

# Tratamiento con propranolol para los hemangiomas de la infancia. Comunicación de 12 nuevos casos

Propranolol treatment for infantile hemangiomas: report of 12 new cases.

Carla Castro,<sup>1</sup> Lucila Suar,<sup>2</sup> Alejandro Olivera,<sup>3</sup> Augusto Gutiérrez,<sup>4</sup> Fernando Burgos,<sup>5</sup> Ricardo De la Calle,<sup>6</sup> Hugo Botto,<sup>7</sup> Paula Bonavia<sup>8</sup> y Raúl Valdez<sup>9</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** Los hemangiomas de la infancia (HI) son los tumores benignos más frecuentes en la edad pediátrica. En la mayoría de los casos no requieren tratamiento, pero en algunas ocasiones éste es necesario. Hasta hace poco tiempo, el uso de corticoides sistémicos era la primera elección para los hemangiomas complicados. En junio de 2008, Léauté-Labrèze *et ál.* publicaron una serie de casos de niños tratados con propranolol con excelente respuesta.

**Objetivo.** Describir nuestra experiencia en el tratamiento con propranolol de los hemangiomas de la infancia que requirieron una conducta terapéutica.

### Materiales y método

**Diseño.** Descriptivo y retrospectivo.

Realizamos la evaluación de los registros clínicos de los pacientes con diagnóstico de hemangiomas de la infancia, tratados con propranolol, en seguimiento en Dermatología Pediátrica de nuestro hospital, entre junio de 2008 y abril de 2010.

**Resultados.** Durante el período seleccionado fueron tratados 12 pacientes. La mayoría, niñas. Casi todos los hemangiomas se encontraron localizados en cabeza y cuello. La dosis de propranolol indicada fue de 2 mg/kg/día. La edad al inicio del tratamiento fue menor a 1 año en el grueso de los pacientes. El tiempo de tratamiento fue de 3 a 10 meses. En la mayoría de los pacientes la respuesta fue muy buena. Sólo tres pacientes presentaron eventos adversos, que fueron leves y revirtieron sin dificultad.

**Discusión.** Presentamos nuestra experiencia con este tratamiento. Consideramos que el propranolol constituye una opción terapéutica válida para los HI problemáticos. No está libre de efectos adversos pero los mismos son fácilmente detectables y reversibles. Para poder definir el rol de esta droga en el tratamiento de los HI es necesario realizar ensayos clínicos controlados que permitan comparar la efectividad y seguridad del propranolol en relación con el tratamiento con corticoides (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(1): 36-43).

### Palabras clave:

hemangioma,  
propranolol.

## ABSTRACT

**Introduction.** Infantile hemangiomas (IH) are the most common soft-tissue tumors of infancy. Most of them have an uncomplicated course and do not require treatment. If needed, corticosteroids were the main therapeutic option. In 2008 Léauté-Labrèze *et ál.* obtained excellent responses when they treated them with propranolol, a beta-blocker.

**Objective.** Describe our experience in the use of propranolol when treatment is indicated.

### Keywords:

hemangiomas,  
propranolol.

### Materials and methods

We made a retrospective review of patients with complicated IH who were treated with propranolol in the Department of Pediatric Dermatology at the Hospital Universitario Austral between June 2008 and April 2010.

**Results.** Propranolol was administered to 12 children (9 girls and 3 boys). Most lesions were localized in head and neck, only one had genital localization. Age at the beginning of treatment was less than 1 year-old in 11 patients, only one was 3 years-old. Propranolol was given orally at a dose of 2 mg/kg/day. Five patients had received previous corticosteroid therapy. Treatment was administered between 3 to 10 months. Most patients had a good response. Relapses were mild and responded to retreatment. Side effects were limited and mild.

**Discussion.** Propranolol appears to be an effective and safe modality of treatment for problematic IH. Side effects are limited and mild. However, prospective and comparative studies with corticosteroid therapy are necessary to define if propranolol could become a first-line treatment for IH (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(1): 36-43).

