



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ORIGINAL

Tratamiento de hemangiomas infantiles con propranolol en régimen de control ambulatorio. Estudio prospectivo

I. Betlloch-Mas^{a,*}, M.T. Martínez-Miravete^b, A. Lucas-Costa^a, A.I. Martín de Lara^c
y J. Selva-Otalauruchi^d

^a Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^c Servicio de Cardiología Infantil, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 19 de septiembre de 2011; aceptado el 15 de enero de 2012

Disponible en Internet el 23 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Propranolol;
Hemangioma infantil;
Tratamiento
ambulatorio

Resumen

Objetivo: Valorar la efectividad y seguridad del propranolol oral (PO) para tratar hemangiomas infantiles (HI).

Material y métodos: Estudio prospectivo de los HI tratados con PO entre octubre de 2008 y marzo de 2011. Fueron candidatos a tratamiento los HI en fase proliferativa con rápido crecimiento, compromiso de alguna estructura vital o ulceración y para evitar problemas funcionales o estéticos tras la fase proliferativa. Los pacientes se trataron con 2 mg/kg/día de PO, y fueron controlados ambulatoriamente. Se valoró la respuesta terapéutica mediante una escala en la que se consideró la reducción del volumen, aclaramiento del color y mejoría de los síntomas del HI, además del grado de satisfacción paterna. Se registró el momento de respuesta inicial y máxima, efectos secundarios y secuelas.

Resultados: Se trataron 20 casos de HI (17 niñas y 3 niños). Las localizaciones predominantes fueron: periorbitaria (20%), nariz (15%), cuello/nuca (15%) y tronco (15%). La mayoría HI fueron focales y en fase proliferativa (90%). El tratamiento se inició entre 2 y 19 meses, siendo el principal motivo para empezarlo el rápido crecimiento (50%). El inicio de respuesta se observó en el 70% de los casos a los 5 días y en solo 2 tardíamente (más de un mes). El pico máximo de respuesta se obtuvo a los 3 meses. En el 55% de casos la respuesta fue excelente, buena en el 35%, mínima en el 10% y en ninguno nula. Fueron factores predictores de respuesta el HI focal, la fase proliferativa, la localización periorbitaria y la ulceración. No hemos constatado efectos adversos importantes.

Conclusión: Hemos comprobado la efectividad clínica del PO en la reducción de los HI, pero no su completa desaparición al concluir el tratamiento, persistiendo parte de su volumen, color, telangiectasias o cicatrices. El PO ha resultado seguro bajo control ambulatorio.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: betlloch.isa@gva.es (I. Betlloch-Mas).

KEYWORDS

Propranolol;
Infantile
hemangioma;
Outpatient treatment

Outpatient Treatment of Infantile Hemangiomas With Propranolol: A Prospective Study

Abstract

Objective: To assess the safety and effectiveness of oral propranolol (OP) in the treatment of infantile hemangiomas.

Material and method: We conducted a prospective study of infantile hemangiomas (IHs) treated with oral propranolol between October 2008 and March 2011. We included fast-growing IHs in the proliferative phase, IHs affecting vital structures, ulcerated IHs, and IHs that could cause functional or aesthetic problems after the proliferative phase. The patients received oral propranolol 2 mg/kg/d and were monitored on an outpatient basis. Response to treatment was assessed by volume reduction, lightening of color, improvement of symptoms, and parent satisfaction. Time of initial and peak response, as well as side effects and sequelae, were recorded.

Results: We analyzed 20 IHs, corresponding to 17 girls and 3 boys. The main sites of involvement were around the eyes (20%), the nose (15%), the neck (15%), and the trunk (15%). Ninety percent of the hemangiomas were focal and in the proliferative phase. Treatment was started between the ages of 2 and 19 months and the main reason for starting treatment was rapid growth (50% of cases). Initial response was observed in 70% of cases and only in 2 of them it took over a month. Peak response occurred at 3 months. All the IHs responded to treatment; response was excellent in 55% of cases, good in 35%, and minimal in 10%. The following factors were predictive of response: focal IH, proliferative phase, periorbital location, and ulceration. No serious side effects were observed.

Conclusion: Oral propranolol was clinically effective in reducing the volume and color of infantile hemangiomas, although the reduction was not complete and telangiectasia and scarring persisted after treatment. Oral propranolol also proved to be safe for use in outpatients.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

El tratamiento habitual de los hemangiomas infantiles (HI) de crecimiento rápido o que producen problemas funcionales o estéticos importantes ha sido hasta hace poco la administración de corticoides orales a elevadas dosis, a fin de inducir la fase de regresión en los mismos¹. Tras la publicación inicial que demostró el efecto beneficioso del propranolol en el tratamiento de estos HI², se ha extendido el uso de este fármaco y se han generado numerosas publicaciones de revisión o de presentación de casos aislados, series³⁻¹³, estudios multicéntricos^{14,15} o estudios comparativos con corticosteroides orales¹⁶. Todo ello para intentar poner luz en el debate existente en cuanto a los posibles riesgos y beneficios asociados a su uso y poder generar evidencia científica que permita establecer las indicaciones, los controles a seguir y, en definitiva, establecer su perfil de efectividad y seguridad en esta indicación.

