



ACTAS Derma-Sifiliográficas

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



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Hemangiomas de la infancia: pasado, presente y futuro del tratamiento con propranolol

Past, Present, and Future of Propranolol for Hemangiomas of Infancy

E. Baselga

Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 4 de abril de 2011; aceptado el 4 de abril de 2011

Los hemangiomas infantiles son los tumores vasculares más frecuentes de la infancia, llegando a afectar al 10% de los recién nacidos, especialmente a las niñas. La biología de los hemangiomas es única, puesto que a diferencia de otras lesiones proliferativas, tienden a regresar e involucionar espontáneamente, por mecanismos o señales intercelulares que no son del todo conocidos. Por ello, en la mayoría de los casos, la observación y actitud expectante son lo único necesario. Aun con todo, aproximadamente un 10% de los hemangiomas recibe tratamiento, bien sea por un compromiso de funciones vitales, ulceración o porque se anticipa que van a dejar secuelas. Porque si bien es verdad que los hemangiomas involucionan, ello no significa que «desaparezcan» sin dejar residuo¹. Por otro lado, la involución espontánea puede tardar años en completarse, por lo que la secuela psicológica que pueden ocasionar durante la etapa de primera socialización del niño es impredecible. En el presente número, Bernabeu et al² presentan una notable serie de pacientes infantiles con hemangiomas tratados con propranolol, una de las últimas opciones terapéuticas introducidas. Este artículo, que recuerda la actualidad del hemangioma, nos permitirá reflexionar cuál ha sido el pasado, el presente y también, en nuestra opinión, el futuro en el manejo de esta entidad.

Hemangiomas infantiles: el pasado

A pesar de reconocer que los hemangiomas son una patología benigna, probablemente por ser tan frecuentes, la búsqueda de tratamientos eficaces y seguros no ha cesado. En esta búsqueda se ha contemplado con excitación la aparición de nuevas modalidades terapéuticas. Algunas de ellas, a pesar de su eficacia, han caído en desuso porque los efectos indeseables no parecían justificados para el tratamiento de una patología benigna. Otros han persistido y resistido el paso de los años, como los corticoides orales, a la espera de encontrar tratamientos mejores o más seguros. Algunos tratamientos, como la cirugía, han resurgido después de haberse abandonado durante años. Así, el tratamiento con radioterapia que se popularizó en los años cincuenta acabó proscribiéndose después de unos años de seguimiento al observar que las secuelas en forma de radiodermatitis y la aparición de cánceres cutáneos en las zonas irradiadas superaban los beneficios³.

Al final de los años sesenta se descubrió que los hemangiomas respondían al tratamiento con corticoides sistémicos⁴. Éste fue quizás el primer gran hito en el tratamiento médico de esta entidad. Con el tiempo se fue conociendo mejor la dosis óptima, las limitaciones y riesgos de este tratamiento. Una de las principales desventajas es que sólo actúa en la fase proliferativa, por lo que si se tiene en cuenta que los hemangiomas han alcanzado el 80% de su crecimiento en los primeros 3 meses, la ventana de oportunidad para iniciar con mayor garantía de éxito este tratamiento es muy corta. El tratamiento con corticoides orales consigue un cese del crecimiento de los hemangiomas en cerca

Correo electrónico: dra.baselga@gmail.com

del 80% de los casos. Sin embargo, la disminución rápida del volumen sólo se consigue en cerca de un tercio de los casos. Por otro lado, la dosis de corticoides a utilizar es elevada respecto a otras patologías: cercana a los 3 mg/kg de peso y día. Los corticoides orales a estas dosis pueden producir un retraso del crecimiento y supresión del eje hipofisario-suprarrenal, reversibles al suspender el tratamiento. Sin embargo, el mayor motivo de preocupación es la inmunosupresión, que puede ocasionar un mayor riesgo de contraer infecciones oportunistas graves (como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) en niños que están siendo tratados por una patología que no pone su vida en peligro⁵. Otro de los problemas aún sin resolver es la interacción con el calendario de vacunación: se desconoce en la actualidad si la inmunización de estos pacientes es la correcta o si debería esperarse o volver a vacunarse una vez finalizada la corticoterapia⁶.

En los años noventa, Folkman, que fue pionero en el conocimiento de los mecanismos de angiogénesis, descubrió la eficacia del tratamiento con interferón en los hemangiomas infantiles, incluso en aquellos casos que no respondían a corticoides⁷. La descripción de casos de paraparesia espástica en hasta el 10% de los pacientes tratados relegó sin embargo esta alternativa al tratamiento de hemangiomas resistentes a tratamiento y con compromiso vital⁸.

En la búsqueda de otros fármacos antiangiogénicos más seguros, en el caso de no respuesta a corticoides orales, Enjorlas et al emplearon la vincristina. Este fármaco se ha demostrado muy eficaz, con pocos efectos indeseables, aunque lento en acción. Por otro lado, sólo puede ser aplicado a través de una vía central, circunstancias no poco inconvenientes en un lactante con una patología no maligna⁹.

