

Experiencia con el uso de Propranolol para el tratamiento de tumores vasculares de la infancia

Ingrid Rivera, Carmen Kannee

Universidad Central de Venezuela. Hospital Vargas de Caracas. Instituto de Biomedicina. ckannee@yahoo.com

Resumen:

Introducción: el propranolol es un fármaco β -bloqueante no selectivo, cuya utilidad para el tratamiento de los hemangiomas de la infancia (HI) se descubre en forma fortuita. Por ser un hallazgo relativamente nuevo, las indicaciones formales para el tratamiento de HI con propranolol y las pautas para el mismo todavía no han sido definidas. Tampoco se conoce su utilidad para el tratamiento de otros tumores vasculares diferentes de los HI. **Objetivos:** evaluar la efectividad del propranolol en el tratamiento de tumores vasculares de la infancia. **Metodología:** administración de propranolol a pacientes con tumores vasculares de la infancia que cumplieran los criterios de inclusión durante el periodo 2009-2010, de acuerdo a guías terapéuticas establecidas. **Resultados:** se incluyeron 10 pacientes, 9 con HI, y 1 con angioma en penacho. 89% de los pacientes con HI eran del género femenino, 67% pertenecían al fototipo III, 89% tenían un año o menos para el momento del inicio del tratamiento, en fase proliferativa o estables. La mayoría (67%) se localizaban en cara y 67% eran hemangiomas mixtos focales. 56% no había recibido tratamiento previo al inicio del propranolol. La indicación más frecuente de tratamiento con propranolol fue por la localización periorificial y riesgo de compromiso de funciones vitales. En 89% de los casos se observó una disminución rápida del tamaño de los HI, que se mantiene en forma progresiva. En 2 casos se suspendió por broncoespasmo. En el angioma en penacho se observó disminución de la induración y aclaramiento del color. **Discusión:** el propranolol para el tratamiento de los HI, es efectivo y bien tolerado, y podría ser una opción terapéutica para otros tumores vasculares como el angioma en penacho. Estudios clínicos controlados para evaluar la efectividad y seguridad del propranolol en el tratamiento de los HI están en progreso para establecer las indicaciones y pautas del tratamiento.

Palabras clave: hemangioma, angioma en penacho, propranolol.

Abstract:

Introduction: propranolol is a non selective β -blocker drug whose use for treating childhood hemangiomas (CH) was discovered fortuitously. Since it is a relatively new finding, formal indications and guidelines for CH treatment with propranolol have not been yet defined. Its use for treating other childhood vascular tumors different from CH has also not been determined. **Objectives:** evaluate the effectiveness of propranolol for treating childhood vascular tumors. **Methods:** propranolol administration to patients with childhood vascular tumors who fulfilled the inclusion criteria during the 2009-2010 period, according to established therapeutic guidelines. **Results:** 10 patients were included, 9 with CH and 1 with tufted angioma. 89% of the CH patients were females, 87% belonged to phototype III, 89% were 1 year old or less at the moment of beginning of treatment, and were in a proliferative or stable phase. Most (67%) were located on the face and 67% were focal mixed hemangiomas. 56% had not received previous treatment when propranolol was initiated. The most frequent indication for propranolol treatment was periorificial localization and risk of compromise of vital functions. In 89% of cases a rapid decrease of the size of the CH was observed, which was progressively maintained. In 2 cases it had to be suspended due to bronchospasm. In the tufted angioma there was a decrease of induration and clearing of color. **Discussion:** treatment of CH with propranolol is effective and well tolerated and could be a therapeutic option for other vascular tumors such as tufted angioma. There are ongoing controlled clinical studies to evaluate the effectiveness and safety of propranolol for CH treatment, and to establish treatment indications and guidelines.

Key words: hemangioma, tufted hemangioma, propranolol

Introducción

Los hemangiomas de la infancia (HI) son tumores vasculares benignos caracterizados por un aumento inicial de tamaño debido a proliferación de las células endoteliales.

⁽¹⁾ Son los tumores más frecuentes en la infancia, con una incidencia estimada de 4-10% de los lactantes.⁽²⁾ La historia natural es característica, con una fase proliferativa, que generalmente se prolonga durante el primer año de vida, estabilización y posteriormente una fase involutiva lenta. A pesar de ser lesiones benignas y con un curso auto-limitado, su comportamiento es muy heterogéneo y pueden comprometer funciones vitales y/o causar deformidad importante, que requieren intervención terapéutica.⁽³⁾

El propranolol es un fármaco β -bloqueante no selectivo, cuya utilidad para el tratamiento de los HI se descubre en forma fortuita al ser administrado a un lactante con un hemangioma nasal para el tratamiento de una cardiomiopatía hipertrófica secundaria al uso de esteroides orales. Se observó una disminución rápida y progresiva de la lesión, que se mantiene a pesar de la disminución gradual y omisión del esteroide. En junio 2008 se realiza el primer reporte preliminar de 11 casos de hemangiomas de la infancia tratados exitosamente con propranolol, sin efectos adversos⁽⁴⁾. Posteriormente se han publicado múltiples casos y series de casos que confirman la eficacia y seguridad del uso de propranolol para el tratamiento de hemangiomas de la infancia.⁽⁵⁻¹¹⁾

El mecanismo de acción del propranolol en esta indicación todavía no está claro y se postulan diferentes hipótesis, no excluyentes, como la capacidad para producir vasoconstricción, inhibición de factores pro-angiogénicos o inducción de apoptosis de las células endoteliales.⁽¹²⁾ La actividad anti-angiogénica del propranolol abre la posibilidad de su uso para el tratamiento de otros tumores vasculares diferentes a los HI.⁽¹²⁻¹³⁾

Por ser un hallazgo relativamente nuevo, las indicaciones formales para el tratamiento de HI con propranolol y las pautas para el mismo todavía no han sido definidas. Tampoco se conoce su utilidad para el tratamiento de otros tumores vasculares diferentes de los HI.⁽¹⁴⁾

Se reporta la experiencia con el uso de propranolol para el tratamiento de 9 casos de HI, con características clínicas variables, y para el tratamiento de un angioma en penacho.