Aunque el propranolol es un fármaco bien conocido y usado en cardiología infantil para el tratamiento de distintas cardiopatías, su posible nueva indicación en el manejo de los HI abre en estos pacientes una nueva perspectiva de tratamiento, en que las experiencias obtenidas entre todos pueden resultar de gran utilidad para optimizar su manejo con garantías para los pacientes. Por este motivo, presentamos este trabajo realizado prospectivamente en 20 casos de HI, con el que aportamos los datos obtenidos en efectividad y seguridad en la práctica clínica en régimen de control ambulatorio.

Material y método

Entre octubre de 2008 y marzo de 2011 se realizó un estudio prospectivo de todos los casos diagnosticados de HI, que

fueron atendidos en la consulta monográfica de dermatología pediátrica de nuestro hospital. La evolución de los pacientes se siguió hasta agosto de 2011. En cada uno de ellos se registró el tipo de hemangioma, su fase evolutiva, localización, tamaño, color, distribución, presencia o no de ulceración y sintomatología asociada. Los HI de cabeza de localización segmentaria o situados en la línea media fueron sometidos a pruebas de imagen (RMN, angioRMN o ecografía), exploración cardiológica y oftalmológica; los HI de localización periorbitaria fueron sometidos a examen oftalmológico y las lesiones focales, profundas o mixtas, de gran tamaño (> 5 cm) fueron estudiadas mediante eco-doppler. A los pacientes con HI múltiples (5 o más) se les realizó además una ecografía hepática. En los HI múltiples y en los de gran tamaño se realizó una determinación de TSH.

Selección de pacientes

Se consideraron candidatos a tratamiento con propranolol los HI que estaban en fase proliferativa en los que existía alguna complicación, como compromiso de alguna estructura vital, ulceración o sangrado y los HI sin complicaciones, pero cuyo desarrollo rápido hacía previsible un posible problema de tipo funcional o estético. Asimismo, se consideraron para tratamiento aquellos HI en los que habiendo finalizado la fase proliferativa se planteaba un posible beneficio, ya fuese por su localización o para reducir el volumen de la tumoración antes de la cirugía. Fueron criterios de exclusión los pacientes con síndrome de PHACE, con cardiopatías que requirieran tratamiento o con antecedentes de asma o hipoglucemia. Tras informar a los padres de

la opción terapéutica, si estos estaban de acuerdo, firmaban un documento de consentimiento informado.

Evaluación previa al tratamiento

Todos los niños fueron sometidos a una evaluación cardiológica que incluyó un electrocardiograma y un ecocardiograma, además de control de peso, constantes (tensión arterial [TA], frecuencia cardíaca [FC]) y analítica completa.

Preparación del fármaco

Se realizó en el Servicio de Farmacia del hospital mediante una formulación magistral, diluyendo el propranolol puro en un jarabe con sacarosa según farmacopea. La solución se renovaba mensualmente a fin de evitar el uso de aditivos y estabilizantes, y su concentración se iba incrementando para adaptarse al peso del paciente, con el fin de tener que administrar menos volumen de la solución en cada toma. La dosis de fármaco que se utilizó en todos los casos fue de 2 mg/kg/día repartida en 3 tomas y administrada vía oral mediante una jeringa.

Cuando se decidía finalizar el tratamiento se pautaba una disminución progresiva de la dosis que se reducía a 1 mg/kg/día durante 15 días y a 0,5 mg/kg/día otros 15 días.

Monitorización del tratamiento

Los pacientes fueron controlados a las 5 horas de la primera dosis, al quinto día, cada 15 días durante el primer mes y posteriormente cada mes. Antes de cada revisión se controlaba la TA, la FC, la glucemia y el peso en el hospital de día de pediatría. En cada consulta de revisión se registraban en una gráfica las anteriores cifras, que eran comparadas con los percentiles de las gráficas estándar ajustadas por edad y sexo y los parámetros de anteriores controles. Se anotaban los cambios de color, temperatura, tamaño o consistencia observados por los padres, así como si referían algún acontecimiento adverso. Posteriormente se exploraba al paciente, teniendo en cuenta las modificaciones en el tamaño, color, consistencia o características funcionales relacionadas con el HI. En cada visita se tomaban imágenes fotográficas de control. Se registró el momento de inicio de la respuesta terapéutica y el momento en que se producía la respuesta máxima, a partir de la cual ya no se observaba ninguna modificación en el hemangioma. Al finalizar el tratamiento se anotaba si existía alguna secuela y de qué tipo.

Valoración global de efectividad

La respuesta terapéutica al propranolol se estableció en 4 categorías como excelente, buena, mínima o nula. Esta evaluación era efectuada por un dermatólogo y un pediatra que debían de tener una concordancia del 100% en la valoración, y asimismo se tenía en cuenta el componente de satisfacción manifestado por los padres. La evaluación se efectuaba en cada revisión. Se consideraron 4 categorías de respuesta que debían cumplir todos los siguientes requisitos. Se consideró una respuesta excelente, cuando existía: a) una reducción estimada