Fecha de recepción: 22/3/2011 | Fecha de aprobación: 26/8/2011

## Introducción

Los hemangiomas de la infancia (HI) son los tumores benignos más frecuentes en la edad pediátrica y se presentan en el 4 al 10% de los niños menores de 1 año. Tienen una mayor prevalencia en el sexo femenino, con una relación 2,5-4:1; esta diferencia es aún mayor (hasta 9:1) en los hemangiomas que sufren complicaciones o se encuentran asociados a otras anomalías. También son más frecuentes en la raza caucásica y en los recién nacidos pretérmino, especialmente en aquellos con un peso al nacimiento menor a 1.500 g y en los niños nacidos de embarazos múltiples o de madres con patología obstétrica como pre-eclampsia, alteraciones placentarias o embarazos a edades avanzadas, o en quienes se realizaron estudios diagnósticos invasivos, como punción de vellosidades coriales o amniocentesis.<sup>1,2</sup>

En la mayoría de los casos los hemangiomas son únicos o se presentan en número escaso, y se localizan preferentemente en cabeza y cuello. Suelen ser esporádicos, pero hay comunicaciones de casos familiares relacionados con una transmisión autosómica dominante ligada al cromosoma 5.<sup>3</sup> Pueden estar presentes al nacimiento, pero lo que sucede en un número mayor de casos es que no existan lesiones clínicamente evidentes al momento del parto. Algunas veces pueden observarse en el neonato las denominadas lesiones precursoras, que consisten en pequeñas máculas anémicas o eritematosas, o simplemente telangiectasias. Desde el punto de vista fisiopatogénico, su origen no se encuentra completamente definido. Existen diversas hipótesis que intentan explicar el o los factores que inducen esta proliferación endotelial o que al menos no la impiden. Se consideran implicados en su etiología diversos factores de crecimiento angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), presentes en las células endoteliales de los HI en la fase proliferativa y aparentemente responsables de su

<sup>1</sup> Jefa de Sección Dermatología Pediátrica

<sup>2</sup> Residente de Dermatología

<sup>3</sup> Médico dermatólogo pediatra

<sup>4</sup> Jefe de Cardiología Pediátrica

<sup>5</sup> Jefe de Pediatría Ambulatoria

<sup>6</sup> Médico pediatra

<sup>7</sup> Jefe de Endoscopia Pediátrica

<sup>8</sup> Jefa de Residentes de Dermatología

<sup>9</sup> Jefe del Servicio de Dermatología

Servicios de Dermatología, Cardiología Pediátrica, Pediatría y Endoscopia Pediátrica, Hospital Universitario Austral, Av. Juan Domingo Perón 1500, Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Carla Castro, Av. Juan Domingo Perón 1500, Pilar, Buenos Aires. ccastro@cas.austral.edu.ar

crecimiento en esta etapa. Los pacientes con hemangiomas en crecimiento presentan niveles de FGF urinario elevados.<sup>4</sup> También se ha relacionado su origen con los vasos sanguíneos placentarios, ya que comparten con ellos marcadores específicos de membrana como el GLUT-1.<sup>5</sup> Clínicamente los HI presentan 4 fases evolutivas, tan características que incluso contribuyen para realizar su diagnóstico. La inicial, mencionada anteriormente como lesión precursora, es seguida de una segunda fase proliferativa de rápido crecimiento donde se observa una marcada angiogénesis, más evidente a partir de la segunda semana de vida. Esta etapa puede durar hasta los 10-18 meses, aunque aproximadamente el 80% de los hemangiomas detiene su crecimiento cerca de los 6 meses de vida. En algunos pacientes esta fase proliferativa es breve y da lugar a una forma particular de hemangiomas denominados reticulares o abortivos.