Objetivos

1. Evaluar la efectividad del propranolol en el tratamiento de hemangiomas de la infancia
2. Conocer la respuesta al tratamiento con propranolol en tumores vasculares de la infancia diferentes a los hemangiomas como el angioma en penacho
3. Describir los efectos adversos observados posterior a tratamiento con propranolol

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo no controlado en la consulta de Dermatología Pediátrica del Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas, Caracas, entre el periodo mayo 2009 a Agosto 2010.

Se elaboró un formulario en el cual se tomaron en cuenta las siguientes variables: sexo, fototipo (Fitzpatrick), edad de inicio del tratamiento con propranolol, localización y tipo de lesión, tratamiento previo, indicación y efectos adversos del tratamiento con propranolol, evolución clínica posterior a tratamiento. Para el análisis estadístico se utilizó Excel y los datos se expresaron en porcentajes.

Criterios de inclusión

Pacientes con hemangiomas de la infancia con una o más de las siguientes características:

- Periorificiales
- Ulcerados
- Compromiso o potencial de compromiso de funciones vitales
- Riesgo de complicaciones mortales (obstrucción de vía aérea, insuficiencia cardíaca congestiva)
- Fase proliferativa acelerada
- Riesgo de deformidad
- Alteración cosmética por localización

Pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de angioma en penacho, con lesiones clínicas persistentes, sin fenómeno de Kasabach Merritt.

Criterios de exclusión

- Broncoespasmo.
- Enfermedad cardiovascular que contraindique uso de beta-bloqueantes.
- Hipoglicemia.
- Presencia de malformación vascular cerebral asociada.

Consentimiento Verbal: a familiares de los pacientes posterior a la explicación detallada de los posibles efectos adversos, comparación con otros tratamientos ya establecidos, y del riesgo-beneficio.

Estudios Previos: se realizó historia clínica y se solicitó hematología completa, química sanguínea y evaluación cardiovascular previa, a todos los pacientes.

Formulación de Propranolol jarabe: En vista de no disponer de presentación en el país de propranolol en jarabe, se formula a partir de tabletas de 40mg (Inderal®) en jarabe dulce. Se calcula la dosis correspondiente por Kg/peso y según la cantidad se elige la concentración de 1mg/ml o 2mg/ml, para evitar dosis elevadas en volumen y así facilitar la administración.

Esquema de Tratamiento

Pacientes \leq 3 meses

- Hospitalización.
- Dosis inicial: 0,17 mg/kg cada 8 horas.
- Día 2: si es tolerado, duplicar a 0,33 mg/kg/dosis cada 8 horas.
- Día 3: si es tolerado, duplicar a 0,67 mg/kg/dosis cada 8 horas, equivalente a 2,0 mg/kg/día.
- Los signos vitales y glucosa en sangre se controlan una hora después de cada dosis, correspondiendo con el tiempo pico de absorción. Se recomienda una alimentación frecuente, cada 3-4 horas, por el mayor riesgo a presentar hipoglicemia.
- Egreso y reevaluación en 1 semana, si no hay efectos adversos, aumentar a 3mg/kg/día, luego evaluaciones mensuales o antes en caso de alguna eventualidad. Control de tensión arterial 2 veces/semana

Pacientes $>$ 3 meses

- Tratamiento ambulatorio
- Dosis inicial 0,5 mg/kg/día dividida 3 veces al día y administrada en el consultorio bajo vigilancia durante 4 horas, con control de tensión arterial previo a la administración y posterior a las 4 horas de observación. Posteriormente control de tensión arterial 2 veces por semana y durante las consultas control.
- Segunda semana: incremento de dosis a 1mg/Kg/día
- Tercera semana: incremento de dosis a 2mg/Kg/día
- Cuarta semana: incremento de dosis a 3mg/Kg/día, manteniendo esta dosis. Posteriormente control mensual, o al momento en caso de efectos adversos.

El tratamiento con propranolol se mantiene durante la fase proliferativa, para evitar recaídas al suspenderlo, excepto en los casos que presentaran efectos adversos. En los hemangiomas en fase involutiva una vez alcanzado y mantenida la respuesta deseada se disminuye en forma progresiva, bajando la dosis a la mitad cada 2 semanas, hasta omitir.

Los representantes fueron instruidos acerca del reconocimiento de los posibles efectos adversos y para contactar a los autores vía telefónica ante cualquier duda o eventualidad

Resultados

Se incluyeron un total de 10 pacientes, 9 pacientes con hemangiomas de la infancia y 1 con angioma en penacho. De los 9 pacientes con hemangiomas de la infancia, 89% (8/9) eran del género femenino (Tabla I). En la clasificación por fototipo según Fitzpatrick, 67% pertenecían al fototipo III, 22% FT IV, y 1 paciente FT V. (Tabla II).

El 89% (8/9 pacientes) tenían un año o menos para el momento del inicio del tratamiento, con un promedio de 5

meses, encontrándose en fase proliferativa o estables. En un paciente de 27 meses, se inició el propranolol durante la fase involutiva. (Tabla III).