Hemangiomas infantiles: el presente

El descubrimiento de la eficacia del propranolol, fruto de la casualidad y de la capacidad de observación de unos dermatólogos franceses, ha revolucionado una vez más el tratamiento de los hemangiomas en nuestros días¹⁰. La respuesta al tratamiento con propranolol es tan eficaz y tan rápida que desde la primera publicación en el año 2008 y hasta la fecha se han publicado ya más de un centenar de artículos al respecto. El propranolol no es un fármaco nuevo. Accesible en el mercado desde 1964, son bien conocidos su farmacocinética y efectos indeseables. El tratamiento con propranolol ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de hemangiomas de cualquier tipo y localización incluyendo hemangiomas laríngeos, hepáticos y hemangiomas ulcerados. Este tratamiento actúa bien pasada la fase proliferativa, incluso a los 2,5 años de edad¹¹. La respuesta es muy rápida, de manera que en 24h se puede observar un cambio en la coloración. La respuesta máxima suele obtenerse a las 10 semanas de tratamiento con un *plateau* hacia las 20 semanas¹². En la mayoría de los estudios, el propranolol se ha administrado en dosis de 2 mg/kg divididos en dos o tres dosis. Se recomienda realizar un examen cardiológico previo al tratamiento y controles de la tensión arterial, frecuencia cardíaca y glucemia, especialmente después de las primeras dosis y al incrementarlas.

Hemangiomas infantiles: el futuro

A la vista de los excelentes resultados obtenidos por el tratamiento con propranolol, soy de la opinión de que este fármaco va a reemplazar a los corticoides sistémicos como tratamiento de primera elección de los hemangiomas infantiles.

Existen, sin embargo, muchos interrogantes aún por resolver en el tratamiento con propranolol de los hemangiomas infantiles¹³. Se desconoce, por ejemplo, la curva dosis-respuesta. Aunque en la mayoría de los estudios se han utilizado dosis de 2 mg/kg, existen estudios en los que han utilizado dosis menores y dosis mayores con buenos resultados. Se sabe que la respuesta es dependiente de la dosis, puesto que al aumentar ésta se observa una mejor respuesta. Sin embargo, se desconoce si el uso de dosis superiores puede permitir tratamientos más cortos o, por el contrario, si el uso de dosis inferiores durante periodos más prolongados de tiempo puede dar resultados similares con menores riesgos. La duración óptima del tratamiento también se desconoce. Aunque existe la impresión de que si se interrumpe el tratamiento antes de los 6-9 meses de edad es más probable que exista un recrecimiento del hemangioma, no existen estudios clínicos en los que se comparen regímenes de tratamiento de diferente duración. De hecho, a veces observamos recrecimiento de los hemangiomas al interrumpir el tratamiento más allá de los 18 meses, bien pasada la fase proliferativa. Por otro lado, no se han publicado aún estudios comparativos del tratamiento con propranolol frente a corticoides orales, o estudios en que se hayan utilizado de forma combinada ambos fármacos.

El mecanismo de acción del propranolol en los hemangiomas infantiles tampoco es bien conocido, aunque se ha propuesto que puede estar relacionado con un control de la hipoxia, la inducción de la apoptosis o una disminución del factor de crecimiento endotelial o fibroblástico (VEGF, FGFbeta), o bien que actuaría a través del sistema renina-angiotensina en el propio endotelio del hemangioma¹³⁻¹⁵.

Por otro lado, aunque se conocen los efectos indeseables que puede producir el tratamiento con propranolol, principalmente hipotensión, bradicardia, broncoespasmo, hipoglucemia e hipercaliemia, no sabemos cuál es la mejor manera de monitorizarlos. Así, cada centro ha adoptado un protocolo de actuación acorde con sus posibilidades, que van desde el ingreso hospitalario los primeros días, control en hospital de día, control ambulatorio, a la toma de presión arterial por los propios padres¹⁶. Por otro lado, se desconoce el riesgo que puede suponer el tratamiento de hemangiomas grandes de la cara con hipoplasia agenesia o tortuosidad de los grandes vasos cerebrales (síndrome PHACE).