de más del 50% de volumen del HI; b) un 50% de aclaramiento en su color; c) una recuperación del déficit funcional, sangrado o ulceración; d) mínimas secuelas (eritema, telangiectasias o pequeña cicatriz); y e) una respuesta 4 a 5 en el grado de satisfacción manifestado por los padres (en una escala de 0 a 5, en que 0 era insatisfacción total y 5 satisfacción máxima). Se consideró una respuesta buena si: a) la reducción del volumen era entre el 25 y el 50%; b) el aclaramiento del color era entre el 25 y el 50%; c) existía una recuperación del déficit funcional, ulceración o sangrado; d) había secuelas mínimas o evidentes; y e) un grado de satisfacción paterna entre 3 y 4. Se consideró una respuesta mínima cuando se consiguió una ausencia de progresión del hemangioma o una reducción menor al 25%, o una falta de recuperación funcional o de la ulceración o sangrado y un grado de satisfacción paterna menor de 3, mientras que se consideró una respuesta nula si el HI progresaba en su crecimiento o aparecían efectos adversos importantes que obligaran a suspender la medicación definitivamente (tabla 1). La valoración global de efectividad expuesta en la tabla 1 hace referencia a la realizada al finalizar el tratamiento (en los casos que lo han finalizado) o en la última revisión (en los casos que continúan con él).

Análisis de datos

Las variables cualitativas se han expresado en frecuencia y porcentaje, mientras que las cuantitativas en media y desviación estándar. Para contrastar si las variables cuantitativas siguen una distribución normal se ha aplicado el test Kolmogorov-Smirnov. Para comparar las variables cualitativas entre sí se ha utilizado el test de la Chi cuadrado y para comparar variables cualitativas con variables cuantitativas el test de la «t» de Student con la corrección de Levene. El nivel de significación estadística se estableció con una $p \leq 0,05$. Todos los datos han sido recogidos y procesados mediante el paquete estadístico SPSS versión 17.0.

Resultados

Datos generales del estudio

En el período del estudio fueron atendidos un total de 45 pacientes con HI. A 23 de ellos se les ofreció el propranolol oral como opción terapéutica, pero en 3 casos los padres rechazaron dicho tratamiento. Se trataron un total de 20 niños (17 niñas y 3 niños), lo que supone un 44% del total de niños con HI atendidos en dicho período. Las características detalladas de la población estudiada, así como los resultados generales del estudio se muestran en las tablas 2 y 3 (figs. 1–5).

Respuesta global al tratamiento

Atendiendo a los criterios anteriormente expuestos para la valoración de la eficacia del tratamiento, constatamos un 55% de casos con excelente respuesta, un 35% con buena respuesta y un 10% con respuesta mínima. En ningún caso se calificó la respuesta global a propranolol como nula (tabla 1).

Tabla 1 Valoración global de eficacia de los hemangiomas infantiles tratados con propranolol. Se ha considerado la respuesta como excelente (E), buena (B), mínima (M) o nula (N)

Caso	Reducción volumen	Aclaramiento color	Resolución funcional, ulceración o sangrado	Lesiones residuales	Valoración paterna	Respuesta global
1	> 50%	> 50%	Sí	Telangiectasias Tinte hemosiderótico	5	E
2	> 50%	> 50%	Sí	Cicatriz superficial	5	E
3	> 50%	> 50%	Sí	Telangiectasias	5	E
4	25-50%	< 25%	No		4	B
5	< 25%	< 25%			3	M
6	> 50%	> 50%	Sí	Coloración azulada	5	E
7	25-50%	25-50%	Sí		3	B
8	> 50%	> 50%	Sí	Telangiectasias	5	E
9	> 50%	> 50%	Sí	Cicatriz media	5	E
10	> 50%	> 50%	Sí	Cicatriz superficial	5	E
11	> 50%	> 50%	Sí	Coloración rosada	5	E
12	< 25%	25-50%	No		4	M
13	25-50%	25-50%	Sí		5	B
14	> 50%	> 50%	Sí	Cicatriz	5	E
15	25-50%	25-50%	Sí		4	B
16	> 50%	> 50%	Sí	Coloración azulada	5	E
17	> 50%	> 50%	Sí	Cicatriz	5	E
18	< 25%	25-50%	No		4	B
19	< 25%	25-50%	Sí		4	B
20	25-50%	> 50%	Sí	Telangiectasias	4	B

Factores predictores de respuesta

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la respuesta global al tratamiento con ninguno de los factores estudiados (sexo, tipo de HI o localización), aunque resulta destacable el porcentaje de respuesta excelente obtenido para los casos de HI periorbitarios (75%). También destacamos, aun sin significación estadística, que de todas las calificaciones designadas como respuesta excelente un 80% eran hemangiomas focales y el 100% eran de tipo superficial o mixto y se encontraban en fase proliferativa. Igualmente sin obtener significación

estadística, resulta llamativo que el 80% de los resultados excelentes se obtuvieron en pacientes en los que se inició el tratamiento antes de los 6 meses. En todos los casos en que el motivo principal de tratamiento fue la ulceración se obtuvo una respuesta excelente o buena, y en aquellos que se trataron por rápido crecimiento un 55,6% fueron calificados como respuesta buena y un 33,3% como excelente. Un 55% de pacientes con respuesta excelente habían sido previamente tratados.

Al comparar diversos factores entre sí destacamos, aunque sin significación estadística, que el 80% de los pacientes menores de 6 meses respondieron en los 2-3 primeros días,



Figura 1 Caso 1. A. Hemangioma segmentario facial con oclusión ocular, antes de iniciar el tratamiento. B. A los 5 días se aprecia inicio de la apertura ocular. C. A los 12 días apertura casi completa y aclaramiento. D. A los 3 meses de tratamiento. E. A los 6 meses. F. A los 11 meses, un mes después de finalizar el tratamiento.