Tabla I. Distribución de los Pacientes con Hemangiomas de la Infancia según Sexo

Género	Masculino	Femenino	Total
Total	1	8	9
Porcentaje (%)	11	89	100

Tabla II. Distribución de los Pacientes con Hemangiomas de la Infancia según Fototipo (Fitzpatrick)

Grupo etario (años)	Total	Porcentaje (%)
III	6	67
IV	2	22
V	1	11
Total	9	100
Total	9	100

Tabla III. Distribución de los Pacientes con Hemangiomas de la infancia según Edad al Inicio del Tratamiento con Propranolol

Grupo etario (meses)	Total	Porcentaje (%)
0 - 6	7	78
7 - 12	1	11
13 y más	1	11
Total	9	100

Respecto a la localización anatómica: 5 de ellos se ubicaban en la cara, 2 en tórax y 1 en región genital. (Tabla IV). En relación al tipo clínico: 67% correspondían a hemangiomas mixtos focales, 1 hemangioma mixto indeterminado en región parotídea, 1 hemangioma superficial segmentario en hemicara izquierda, y 1 hemangioma superficial focal en mejilla izquierda. (Tabla V).

En dos de los casos fue necesario realizar estudios complementarios: en el caso de la paciente con el HI segmentario en hemicara izquierda, para descartar síndrome de PHACES. Se realizó ecosonograma abdominal, resonancia magnética cerebral y de cara con contraste y evaluaciones con oftalmología, cardiología, y neurología, reportadas normales. Evaluada también por otorrinolaringología, descartando la presencia de hemangiomas en vía aérea. La otra paciente que requirió estudios complementarios presentaba hemangioma parotídeo, y se requería evaluar la extensión de la lesión y su vascularización dada la ubicación anatómica, para tal fin se le realizó ecosonograma doppler de región preauricular derecha, resonancia magnética de

cabeza y cuello, y angiografía de 4 vasos de cuello; así como también, valoración por otorrinolaringología para descartar obstrucción del conducto auditivo externo. En los hemangiomas de gran tamaño se solicitó TSH y T4 libre, en ningún caso se observó hipotiroidismo asociado.

El 56%(5/9) de los pacientes no había recibido tratamiento previo al inicio del propranolol. Dos pacientes recibieron triamcinolona intralesional, un paciente recibió prednisolona y un paciente recibió prednisolona y se le realizó una sesión de embolización endovascular con partículas de poli vinyl alcohol (PVA); con respuestas variables. (Tabla VI).

Las indicaciones de tratamiento con propranolol oral fueron las siguientes: 4 por localización periorificial y riesgo de compromiso de funciones vitales (1 punta nasal, 1 periorbitario izquierdo, 1 segmentario en hemicara izquierda con compromiso periorbitario y punta nasal, y 1 parotídeo), 2 por fase proliferativa acelerada (1 región frontal izquierda, 1 tórax posterior), 2 por ulceración (1 en tórax anterior, 1 en vulva), y 1 por alteración cosmética por localización (mejilla izquierda). (Figura I).

Localización		Total	Porcentaje (%)
Cara	1 punta nasal	6	67
	1 región frontal izquierda		
	1 periorbitario izquierdo		
	1 región parotídea		
	1 mejilla izquierda		
	1 hemicara izquierda		
Tórax	1 tórax posterior	2	22
	1 tórax anterior		
Genitales	Vulva	1	11
Total		9	100

Tipo de lesión	Total	Porcentaje (%)
Mixto – focal	6	67
Mixto – indeterminado	1	11
Superficial – focal	1	11
Segmentario-superficial y mixto	1	11
Total	9	100

Tratamiento previo	Total	Porcentaje (%)
Ninguno	5	56
Triamcinolona intralesional	1 paciente con hemangioma mixto focal frontal izquierdo recibió 1 infiltración 1 semana antes del inicio de propranolol	22
	1 paciente con hemangioma mixto focal en región submamaria derecha con úlcera superficial, recibió 1 infiltración 3 semanas previas, posteriores a lo cual se observó aumento en el tamaño y profundidad de la úlcera.	
Prednisolona	1 paciente con hemangioma periorbitario, previamente fue tratada con prednisolona 4mg/kg/día por 1 mes, logrando sólo estabilización de la lesión, sin disminución del tamaño.	11
Prednisolona + embolización endovascular con PVA	1 paciente con hemangioma parotídeo había sido tratada con prednisolona 3mg/kg/día por 3 meses, iniciando esquema interdiario y luego esquema de reducción piramidal hasta el año de vida, y una sesión de embolización intraarterial con partículas de poli vinyl alcohol (PVA) a los 15 meses de vida, con mejoría parcial, persistiendo la lesión tanto en su componente profundo como superficial.	11
Total	9	100

En 89% de los casos se observó una disminución rápida del tamaño de los hemangiomas, desde la primera semana de tratamiento, que se mantiene en forma progresiva. En el caso del hemangioma superficial focal de mejilla izquierda la disminución del tamaño y el aclaramiento de la lesión fue más lento y menor en comparación con los otros casos. En el hemangioma ulcerado de tórax, además de la disminución de tamaño, se observa rápida reepitelización de la úlcera.