El crecimiento acelerado de la segunda fase es seguido por una tercera etapa de estabilización de duración variable y en algunos casos ausente, donde no se observan cambios clínicos significativos, y finalmente una fase involutiva con reabsorción progresiva de la lesión vascular. La mayoría de las veces las secuelas son mínimas, como piel residual redundante, tejido fibroadiposo que reemplaza la lesión vascular o telangiectasias. La duración de la etapa involutiva es variable y no depende del tamaño de la lesión ni de su morfología, y puede demorar varios años.<sup>4</sup>

Durante mucho tiempo los HI fueron clasificados de acuerdo con el nivel cutáneo afectado en 3 grupos: superficiales, profundos y mixtos. Los hemangiomas superficiales comprometen la dermis superficial y son de un color rojo brillante que remeda a las frutillas. Los profundos comprometen dermis profunda e hipodermis y se ven como tumores cubiertos con piel normal que trasluce un color azulado. Los hemangiomas mixtos combinan ambos componentes.<sup>1</sup>

En 2002, Chiller *et al.* propusieron una nueva clasificación clínica en la cual fueron divididos en 4 grupos: localizados, segmentarios, indeterminados y multifocales. Esta nueva división se fundamentó en la observación de que ciertos factores epidemiológicos, así como las características morfológicas, el número de lesiones y la región anatómica comprometida se relacionaron con complicaciones a corto y largo plazo.<sup>6</sup> Sin embargo, en la mayoría de los casos, los HI presentan un curso benigno, sin requerir tratamiento y se dejan librados a su curso natural, la involución espontánea. En el 10-20% de los casos, en que se comportan como hemangiomas problemáticos, pueden ulcerarse o necrosarse, crecer masivamente, causar desfiguración con sus respectivos trastornos cosméticos o impactar en el funcionamiento normal de distintos órganos o sistemas.<sup>7</sup> Estas complicaciones son más frecuentes en ciertas localizaciones como el área periorbitaria y centrorfacial, las vías aéreas, los pliegues cutáneos y el área perineal, por ser sitios con alto riesgo de ulceración, disfunción o desfiguración. Por ejemplo, los

hemangiomas palpebrales pueden interferir en el sentido de la visión a través de secuelas importantes como ambliopía, estrabismo, proptosis y atrofia del nervio óptico; la localización de éstos en la vía aérea superior o hepática puede representar una amenaza para la vida del paciente, al inducir falla respiratoria aguda y falla cardíaca congestiva, respectivamente.<sup>8,9</sup>

El tratamiento convencional de elección para los HI que requieren intervención terapéutica ha sido por años el uso de glucocorticoides sistémicos a altas dosis (prednisona 2 a 5 mg/kg/día), los cuales han demostrado ser eficaces al ser utilizados por períodos prolongados pero producen importantes efectos adversos, como irritabilidad, insomnio, retardo del crecimiento, disfunción del sistema inmune, hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica y cushing, entre otros. Además, existen casos de HI (hasta un 40%) que no responden a la corticoterapia.<sup>9</sup> También pueden utilizarse corticoides aplicados en forma intralesional, para los hemangiomas palpebrales, pero esta modalidad presenta como posible efecto adverso la oclusión de la arteria oftálmica central.<sup>10</sup>

Otras opciones terapéuticas son el interferón-alfa y la vincristina, menos utilizados por sus efectos adversos más severos y su alta toxicidad. La resolución quirúrgica puede ser una buena opción terapéutica, especialmente en ciertos tipos de hemangiomas localizados y de fácil acceso quirúrgico como los de nariz, tipo Cyrano, o aquellos muy pediculados, especialmente de ubicación facial.<sup>4</sup>

En junio de 2008, Léauté-Labrèze *et al.* publicaron una serie de pacientes con HI que fueron tratados con propranolol, un bloqueante no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos, con muy buena respuesta terapéutica. Esta alternativa fue descubierta cuando observaron que durante el tratamiento con este beta-bloqueante, por los efectos adversos cardiovasculares producidos por altas dosis de corticoides sistémicos, los HI presentaban una rápida involución y pudieron reproducir esta respuesta en pacientes que no habían recibido corticoides previamente.<sup>11</sup> Desde entonces varias publicaciones han mostrado resultados alentadores con esta droga.<sup>12-16</sup>

## Objetivo

Describir nuestra experiencia en el uso de propranolol para el tratamiento de los hemangiomas problemáticos de la infancia que requirieron una intervención terapéutica en seguimiento en el Hospital Universitario Austral.