Tabla 2 Características detalladas de los hemangiomas infantiles tratados con propranolol

Caso	Sexo	Localización	Distribución	Tipo	Fase	Pruebas imagen	Estudio cardiológico	Edad inicio tratamiento	Problemas asociados al Hemangioma	Principal motivo de tratamiento	Tratamiento previo	Inicio respuesta	Respuesta máxima	Duración tratamiento	Tiempo de seguimiento	Efectos adversos
1	F	Mejilla/ periorbitario	Segm.	Mixto	Prol	Angio RMN	CIA	2m	Oclusión ocular Proliferación vasos córnea	O	no	2d	4m	6m	34m	Pérdida apetito Xerosis
2	F	Punta nasal (Cyano)	Focal	Mixto	Prol	RMN	N	2m	Crecimiento	C	no	5d	4m	6m	30m	no
3	F	Abdomen supraumbilical	Focal	Mixto	Prol	ECO-D	N	8m	Voluminoso Hernia umbilical	C	no	5d	2m	6m	28m	no
4	F	Nuca	Focal	PRF	Est	RMN/ ECO-D	N	19m	Gran tamaño Problema postural	C	no	1m	3m	5m	25m	no
5	F	Párpado superior	Focal	SPF	Est	RMN	N	17m	Cierre párpado	O	no	5d	2m	3m	20m	no
6	F	Cuero cabelludo	Focal	Mixto	Prol	RMN	N	2m	Voluminoso (en sombrero)	C	no	5d	4m	6m	19m	no
7	F	Submentoniano	Focal	PRF	Prol	RMN ECO-D	N	2m	Tamaño	C	no	1m	2m	8m	18m	no
8	F	Frente	Segm	SPF	Prol	Angio RNM	N	6m	Oclusion ocular	O	no	5d	5m	7m	18m	no
9	F	Mejilla	Focal	Mixto	Prol	RMN	DA	2m	Tamaño ulceración	U	CO	2d	7m	14m (sigue)	17m	no
10	M	Labio	Focal	Mixto	Prol	ECO	N	3m	Tamaño ulceración	U	CO	2d	6m	6m	14m	no
11	F	Canto interno ojo	Focal	Mixto	Prol	RMN ECO	N	3m	Riesgo compromiso visual	O	CO	2d	3m	7m	12m	Pies fríos
12	F	Punta nasal	Focal	SPF	Prol	RNM	FOP	4m	Riesgo deformidad	E	no	1m	2m	7m		Insomnio
13	F	Cuello	Focal	PRF	Prol	-	N	7m	Torticolis Ulceración supf	C	no	1m	4m	6m	14m	Dolor abdominal Intranquilidad
14	F	Brazo	Focal	Mixto	Prol	ECO-D	N	5m	Tamaño, ulceración	U	CO	2d	2m	8m (sigue)	8m	no
15	F	Labio mayor	Focal	Mixto	Prol	-	N	7m	Tamaño, ulceración supf	C	no	1m	4m	8m	9m	no
16	M	Axila	Focal	Mixto	Prol	ECO-D	N	3m	Tamaño	C	no	2d	3m	6m (sigue)	7m	no
17	F	Espalda	Focal	Mixto	Prol	-	FOP	2m	Tamaño, ulceración	U	CO	2d	2m	4m por interrupción parcial (sigue)	7m	Episodio de bronquiolitis
18	F	Nariz	Focal	SPF	Prol	-	N	5m	Estético	E	no	1m	2m	5m	7m	no
19	M	Diseminado	Multifocal	SPF	Prol	ECO hepática-	N	2m	Diseminación	C	no	2d	4m	6m	6m	Excesiva tranquilidad
20	F	Mejilla	Focal	Mixto	Prol	-	N	3m	Tamaño	C	no	5d	3m	6m	6m	no

C: crecimiento; CIA: comunicación interauricular; CO: corticosteroides orales; d: días; DA: ductus arterioso; E: riesgo deformidades o estético; ECO: ecografía; ECO-D: ecodoppler; Est: estabilización; F: femenino; FOP: foramen oval permeable; M: masculino; m: meses; N: normal; O: cierre ocular; PRF:profundo; Prol: proliferativa; RMN: resonancia magnética nuclear; Segm: segmentario; SPF: superficial; U: ulceración.



Figura 2 Caso 2. A. Hemangioma en punta nasal, antes de iniciar el tratamiento. B. Resultado final, tras 6 meses de tratamiento.

y que todos los que presentaron una respuesta máxima a los 2 meses son asimismo menores de dicha edad. La rapidez en el inicio de respuesta se observó en el 75% de los HI periorbitarios y en el 100% de los faciales. Por el contrario, el 66,7% de todos los HI nasales iniciaron la respuesta al tratamiento de forma más tardía (a los 20-35 días). Los HI superficiales y los que se encontraban en fase proliferativa también respondieron precozmente (92,9% ambos).

Discusión

Desde la publicación del artículo de Leauté-Labrezze et al. en el año 2008² se han realizado múltiples estudios para constatar la efectividad del tratamiento oral con propranolol en los hemangiomas infantiles, aunque pocas series incluyen más de 20 pacientes^{3,5,6,10,11,13-15}, y apenas existen estudios de carácter prospectivo⁶. Destacamos en España los artículos recientemente publicados por Bagazgoitia et al.¹⁴ que incluyen 71 pacientes en un estudio multicéntrico retrospectivo y el de Bernabeu et al.³, un estudio descriptivo observacional de 28 casos. Nuestro estudio se ha efectuado prospectivamente en una cohorte de 20 pacientes para evaluar tanto la efectividad global y la

seguridad como los diferentes factores que podrían influir en la respuesta de los HI al tratamiento con propranolol.