Al momento de enviar este trabajo, de los 9 pacientes con hemangiomas, 6 mantienen tratamiento (2 de ellos están iniciándolo), en un caso ya se omitió por mejoría y en 2 casos se suspendió por efectos adversos. (Foto 1 y Foto 2)

En el caso del hemangioma en área parotídea tratado con propranolol durante la fase involutiva, además de observar disminución del tamaño y aclaramiento del componente superficial desde la primera semana de tratamiento, el componente profundo desapareció totalmente posterior a 3 meses de tratamiento, quedando sólo telangiectasias residuales a los 5 meses de tratamiento. Al alcanzar ésta respuesta, el tratamiento se mantuvo durante 1 mes

adicional y posteriormente se disminuyó progresivamente, bajando la dosis a la mitad cada 2 semanas, hasta omitir. La respuesta se ha mantenido y no se ha observado nuevo crecimiento de la lesión posterior a 7 meses de control. (Foto 3)

al año de vida estabilización de la lesión con apertura ocular completa. Se encuentra en espera de evaluación por cirugía plástica y oftalmología para decidir conducta quirúrgica.

Figura 1
Distribución de los Pacientes con Hemangiomas de la Infancia.
según la Indicación de Tratamiento con Propranolol

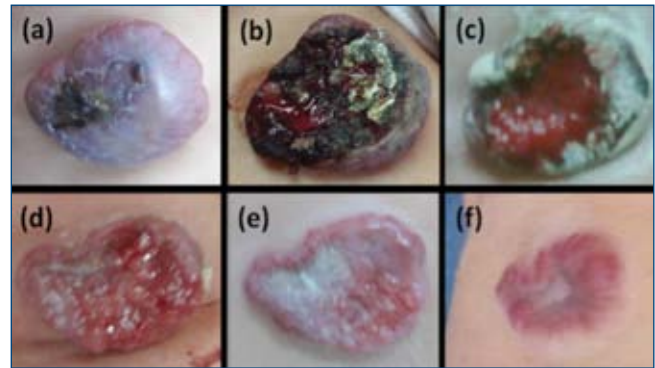
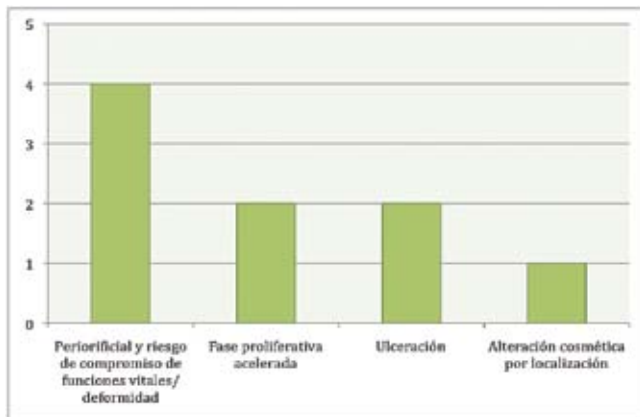


Foto 2: lactante femenino de 5 meses quien presenta hemangioma mixto focal en tórax anterior (a) primera consulta, (b) 17 días posteriores a infiltración con Triamcinolona presenta ulceración por lo que se inicia propranolol, (c) 1ª semana, (d) 2ª semana, (e) 3ª semana, (f) 8ª semana.

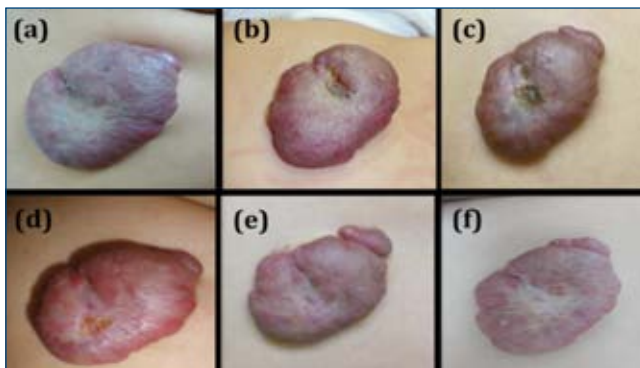


Foto 1: lactante femenino de 6 meses quien presenta hemangioma mixto focal en tórax posterior (a) primera consulta, (b) presenta ulceración superficial y se inicia propranolol, (c) 2 semanas, (d) 4 semanas, (e) 6 semanas, (f) 4 meses.

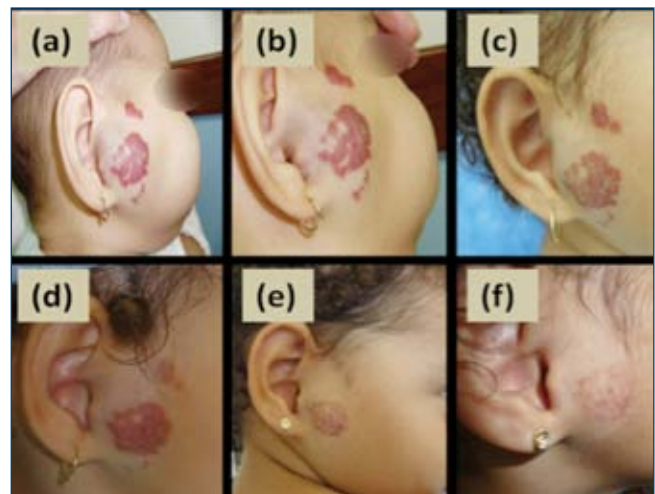


Foto 3: lactante femenino de 6 meses quien presenta hemangioma parotídeo derecho. (a) 6 meses: inicio de prednisolona 3mg/kg/día por 3 meses, con estabilización del tumor vascular y apertura del CAE. (b) 14 meses: esquema de reducción piramidal de esteroides orales, y previo a una sesión de embolización intraarterial con partículas de poli vinyl alcohol (PVA), (c) 15 meses: mejoría parcial, persistiendo la lesión tanto en su componente profundo como superficial, (d) 27 meses: inicio de propranolol, (e) 29 meses (2 meses de tratamiento con propranolol), (f) 32 meses (5 meses de tratamiento con propranolol) evidenciándose sólo telangiectasias residuales.

