la polimerasa.

## RESULTADOS

El seguimiento de los pacientes del protocolo fue desde 32 meses, del paciente inicial, a nueve meses del último paciente ingresado hasta septiembre de 2013. Cinco pacientes siguen el tratamiento establecido en el protocolo, mientras que un paciente masculino de 16 años de edad suspendió el tratamiento por resultar con hipotensión y bradicardia moderada durante el ejercicio; además, refirió que le generaba fatiga intensa posterior al ejercicio y síncope en dos ocasiones.

Dos de seis pacientes requirieron una nueva laringoscopia y prescripción del cidofovir

intralesional. Ningún paciente ha tenido reacciones medicamentosas adversas durante el protocolo.

En el Cuadro 1 se muestra un resumen de las características de los pacientes.

Debido a que se trata de un grupo de cinco pacientes activos hasta el momento, no puede realizarse un estudio estadístico de la muestra para validar la efectividad del propranolol en cuanto a la prolongación del alivio de la afección en los pacientes.

## DISCUSIÓN

La papilomatosis respiratoria aún es un reto para el otorrinolaringólogo. El tratamiento ideal debe ofrecer una vía respiratoria permeable, con remisiones extensas; asimismo, una resección extremadamente cuidadosa de las lesiones para evitar algún daño a la lámina propia que más adelante pueda generar problemas de la voz, así como tener control de la enfermedad por arriba de la glotis. Hasta el momento no hay un tratamiento único o integral; en los últimos años se han agregado tratamientos coadyuvantes que contribuyen a controlar la enfermedad de manera más efectiva, con medicamentos como cidofovir, bevacizumab y, más recientemente,

propranolol; los dos últimos tienen efecto en el factor de crecimiento vascular tumoral.<sup>5</sup>

El interés por administrar propranolol como coadyuvante surgió debido al éxito del medicamento en el tratamiento de los hemangiomas subglóticos, en un inicio, y posteriormente en todas las zonas de la cabeza y el cuello; se trata de un medicamento barato, con experiencia de varias décadas en cardiología pediátrica.

La dosis recomendada útil es los pacientes con papilomatosis es de 3 mg/kg, divididos en dos dosis. En nuestros pacientes observamos tolerancia adecuada, excepto por el abandono de un paciente debido a que tuvo bradicardia durante el ejercicio y sensación de fatiga intensa.<sup>6</sup>

## CONCLUSIONES

Debido a la falta de un estudio estadístico podemos mencionar que en los pacientes que estaban en el protocolo se observó un efecto más prolongado en el alivio de los síntomas en cinco pacientes activos con propranolol y en un mínimo de tres meses en todos los pacientes bajo el esquema de propranolol. Podemos concluir que el propranolol es un medicamento útil como tratamiento coadyuvante de la papilomatosis respiratoria, es económico y tiene pocos efectos sistémicos.

**Cuadro 1.** Características de los pacientes

Paciente	Edad	Fecha de ingreso	Dosis	VPH tipo	Tiempo de remisión (meses)	Sexo
JA	13	01/04/2010	7	6/31	32	Masc
KB	7	01/06/2010	5	6	40	Masc
SP	10	01/01/2010	10	11	14	Fem
RF	6	01/01/2011	3	11	26	Masc
RV	8	01/06/2012	5	6	12	Fem
JA	16	01/09/2013	5	6	6	Masc



## REFERENCIAS

1. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis a review. *Laryngoscope* 2008;118. 1236-1247.
2. Chisholm K, Chang K, Tuong M.  $\beta$ -Adrenergic receptor expression in vascular tumors. *Modern Pathol* 2012;25:1446-1451.
3. Maturo S, Man S, Kinane TB, Hartnick CJ. Initial experience using propanolol as an adjunctive treatment in children with aggressive recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:17-20.
4. Katona G, Csákány Z, Gács E, Szalai Z, et al. Propanolol for infantile hemangioma. Striking effect in the first weeks; *Int J of Ped Otorhinolaryngology*; 2012;76:1746-1750.
5. Rahbar R, Vargas SO, Folkman J, et al. Role of vascular endothelial growth factor-A in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:289-295.
6. Artman M, Grayson M, Boerth RC, et al. Propanolol in children: safety-toxicity. *Pediatrics* 1982;70:30-31.