Las características epidemiológicas de los pacientes estudiados se corresponden con los de los HI en general¹⁷ y los incluidos en otras series¹⁴. Predominan el sexo femenino, la localización en la cabeza-cuello, la distribución focal, el tipo superficial y la fase proliferativa. La edad predominante en la que se inició el tratamiento fue a los 2-3 meses, y solo se ha utilizado en dos niñas mayores de 12 meses.

La mayoría de niños no habían recibido tratamiento previo, y a los 5 pacientes que habían recibido tratamiento con corticoides sin respuesta se les retiró la medicación progresivamente.

Algunos pacientes presentaban HI con varios problemas que podían justificar su tratamiento, sin embargo se consideró solo el motivo principal para instaurar el propranolol, que fue en la mayoría de casos (50%) el crecimiento rápido del hemangioma, para evitar el compromiso de estructuras adyacentes, destacando 4 casos (20%) con afectación periocular y compromiso de la apertura del ojo. Estos hallazgos coinciden con la tendencia actual de utilización del propranolol para HI de alto riesgo¹⁸. Destacamos asimismo la ulceración como segunda causa para iniciar el tratamiento.



Figura 3 Caso 6. A. HI en cuero cabelludo antes del tratamiento. B. Respuesta excelente a los 6 meses de tratamiento.

Tabla 3 Datos generales obtenidos en la población estudiada

Características	% (n)
Sexo	
Niña	85 (17)
Niño	15 (3)
Media de edad	
5,2 meses	
Rango de edad	
De 2 a 19 meses	
Edad de inicio del tratamiento	
< 6 meses	75 (15)
> 6 meses	25 (5)
Distribución del hemangioma	
Segmentario	10 (2)
Focal	85 (17)
Multifocal	5 (1)
Tipo de hemangioma	
Superficial	25 (5)
Mixto	65 (14)
Profundo	5 (1)
Fase	
Proliferativa	90 (18)
Estabilización	10 (2)
Tratamientos previos	
Corticoides orales	25 (5)
Localización	
Área periorbitaria	20 (4)
Nariz	15 (3)
Tronco	15 (3)
Cuello-nuca	15 (3)
Otros	35 (7)
Motivo de tratamiento	
Crecimiento rápido	50 (10)
Ulceración	20 (4)
Compromiso apertura ocular	20 (4)
Evitar secuelas o deformidades	10 (2)

El estudio cardiológico previo al inicio del tratamiento fue predominantemente normal en nuestros pacientes, y a pesar de que se detectaron 2 casos de CIA y un ductus arterioso persistente, estos hallazgos no impidieron el inicio del tratamiento tras la consulta con cardiología infantil. Asimismo, no se detectaron alteraciones en la RMN ni en el estudio oftalmológico, excepto en el caso 1 en que se apreciaron unos vasos retinianos tortuosos, sin otras alteraciones aparte del cierre ocular.

En cuanto a la posología del propranolol, en general, existe evidencia suficiente de que la dosis de 2 mg/kg/día es la indicada, que es la que hemos empleado en nuestro estudio. Asimismo, se recomienda su administración en 3 tomas teniendo en cuenta la farmacocinética del fármaco. Sin embargo, algunos autores han utilizado dosis de 3 mg/kg/día⁷, mientras que otros proponen empezar con dosis más bajas e incrementarlas progresivamente, según los controles^{15,19}, e incluso ir doblando la dosis hasta 4 mg/kg/día si no existe respuesta^{3,15}. Conviene señalar que el propranolol oral no está comercializado para su uso en



Figura 4 Caso 10. A. Hemangioma ulcerado en labio inferior. B. A los 2 meses de tratamiento con propranolol. C. A los 6 meses, aclaramiento y mínima cicatriz residual.

lactantes, por lo que es necesario recurrir a su preparación magistral. En nuestros pacientes su elaboración en el Servicio de Farmacia del hospital ha permitido adecuar la concentración de la solución al progresivo incremento de peso del lactante, y por tanto ha garantizado su correcta administración y posología. La fórmula magistral elaborada sin estabilizantes y con sacarosa permite administrar el fármaco sin incorporar posibles sustancias alergénicas que podrían ser nocivas para niños de tan corta edad. Sin embargo, el mejor excipiente está por establecer, teniendo en cuenta que se ha descrito algún caso de caries precoz en relación con el uso de un preparado de propranolol con sucrosa²⁰, aunque no está claro si el propio efecto bloqueador beta del propranolol al disminuir la salivación puede favorecer la aparición de caries.