En 22% de los casos (2/9) se suspendió tratamiento por efectos adversos, a saber:

- Hemangioma periorbitario, posterior a 2 meses de tratamiento, con evolución satisfactoria y disminución del tamaño lo cual había permitido la apertura ocular, presentó una infección respiratoria alta complicada con broncoespasmo, lo cual obliga a omitir el propranolol, destacándose el antecedente materno de asma. Al suspender el tratamiento hay nuevo crecimiento, tratado con esteroides intralesionales (2 sesiones) y posterior

- Hemangioma focal superficial en mejilla izquierda: posterior a 2 meses de tratamiento con disminución discreta del tamaño de la lesión, presenta infección respiratoria alta complicada con broncoespasmo, por lo que se suspende el tratamiento. Se indica Imiquimod crema al 5% 3 veces por semana, el cual no cumplen y no vuelve a consultar hasta los 13 meses, sin presentar nuevo crecimiento de la lesión. Igualmente presentaba dentro de sus antecedentes familiares, un hermano asmático.

En ninguno de los casos se observó hipoglicemia o hipotensión como efecto adverso.

En relación al angioma en penacho, se trata de preescolar femenino de 4 años, FT IV, con lesión ubicada en cara antero-lateral del muslo derecho desde los 18 meses de vida, cuya madre refiere prurito y dolor local episódico y está preocupada por el aspecto de la lesión. Se observó disminución de la induración y aclaramiento del color en la periferia de la lesión desde la primera semana de tratamiento. A partir del segundo mes de tratamiento se observa mejoría en toda la lesión, incluyendo la parte central donde predominaba la induración y la hiperpigmentación inicialmente. La madre refiere disminución del prurito y del dolor local. Actualmente tiene 5 meses de tratamiento, sin efectos adversos, y se mantendrá en observación en espera de respuesta terapéutica adicional.

Discusión

Los HI son tumores vasculares benignos y de involución espontánea, que no requieren tratamiento en la mayoría de los pacientes, sin embargo, el crecimiento del hemangioma en la fase temprana puede ser rápido e impredecible y dependiendo de su localización, pueden comprometer estructuras o funciones vitales, causar complicaciones y/o deformidad importante o poner en riesgo la vida del paciente, por lo que las decisiones terapéuticas deben ser individualizadas.^(1-3,15)

Se han utilizado múltiples tratamientos para los HI, desde tópicos como esteroides de alta potencia e imiquimod crema 5%; locales destructivas como crioterapia y láser de luz de colorante pulsado; esteroides intralesionales; sistémicos como esteroides vía oral, interferon alfa, vincristina, y ciclofosfamida; embolizaciones percutáneas o endovasculares y tratamiento quirúrgico^(1-3,15). Ninguno de estos tratamientos ha demostrado ser totalmente efectivo y todos pueden tener efectos adversos. Al momento de decidir si un paciente con hemangioma amerita intervención terapéutica y elegir el tratamiento se deben tomar en cuenta múltiples factores: edad del paciente, fase evolutiva, ubicación y tamaño, presencia o potencial complicaciones, además de la disponibilidad del método seleccionado, experiencia del médico que lo administrará y posibilidad de efectos adversos.^(1-3,15)

Antes del descubrimiento de la efectividad del propranolol para el tratamiento de los HI, los esteroides orales constituían la primera línea de tratamiento para lo HI alarmantes o complicados, sin embargo, la respuesta terapéutica es variable, lográndose estabilización en 40%, regresión en 30 % y en 30% de los casos ninguna respuesta⁽¹⁶⁾. Tener en cuenta posibles efectos adversos por esteroides, tales como: hiperglicemia, HTA, miocardiopatía hipertrófica, inhibición del eje hipotálamo-hipófisis adrenal, riesgo de infecciones, detención del crecimiento e interferencia con el esquema de inmunizaciones, que si bien en general son reversibles al finalizar el tratamiento⁽¹⁷⁾, son molestos y causan preocupación a los padres.

En los casos refractarios al tratamiento con esteroides vía oral se han utilizado drogas como interferon alfa, cuyo uso se vió limitado por la aparición de casos de displejia espástica secundaria al tratamiento⁽¹⁸⁾ y la otra opción es vincristina, la cual puede causar neuropatía periférica y alteraciones hematológicas entre otros efectos adversos, además de requerir vía central para su administración.⁽¹⁹⁾

El uso de esteroides intralesionales puede ser muy efectivo en mejorar el componente profundo de los HI, sin embargo, la respuesta terapéutica es variable, no es útil para tratar lesiones de gran tamaño, la inyección es dolorosa, y puede tener efectos adversos locales como precipitar ulceración y en el caso de hemangiomas perioculares y sistémicos, embolismo de la arteria central de la retina y necrosis del párpado debido a la absorción al torrente sanguíneo.^(1-3,15)

El uso de tratamientos locales destructivos como crioterapia y láser de luz de colorante pulsado son útiles para el tratamiento del componente superficial⁽²⁰⁾, sin embargo la aplicación es dolorosa, ameritando sedación, y existiendo la posibilidad de cicatrices o hipopigmentación como secuelas.^(1-3,15)

Tratamientos tópicos como esteroides de alta potencia⁽²¹⁾ o imiquimod tópico⁽²²⁾ han demostrado ser inefectivos para el tratamiento del componente profundo, y la mejoría del componente superficial es poca y variable.^(1-3,15,21,22)