Un aspecto muy importante a tener en cuenta es que el propranolol no es una medicación aprobada para el uso en el tratamiento de los hemangiomas infantiles. Por ello es imprescindible administrarlo como uso compasivo. Esto nos debe preocupar especialmente, ya que se está tratando una patología que la mayoría de las veces no es de riesgo vital para el paciente, y que son lactantes en una edad de incidencia máxima de muerte súbita. Es imprescindible, por ello, obtener un consentimiento informado y por

escrito antes de iniciar el tratamiento. Pero aun obteniendo el consentimiento firmado de los padres, la responsabilidad del médico prescriptor es importante, y más teniendo en cuenta que a menudo no es difícil obtener un consentimiento de unos padres que confían en su médico. La respuesta a la mayoría de cuestiones planteadas sobre el tratamiento de los hemangiomas infantiles con propranolol, así como la aprobación de esta indicación depende de la realización de estudios clínicos aleatorizados. Por desgracia, la realización de estudios clínicos con fármacos que llevan tanto tiempo en el mercado es siempre difícil y costosa, puesto que la industria farmacéutica no suele estar interesada en su financiación.

En los 36 hemangiomas de la serie de Bernabeu et al, aun con las limitaciones de un estudio retrospectivo, se refrendan con exactitud estas líneas y perspectivas de tratamiento en cuanto a la más que notable eficacia con un buen perfil de seguridad en la mayoría de los casos, circunstancia que demuestra el acervo y adaptación de los principales centros de referencia nacionales en las directrices internacionales.

En el caso del propranolol existen, además, diversos estudios aleatorizados comparando con placebo diferentes dosis y duración de tratamiento, así como estudios comparativos con corticoides orales y estudios con otros betabloqueantes como el nadolol. Estos estudios pueden consultarse en la página web <http://clinicaltrials.org>. Desde este foro editorial me gustaría animar a los dermatólogos y dermatólogos pediátricos que controlen lactantes con hemangiomas de la infancia tributarios de tratamiento con propranolol a que informen y animen a sus pacientes a participar en el estudio multicéntrico mundial que se está realizando también en España. Los criterios de inclusión pueden consultarse en la siguiente dirección: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01056341> y los centros que participan son Hospital de la Sant Creu i Sant Pau, Barcelona; Hospital San Juan de Dios, Barcelona; Hospital La Paz, Madrid; Hospital del Niño Jesús, Madrid; Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; Hospital Universitario de La Coruña, La Coruña; Hospital Universitario de Valencia, Valencia.

En conclusión, el campo del tratamiento de los hemangiomas infantiles es un área muy dinámica y en continua revisión, tal y como reflejan los cambios experimentados en tan sólo 40 años. La reciente aparición del propranolol en el arsenal terapéutico de los hemangiomas infantiles no sólo ha abierto unas mejores expectativas de respuesta, sino que estudiar el mecanismo de acción de este fármaco va a permitir un conocimiento más profundo de la patogénesis de estos tumores benignos del endotelio.

Conflicto de intereses

La Dra. Baselga es Investigadora principal y coordinadora española del estudio HEMANGIOL.

Bibliografía

- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Clinical Characteristics Predicting Complications and Treatment. *Pediatrics*. 2006;118:882–7.
- Bernabeu- Wittel J, Pereyra-Rodríguez JJ, Mantrana-Bermejo ME, Fernández-Pineda I, de Agustin JC, Conejo-Mir J. Tratamiento con propranolol oral para hemangiomas infantiles graves: series de 28 pacientes. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:510–6.
- Abdulkerim A, Boyd JA, Reeves RJ. Treatment of hemangioma of the skin in infancy and childhood by roentgen irradiation and radium. *Pediatrics*. 1954;14:523–7.
- Zarem HA, Edgerton MT. Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisolone therapy. *Plast Reconstr Surg*. 1967;39:76–83.
- Maronn ML, Corden T, Drolet BA. Pneumocystis carinii Pneumonia in Infant Treated With Oral Steroids for Hemangioma. *Arch Dermatol*. 2007;143:1224–5.
- Kelly ME, Juern AM, Grossman WJ, Schauer DW, Drolet BA. Immunosuppressive effects in infants treated with corticosteroids for infantile hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2010;146:767–74.
- Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 1992;326:1456–63.
- Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB, Barnes PD, Mac Donald D, Folkman J, et al. Spastic diplegia as a complication of interferon Alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. *J Pediatr*. 1998;132:527–30.
- Enjolras O, Breviere GM, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E, et al. [Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma] Traitement par vincristine des hemangiomes graves du nourrisson. *Arch Pediatr*. 2004;11:99–107.
- Leaute-Labreze C, Dumas de la RE, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358:2649–51.
- Li YC, McCahon E, Rowe NA, Martin PA, Wilcsek GA, Martin FJ. Successful treatment of infantile haemangiomas of the orbit with propranolol. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010;38:554–9.
- 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.
- Frieden IJ, Drolet BA. Propranolol for infantile hemangiomas: promise, peril, pathogenesis. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:642–4.
- Itinteang T, Brasch HD, Tan ST, Day DJ. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64:759–65. Epub 2010 Sep 26.
- Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010;163:269–74.
- Breuer JM, de Graaf M, Breugem CC, Pasmans SG. Hypoglycemia as a Result of Propranolol During Treatment of Infantile Hemangioma: A Case Report. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:169–71.