Existe un claro consenso de que antes de iniciar el tratamiento con propranolol para un HI debe efectuarse una valoración cardiológica previa^{12,14,16}. La exclusión de casos



Figura 5 Caso 11. A. HI en el canto interno de ojo, antes de empezar el tratamiento. B. Respuesta a los 15 días. C. Respuesta a los 4 meses de tratamiento.

con historia de hiperreactividad bronquial, el seguimiento analítico para descartar hipoglucemia, así como la monitorización de la TA y la FC son premisas ineludibles. El debate se centra en la mejor manera de monitorizar el uso de propranolol. Según algunos autores el riesgo de hipotensión y bradicardia, sobre todo en lesiones voluminosas o múltiples, puede comprometer el gasto cardíaco. Asimismo, se ha hablado del riesgo de hiperglucemia²¹ asociando secuelas neurológicas permanentes^{6,21}. Estos posibles efectos han inducido a algunos autores a desarrollar una pauta de tratamiento con hospitalización durante 48 horas, empezando por una dosis de 0,16 mg/kg/día, que se incrementa gradualmente, si los niveles de glucosa y las constantes son normales hasta la dosis de 2 mg/kg/día^{9,19}. Por otra parte, la larga experiencia en el uso de propranolol en lactantes con cardiopatías congénitas, desde etapas muy tempranas y a dosis mayores, no avalaría este supuesto, excepto durante la primera semana de vida, en la que la especial labilidad de los niños desaconseja su uso. La seguridad del propranolol se ha comprobado incluso en niños de muy bajo peso²². De forma excepcional se han descrito otros efectos adversos como diarrea²³ o hipercaliemia²⁴, y aunque en la mayoría de series publicadas los efectos secundarios detectados son escasos y de poca consideración siguen prevaleciendo los mensajes de prudencia ante la generalización del uso de este fármaco. Del mismo modo que otros autores^{5,8}, en nuestros pacientes optamos por un seguimiento ambulatorio, y en ninguno de ellos hemos observado alteraciones en las cifras de glucemia ni durante su tratamiento atribuibles a una posible hipoglucemia. De hecho, este posible efecto adverso se podría evitar administrando el fármaco con las comidas y evitando su uso en lactantes menores de un mes, así como su uso simultáneo con corticoides orales que pueden incrementar dicho riesgo²¹. En este sentido, sería aconsejable advertir a los padres de los posibles síntomas de la hipoglucemia para que acudieran al hospital en caso de presentarlos.

Las cifras de TA, tanto sistólica como diastólica, y la FC se han mantenido en todos los casos y en todas las revisiones dentro de los percentiles normales por edad y sexo. La toma de TA por personal entrenado es quizás uno de los puntos a tener en cuenta en el control de estos niños, ya que en

caso contrario se pueden distorsionar los valores. La curva de ganancia ponderal se ha ajustado en todos los casos dentro de los valores de referencia. Asimismo, un paciente, al que por error se le administró una dosis 8 veces mayor de la que le correspondía no presentó problemas, hecho ya referido con anterioridad²⁵. El riesgo de que se desencadene una crisis asmática ha de tenerse muy en cuenta, evitando dicho tratamiento o interrumpiéndolo en pacientes con episodios de bronquiolitis, como ocurrió en uno de nuestros pacientes. El propranolol estaría formalmente contraindicado en el asma bien establecido, en el que sea necesario el uso continuo de broncodilatadores. El hecho de que la mitad de nuestros pacientes con respuesta excelente hubieran recibido tratamiento previo con corticoides orales refleja la gravedad de los HI de estos pacientes.

Queremos señalar que en nuestra experiencia el control ambulatorio de estos pacientes bajo supervisión ha sido efectivo y satisfactorio, y como han propuesto algunos autores quizás podría reducir los costes derivados de la hospitalización⁵.

En cuanto a la eficiencia, en nuestros casos la respuesta global obtenida ha sido predominantemente excelente, y en ninguno se ha considerado nula. A pesar de las limitaciones que puedan atribuirse al sistema de valoración de la respuesta que hemos utilizado en nuestros pacientes, podemos afirmar, al igual que en otros estudios, que el propranolol es efectivo para el tratamiento de los HI. Es importante destacar en este punto que no existe un consenso en cuanto a la forma de medir y ponderar la respuesta al tratamiento (5 expertos, valoración de color-tamaño, etc.) que varía según los diferentes estudios^{3,10,14}. El tipo de valoración que hemos realizado es similar a la de Bayleis et al.²⁶, si bien hemos sido más exigentes al requerir un 100% de concordancia entre los dos evaluadores y al incluir la escala de valoración paterna. Desde nuestro punto de vista, aunque no se haya referido en publicaciones previas, sería importante tener en cuenta la apreciación de los padres para la valoración final de la eficacia del tratamiento, ya que son una pieza fundamental en el adecuado seguimiento y la adherencia al tratamiento. Tal vez este consenso sería una herramienta a definir en un futuro por los expertos.