Las embolizaciones percutáneas (punción directa) o endovasculares (intra-arteriales) pueden ser tratamientos muy efectivos, sin embargo, pueden complicarse con efectos adversos severos como necrosis cutánea, o en el caso de las endovasculares reversión del flujo hacia arterias normales, parálisis de pares craneanos por daño en vasa nervorum, y complicaciones pulmonares por shunt arteriovenosos, por lo que requieren ser realizadas por personal entrenado con la infraestructura adecuada.⁽²³⁾

El tratamiento quirúrgico en manos expertas puede

solucionar la deformidad que deja un hemangioma de gran tamaño al involucionar, sin embargo su utilidad en la fase proliferativa es limitada y tiene indicaciones específicas.⁽²⁴⁾ También se han utilizado láser ablativos como CO2 y Erbium para mejorar las lesiones residuales que pueden dejar los hemangiomas voluminosos.^(1-3,15,24)

Las indicaciones específicas de cada método, efectividad variable, y los efectos adversos, obliga a su uso combinado y manejo por un equipo multidisciplinario que no siempre es factible, sobre en todo el ámbito hospitalario en países sub-desarrollados. La posibilidad de un tratamiento médico, de fácil administración, sin efectos adversos, efectivo y de bajo costo, es una necesidad en el tratamiento de los HI, es por ello que con el descubrimiento de la efectividad del propranolol en ésta indicación, prácticamente revolucionó el tratamiento de estas lesiones. Desde el reporte de los primeros casos de HI tratados con propranolol en junio 2008, múltiples casos y series de casos han sido publicados, confirmando su efectividad y el excelente perfil de seguridad.^(5,11)

En nuestra experiencia el uso de propranolol para el tratamiento de 9 pacientes con hemangiomas de la infancia demostró ser efectivo. Nuestros resultados son similares a los reportados en otros estudios⁽⁵⁻⁷⁾, observando mejoría desde el inicio del tratamiento, tanto en el aclaramiento del componente superficial como en disminución del tamaño. La mayoría de nuestros pacientes iniciaron el tratamiento en la fase proliferativa precoz y lo mantienen actualmente, por lo que no podemos concluir acerca del resultado final o del tiempo necesario para alcanzar la involución total. Basado en resultados de estudios previos donde se reporta recidiva al suspender el tratamiento durante la fase proliferativa y la necesidad de reiniciarlo, obliga en nuestros paciente a mantener el propranolol por lo menos hasta el año de vida ó mientras no ocurran efectos adversos⁽⁵⁻⁷⁾. Esta observación de nuevo crecimiento de la lesión al suspender el tratamiento se pudo confirmar en el caso de una lactante con hemangioma periorbitario quien presentaba excelente respuesta pero fue suspendido por broncoespasmo.

En nuestra serie también se confirma la utilidad del propranolol para la fase involutiva de los HI⁽⁵⁻⁷⁾, evidente en un caso de hemangioma parotídeo, tratado previamente con prednisolona vía oral y una sesión de embolización endovascular, con mejoría parcial, pero persistencia de la misma, iniciando propranolol a los 2 años y 3 meses de vida logrando la involución total observándose sólo telangiectasias residuales al quinto mes de tratamiento, sin recidivas luego de 7 meses sin recibir el medicamento. Esta es una ventaja del tratamiento con propranolol para los HI sobre los esteroides orales cuya efectividad se limita a la fase proliferativa e incluso la respuesta obtenida puede depender si la administración del medicamento se realiza

en la fase proliferativa precoz⁽³⁾.

En dos de los casos, la indicación de iniciar propranolol fue por ulceración, uno de ellos presentaba una ulcera extensa y profunda en un HI ubicado en tórax anterior y en otro caso por ulceración superficial recurrente en un hemangioma vulvar. En otros dos casos, un hemangioma en tórax posterior y un hemangioma segmentario en cara, presentaban úlceras superficiales, que no fueron el motivo principal para el inicio del tratamiento. En todos ellos se observó rápido inicio de reepitelización de las úlceras hasta curación total. En varios reportes, el propranolol también ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de hemangiomas ulcerados,^(5,8,9) sin embargo, en el estudio de Manunza, et al⁽⁶⁾, donde se incluyeron 10 pacientes con hemangiomas ulcerados, aunque se observó rápida curación de úlceras superficiales y pequeñas, la respuesta fue limitada en el caso de úlceras profundas, e incluso 2 de ellos presentaron mayor ulceración. En la serie de casos de Cordisco et al,⁽⁷⁾ refieren que uno de los 2 pacientes que abandonó el estudio presentaba un hemangioma en región glútea ulcerado no apreciándose mejoría en el tamaño ni en la reepitelización de la ulcera posterior a 2 meses de tratamiento.

En relación a los efectos adversos, destaca en nuestra serie la aparición de broncoespasmo en dos de los pacientes lo que obligó a suspender el tratamiento, ambos con antecedentes familiares directos de asma bronquial. En ambos, el broncoespasmo se presentó en el transcurso de una infección respiratoria. En la serie de casos reportada por el grupo de trabajo de Léauté-Labrèze C, et al⁽⁵⁾, el único paciente en quien se debió omitir el tratamiento presentaba antecedente personal de dermatitis atópica y desarrolló broncoespasmo, sin infecciones previas. En las otras dos series de casos consultadas,^(6,7) no se reportó ningún broncoespasmo. Reportes de pacientes que desarrollaron hipotensión asintomática^(5,6,7) o hipoglicemia^(25,26) indican que hay que estar alertas, sin embargo, en nuestro estudio no observamos estos efectos en ningún caso.