En cuanto a la relación entre la efectividad global y la localización del HI observamos que en todos los casos de localización periorbitaria obtuvimos una rápida apertura palpebral, con la consiguiente mejoría en el pronóstico de la visión del ojo afecto, coincidiendo con la experiencia positiva descrita por otros autores^{11,14}. Es de destacar el caso número 1 (fig. 1), en el que la exploración oftalmológica previa al inicio del tratamiento objetivó la existencia de unos vasos retinianos tortuosos, siendo la valoración posterior prácticamente normal. Otros autores han observado mejoría de otras alteraciones oculares, como microftalmia o astigmatismo²⁷. Por tanto, la indicación del propranolol en los HI periorbitarios está bastante clara, y de hecho este fármaco se ha posicionado como de primera línea en estos casos¹³. Sin embargo, destacamos el caso de un HI en el párpado cuyo tratamiento se inició tardíamente, a los 17 meses, cuya respuesta clínica fue mínima. En cuanto a los HI en otras localizaciones destacamos en nuestra serie que en los HI nasales se obtuvo una respuesta variable, ya que solo fue excelente en un caso (fig. 2), mientras que en el cuero cabelludo la respuesta fue excelente (fig. 3). Resaltamos asimismo la ausencia de casos con compromiso de las vías respiratorias. Finalmente hemos tratado un caso de hemangiomatosis neonatal benigna, sin hemangiomas viscerales, en que se decidió iniciar el tratamiento ante el aumento progresivo del número de lesiones que aumentaban en 2 al día hasta llegar a 23 elementos, consiguiéndose frenar la aparición de nuevas lesiones y la reducción de las lesiones previas. En la literatura se ha descrito algún caso de hemangiomatosis neonatal difusa asociada a hemangiomas viscerales que han respondido al tratamiento con propranolol²⁸.

Hemos constatado la rápida resolución de la ulceración en todos los casos, independientemente de la localización en labio (fig. 4), espalda, brazo o cara. Todos los HI ulcerados habían recibido corticoides orales con anterioridad que se retiraron rápidamente al introducir el propranolol, por lo que no consideramos que hayan tenido un efecto determinante en la respuesta terapéutica obtenida. El tiempo de cicatrización, que se correspondería con el de la respuesta máxima, osciló entre 2 y 6 meses (tiempo medio: 4,2 meses). Algunos autores obtienen excelentes respuestas en los HI ulcerados y recomiendan el propranolol como una opción terapéutica de primera línea en los HI ulcerados⁹. Sin embargo, en otros trabajos la resolución de la ulceración no ha sido satisfactoria en la mayoría de casos³, por lo que está aún por confirmar si el propranolol supondrá una clara alternativa a la corticoterapia oral o al láser, como se ha propuesto²⁹.

Queremos destacar la rapidez de acción en un elevado porcentaje de casos, ya percibida por los padres a los 2 días del inicio del tratamiento, que ya notaban cambio de color y ablandamiento del hemangioma, y que se pudo constatar en la segunda revisión, a los 5 días. En los casos en que existía oclusión ocular la apertura del ojo se consiguió en menos de una semana (fig. 1). En cuanto a la respuesta máxima la obtuvimos de modo preponderante antes de los 5 meses del inicio del tratamiento. Solo en 3 de nuestros casos el inicio de respuesta fue tardío (un mes). Los hallazgos presentados en este estudio coinciden con los existentes en la literatura, tanto en la rapidez de acción^{3,11,12} como en el pico de respuesta máxima del fármaco¹⁴. En los casos en que la respuesta se obtuvo precozmente el beneficio global ha sido

bueno o excelente, mientras que aquellos en que el inicio de respuesta fue tardío la eficacia ha sido menor. Estos casos quizás podrían considerarse como respondedores parciales, y cabría plantearse la posibilidad de aumentar la dosis de manera precoz.

La mayoría de los casos han seguido tratamiento durante 6-7 meses; en un caso se prolongó durante 14 meses y 3 pacientes siguen aún con propranolol. Este es un punto importante, ya que como se ha demostrado, el propranolol ejerce su efecto no solo en la fase proliferativa, sino incluso después, por lo que no está claro cuándo es el mejor momento de suspender el tratamiento³⁰. En los casos presentados, siguiendo la tendencia existente, hemos prolongado el tratamiento durante unos 6 meses o hasta finalizada la fase proliferativa para evitar el rebrote. En 2 de los casos (caso 1 y 10) se produjo un rebrote al reducir la dosis de propranolol y tras suspenderlo en otro (caso 8), lo que obligó a reintroducirlo y prolongar el tiempo de tratamiento. Se ha demostrado que el propranolol también actúa una vez finalizada la fase de proliferación del hemangioma y que en caso de tener que instaurar un segundo ciclo de tratamiento actuaría de nuevo con la misma eficacia⁴.

La mayoría de efectos secundarios que han presentado nuestros pacientes han sido de poca relevancia e inespecíficos, aunque descritos en relación con el propranolol como alteraciones del sueño, excesiva tranquilidad o intranquilidad, pérdida del apetito o frialdad acral. No hemos encontrado otras alteraciones de mayor gravedad como hipoglucemia, hipotensión, diarrea, hipocaliemia o alteraciones respiratorias, y el episodio de bronquiolitis observado en un caso no impidió seguir con el tratamiento una vez conseguido su control.

Hay que tener en cuenta que el propranolol produce una mejoría importante y global de los HI evitando el progreso de la fase proliferativa y acelerando su involución, sin que se consiga su desaparición completa en la mayoría de casos, ya que puede persistir el HI, pero con menor volumen y color más claro. Algunas secuelas, como el cambio de color, las telangiectasias o las cicatrices pueden observarse incluso en los casos en que la respuesta al tratamiento ha sido excelente. La presencia de una coloración periférica hemosiderótica puede ser transitoria y atribuible a la extravasación hemática tras la destrucción vascular. A pesar de estas secuelas, probablemente, una vez alcanzada la respuesta máxima al tratamiento y estabilizada la lesión, el HI no conseguiría mejorar, aun alargando indefinidamente el tratamiento con propranolol.