El propranolol ha sido utilizado por más de 40 años en lactantes y preescolares para otras indicaciones diferentes al tratamiento de HI, sin documentarse muerte o efectos cardiovasculares severos en relación directa a su uso,⁽²⁷⁾ sin embargo, los β -bloqueantes disminuyen la lipólisis, la glucogenólisis y la neoglucogénesis predisponiendo a la hipoglicemia y pueden enmascarar la respuesta simpática, por lo que se debe explicar a los padres la necesidad de ingesta de alimentos frecuente, no administrar en caso de enfermedad concomitante y no administrar otros medicamentos sin previa consulta.^(25,26)

El mecanismo de acción del propranolol para el tratamiento de los HI no se conoce exactamente pero

se plantea que puede actuar en diferentes formas: vasconstricción, lo cual explicaría el efecto de aclaramiento del componente superficial los primeros días de tratamiento, inhibición de factores pro-angiogénicos que están aumentados durante la fase proliferativa, principalmente del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) lo cual explicaría su efectividad en detener la fase proliferativa, e inducción de apoptosis de las células endoteliales por lo que puede ser efectivo incluso cuando se inicia durante la fase involutiva⁽¹²⁾. Recientemente Lamy et al⁽¹³⁾ comprueban la capacidad del propranolol de inhibir la proliferación de células endoteliales de vena umbilical humana cultivadas, mecanismo dosis-dependiente, además de inhibición de su quimiotaxis y diferenciación. A nivel molecular se demostró la inhibición del VEGF por el propranolol y que ésta induce a su vez la fosforilación del receptor para VEGF tipo 2, (receptor clave en la inducción de la angiogenesis al unirse a VEGF) lo que se traduce en la inhibición de la cascada de señalización que produce la vasculogénesis y la angiogénesis. Estos hallazgos son claves en demostrar la capacidad del propranolol en inhibir no sólo la angiogénesis sino también actuar con especificidad en células endoteliales poco diferenciadas del cordón umbilical, interfiriendo en pasos esenciales de la vasculogénesis (neovascularización) y abre las puertas para su uso en el tratamiento de enfermedades en cuya patogénesis está involucrada la angiogénesis y la vasculogénesis.

Es interesante la observación realizada por Frieden et al,⁽²⁸⁾ de la menor incidencia de HI en la raza afroamericana y la posible explicación debido a polimorfismos en el gen que codifica para proteínas G cinasas acopladas a receptores, presentes en 40% de los afroamericanos. De los receptores acoplados a proteína G, los receptores β -adrenérgicos son un miembro y mutaciones en estas proteínas pueden causar polimorfismos que lo hagan resistente a la acción antagonista de los fármacos β -bloqueantes lo que explicaría la poca respuesta de los pacientes afro-americanos tratados con β -bloqueantes para la insuficiencia cardíaca⁽²⁹⁾ y en el caso de los HI se postula que los polimorfismos podrían representar una forma endógena de β -bloqueante que impide el proceso de vasculogénesis sobre las células endoteliales precursoras de los HI. En diversos estudios de series de casos publicados hasta ahora,^(5,6,8,9) no se especifica la raza de los pacientes, podemos suponer que la mayoría eran caucásicos ya que los HI son más frecuentes en ellos y los estudios fueron realizados en países donde predomina esta raza. Sería interesante la realización de estudios que evalúen la efectividad del propranolol en países latinoamericanos donde predomina la mezcla de razas y evaluar la respuesta por fototipo para determinar si polimorfismos en el gen para proteínas G cinasas acopladas a receptores β -adrenérgicos pueden influir en la respuesta al propranolol. En nuestro estudio nos llamó la atención que la paciente con más lentitud y menor respuesta fue la única

con fototipo V, no se pudo evaluar la respuesta final porque el fármaco fue omitido por broncoespasmo.

Observamos que la mayoría de las series de casos de HI tratados con propranolol publicadas hasta la actualidad, privilegian su utilización en hemangiomas alarmantes, sin embargo sería interesante evaluar la efectividad del propranolol en hemangiomas no alarmantes, que pueden tener indicación de tratamiento por razones cosméticas al estar en zonas visibles y por el impacto psico-social que pueden tener en la vida del paciente y su familia. Actualmente se está realizando un estudio controlado de propranolol vs placebo para el tratamiento de HI no alarmantes que aportará información para definir conductas terapéuticas en estos casos.⁽¹⁴⁾

El uso del propranolol en otros tumores vasculares de la infancia diferentes a los HI no ha sido estudiado. Consideramos su uso en el caso de un angioma en penacho no complicado, para cuyo tratamiento no existen drogas que hayan demostrado efectividad consistente. Hasta la actualidad posterior a 5 meses de tratamiento se ha logrado disminución en tamaño y la induración y mejoría del dolor y purito local, efectos similares se han logrado con vincristina, siendo este fármaco mucho más tóxico⁽²⁹⁾. No ha presentado efectos adversos y por ello se mantiene el tratamiento, en espera de obtener mayor respuesta. Se requiere de estudios con mayor número de casos.