En conclusión, aun con las limitaciones propias de un trabajo con un reducido número de casos, consideramos que el propranolol es un medicamento eficaz y rápido en su acción para el tratamiento de los HI, aunque estos no lleguen a desaparecer totalmente y en la mayoría de casos persistan cambios de color, volumen, telangiectasias o cicatrices superficiales al concluir el tratamiento. Asimismo, se trata de un medicamento seguro, sin efectos secundarios importantes, cuyo control se puede seguir ambulatoriamente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bennett ML, Fleischer Jr AB, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol.* 2001;137:1208–13.
- Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358:2649–51.
- Bernabeu-Wittel J, Pereyra-Rodríguez JJ, Mantrana-Bermejo ME, Fernández-Pineda L, de Agustín JC, Conejo-Mir J. Tratamiento con propranolol oral para hemangiomas infantiles graves: serie de 28 pacientes. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:510–6.
- Chik KK, Luk CK, Chan HB, Tan HY. Use of propranolol in infantile haemangioma among Chinese children. *Hong Kong Med J.* 2010;16:341–6.
- Cushing SL, Boucek RJ, Manning SC, Sidbury R, Perkins JA. Initial experience with a multidisciplinary strategy for initiation of propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144:78–84.
- de Graaf M, Breur J, Raphaël MF, Vos M, Breugem CC, Pasmans SG. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: A case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:320–7.
- Fridman G, Grieser E, Hill R, Khuddus N, Bersani T, Slonim C. Propranolol for the treatment of orbital infantile hemangiomas. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2011;27:190–4.
- Haider KM, Plager DA, Neely DE, Eikenberry J, Haggstrom A. Outpatient treatment of periocular infantile hemangiomas with oral propranolol. *JAAPOS.* 2010;14:251–6.
- Hermans DJ, van Beynum IM, Schultze Kool LJ, van de Kerkhof PC, Wijnen MH, vander Vleuten CJ. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:833–8.
- Liu XJ, Qin ZP, Tai MZ, Li KL, Ge CX. Treatment of infantile parotid hemangioma with propranolol. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2010;45:292–4.
- Manunza F, Syed S, Laguda B, Linward J, Kennedy H, Gholam K, et al. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. *Br J Dermatol.* 2010;162:466–8.
- Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics.* 2009;124:e423–31.
- Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, Subotic U, Forster-Kuebler I, Michels R, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr.* 2011;170:493–501.
- Bagazgoitia L, Torrelo A, Gutiérrez JC, Hernández-Martín A, Luna P, Gutiérrez M, et al. Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:108–14.
- Qin ZP, Liu XJ, Li KL, Zhou Q, Yang XJ, Zheng JW. Treatment of infantile hemangiomas with low-dose propranolol: evaluation of short-term efficacy and safety. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009;89:3130–4.
- Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, et al. Propranolol vs Corticosteroids for Infantile Hemangiomas: A Multicenter Retrospective Analysis. *Arch Dermatol.* 2011;147:1371–6.
- Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol.* 2002;138:1567–76.
- Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N, Cox A, Van Den Abbeele T, Carrabin L, et al. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64:445–51.
- Tan ST, Itinteang T, Leadbitter P. Low-dose propranolol for infantile haemangioma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64:292–9.
- Girón-Vallejo O, López-Gutiérrez JC, Fernández-Pineda I, Méndez NA, Ruiz Jiménez JI. Dental caries as a side effect of infantile hemangioma treatment with propranolol solution. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:672–3.
- Holland KE, Frieden IJ, Frommelt PC, Mancini AJ, Wyatt D, Drolet BA. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. *Arch Dermatol.* 2010;146:775–8.
- Erbay A, Sarialioglu F, Malbora B, Yildirim SV, Varan B, Tarcan A, et al. Propranolol for infantile hemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birth weight infants. *Turk J Pediatr.* 2010;52:450–6.
- Abbott J, Parulekar M, Shahidullah H, Taibjee S, Moss C. Diarrhea associated with propranolol treatment for hemangioma of infancy (HOI). *Pediatr Dermatol.* 2010;27:558.
- Pavlakovic H, Kietz S, Lauerer P, Zutt M, Lakomek M. Hypokalemia complicating propranolol treatment of an infantile hemangioma. *Pediatrics.* 2010;126:e1589–93.
- Sánchez-Carpintero I, Ruiz Rodríguez R, López-Gutiérrez JC. Propranolol en hemangiomas infantiles: eficacia clínica, riesgos y recomendaciones. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:776–9.
- Bayliss SJ, Berk DR, Van Hare GF, Balzer D, Yamada K, Lueder G, et al. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:319–20.
- Fabian ID, Ben-Zion I, Samuel C, Spierer A. Reduction in astigmatism using propranolol as first-line therapy for periocular hemangioma. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:53–8.
- Ávila-Reyes R, Velázquez-Quintana NI, Herrera-Pen M, López Garrido E, Camacho-Ramírez I, Ordóñez Animas J. Hemangiomatosis difusa neonatal. Presentación de un caso. *Pediatría de México.* 2011;13:32–7.
- Shin HT, Orlow SJ, Chang MW. Ulcerated haemangioma of infancy: a retrospective review of 47 patients. *Br J Dermatol.* 2007;156:1050–2.
- Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, Mancini AJ, Puttgen KB, Dohil M, et al. Oral Propranolol Therapy for Infantile Hemangiomas Beyond the Proliferation Phase: A Multicenter Retrospective Study. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:94–8.