Conclusiones

- El propranolol administrado vía oral a dosis de 3mg/Kg/día resultó efectivo para el tratamiento de los HI
- La efectividad del propranolol es evidente en fases tempranas y tardías de la evolución clínica, logrando frenar la fase proliferativa y acelerar la fase involutiva respectivamente
- La reepitelización rápida y total de las úlceras puede ser un efecto terapéutico adicional.
- La aparición de broncoespasmo es un efecto adverso que podría limitar su uso, los antecedentes familiares o personales de atopía, podrían ser una señal de alarma para alertar sobre el riesgo de aparición de este evento.
- Es necesario la realización de estudios clínicos controlados con mayor número de pacientes para confirmar la eficacia y seguridad del propranolol para el tratamiento de HI.
- La respuesta al tratamiento con β -bloqueantes como el propranolol podría variar según características propias del individuo, a saber: raza, sexo, o bien por características inherentes a la lesión como tipo de hemangioma (superficial, profundo, mixto, focal o segmentario), lo cual hace necesario la realización de estudios controlados que evalúen y comparen la respuesta al tratamiento en estos diferentes grupos.
- Las propiedades anti-angiogénicas del propranolol

sugieren un posible papel en el tratamiento de tumores vasculares diferentes de los HI.

- El angioma en penacho es un tumor vascular para el cual no existe tratamiento efectivo, el uso del propranolol en esta indicación merece ser observado en estudios clínicos controlados.

Referencias Bibliográficas

- Dinehart S, Kincannon J, Geronemus R. Hemangiomas: Evaluation and treatment. *Dermatol Surg* 2001;27:475-485
- Frieden I, Haggstrom A, Drolet B, et al. Infantile Hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatric Dermatology* 2005;22:383-406
- Barrio V, Drolet B. Treatment of hemangiomas of infancy. *Dermatol Therapy* 2005;18:151-159
- Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *N Engl J Med* 2008; 358:2649-2651.
- Sans V, Dumas E, Berge J, Grenier N, et al. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report. *Pediatrics* 2009;124 e423-e431.
- Manunza F, Syed S, Laguda B, Linward J, et al. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. *British Journal of Dermatology* 2010;162:466-468
- Cordisco M, Lanoel A, De La Fuente V, Martín Pierini A. Nuestra experiencia con propranolol en el tratamiento de los hemangiomas. *Dermatol Pediatr Lat* 2009;7:11-19
- Michela J, Paturalb H. Efficacité des béta-bloquants par voie orale dans le traitement des hemangiomes proliferatifs du nourrisson. *Archives de Pediatrie* 2009;16:1565-1568
- Naouri M, Schill T, Maruani A, Bross F, et al. Successful treatment of ulcerated haemangioma with propranolol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;162:452-468
- Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N, Cox A, et al. Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: A preliminary retrospective study of French experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 Aug 25. [Epub ahead of print]
- Holmes WJ, Mishra A, Gorst C, Liew SH. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating Infantile Haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010 Aug 24. [Epub ahead of print]
- Storch C, Hoeger P. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *British Journal of Dermatology* 2010;163:269-274.
- Lamy S, Lachambre M, Lord-Dufour S, Béliveau R. Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: Inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells. *Vascul Pharmacol* 2010 Aug 20. [Epub ahead of print]
- Léauté-Labrèze C. Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Propranolol Oral Solution in Infants With Proliferating Infantile Hemangiomas Requiring Systemic Therapy (HEMANGIOL). NCT0105634. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Grantzow R, Schmittbecher P, Cremer H, Höger P, et al. Hemangiomas in infancy and childhood. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2008;6:324-329.
- Enjolras O, Riche M, Merland J, Escande J. Management of Alarming Hemangiomas of Infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics* 1991;87:582-583
- Boon L, Mc Donald D, Mülliken J. Complications of systemic corticosteroid therapy for cutaneous hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1616-1623
- Greinwald J, Burke D, Bonthius D, Bauman N, et al. An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:21-27
- Enjolras O, Breviere G, Roger G, et al. Vincristine treatment for function and life threatening infantile hemangiomas. *Arch Pediatr* 2004;11:99-107
- Cremer H. Cryosurgery for hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 1998;15:410-411
- Cruz O, Zarnegar S, Myers S. Treatment of periocular capillary hemangioma with topical clobetasol propionate. *Ophthalmology* 1995; 102:2012-2015
- McCuaig C, Dubois J, Powell J, Belleville C, et al. A Phase II, Open label Study of the Efficacy and Safety of Imiquimod in the Treatment of Superficial and Mixed Infantile Hemangiomas. *Ped Dermatol* 2009; 26:203-212
- Song J, Niimi Y, Berenstein A. Endovascular treatment of hemangiomas. *Neuroim Clin N Am* 2007;165-173
- Beck D, Gosain A. The Presentation and Management of Hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:181e-191e
- Holland K, Frieden I, Frommelt P, Mancini A, et al. Hypoglycemia in Children Taking Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma. *Arch Dermatol*. 2010;146(7):775-778
- Lawley L, Siegfried E, Todd J. Propranolol Treatment for Hemangioma of Infancy: Risks and Recommendations. *Pediatric Dermatology* 2009; 26(5):610-614.
- Love JN, Sikka N. Are 1-2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2004;26:309-314
- Frieden I, Drolet B. Propranolol for Infantile Hemangiomas: Promise, Peril, Pathogenesis. *Pediatric Dermatology* 2009;26(5):642-644.
- Liggett S, Cresci S, Kelly R, et al. A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nat Med* 2008;14:510-517.
- Fahrtash F, McCahon E, Arbuckle S. Successful treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma with vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:506-10.

Colega Dermatólogo:

La Revista Dermatología Venezolana representa el medio donde podemos compartir nuestras experiencias profesionales con el resto de la comunidad científica.

Por ello, te invitamos a participar a participar enviándonos tus trabajos, libres o de revisión, comunicaciones breves o cualquier material que consideres útil para la comunidad dermatológica... **¡contamos con tu apoyo!**

Más información en la página 2, también puedes entrar en

www.svdcd.org.ve

o envíanos tus trabajos o comentarios a la dirección de correo electrónico **editor.revista@gmail.com**