## Material y métodos

**Diseño.** Descriptivo y retrospectivo.

Realizamos la evaluación de los registros clínicos y estudios complementarios de los pacientes en edad pediátrica (desde el nacimiento hasta los 18 años), con diagnóstico de hemangiomas de la infancia (HI) diagnosticados en nuestros servicios entre junio de 2008 y abril de 2010, y en quienes

se decidió implementar tratamiento con propranolol por presentar hemangiomas problemáticos.

Previo al inicio del tratamiento se había explicado a sus padres o tutores las características de esta modalidad terapéutica, los posibles efectos adversos que pudieran presentarse, así como las otras opciones terapéuticas y sus posibles efectos adversos. En todos los casos se obtuvo el consentimiento de los padres para implementar este medicamento. Previo al inicio del tratamiento se confeccionó una historia clínica detallada de los pacientes, con un interrogatorio dirigido con el fin de detectar antecedentes relevantes como broncoespasmo, asma, alteraciones cardíacas, así como reflujo gastroesofágico o hipoglucemia que contraindicaran el uso de esta medicación. Se realizó un examen físico completo, con registro iconográfico de las lesiones, medición de la TA, un ECG basal y un ecocardiograma en los casos en los que el Servicio de Cardiología Infantil lo consideró necesario. En todos los niños se inició el tratamiento a una dosis de 1 mg/kg/día, y según tolerancia, se aumentó hasta alcanzar la dosis terapéutica de 2 mg/kg/día, considerada eficaz según lo propuesto por Léauté-Labrèze *et al.*<sup>11</sup>

En la mayoría de los pacientes se realizaron controles ambulatorios clínicos y de tensión arterial (TA), frecuencia y ritmo cardíaco a las 24 horas de iniciado el tratamiento y cuando se alcanzó la dosis terapéutica completa, salvo en una de ellas, que por su edad, peso límite y compromiso de vía aérea se decidió su internación para iniciar el tratamiento con monitoreo cardiovascular y control de glucemia. A los pacientes con seguimiento ambulatorio se les dieron pautas de alarma para detección precoz de los posibles efectos adversos.

Luego se continuaron los controles en forma mensual interdisciplinaria con evaluaciones pediátricas, dermatológicas y cardiológicas. En cada uno de estos controles se tomaron registros iconográficos de la evolución de las lesiones, se interrogó a los cuidadores acerca de comportamientos extraños en los niños o posibles efectos adversos atribuibles a la medicación y se realizó medición de TA, frecuencia y ritmo cardíaco, además de la evaluación habitual pediátrica. En hemangiomas en fase proliferativa se planteó inicialmente un tratamiento hasta el año de vida, considerando la evolución natural de los hemangiomas infantiles. Los hemangiomas en fase estable o involutiva fueron tratados hasta la resolución de los mismos o hasta que no se observó beneficio en los sucesivos controles.

La respuesta al tratamiento fue clasificada clínicamente según la regresión tumoral observada en: nula (sin respuesta), escasa (remisión menor al 30%), moderada (remisión del 30-70%), muy buena (remisión mayor o igual al 70%) y excelente (regresión total).

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico, los beta-bloqueantes fueron suspendidos de manera paulatina, según lo recomendado por el equipo de cardiología infantil, hasta lograr la suspensión completa.

**Imagen 1 (paciente 2 en tabla 1 y 2).** Paciente masculino de 4 meses con hemangioma segmentario a nivel cefálico, facial y orbitario asociado a compromiso sensorial. Respuesta del 100% luego de 7 meses de tratamiento con propranolol.

**Imagen 2 (paciente 4 en tabla 1 y 2).** Paciente femenina de 3 meses con hemangioma segmentario a nivel cefálico, facial y parotídeo. Respuesta del 90% luego de 4 meses de tratamiento con propranolol.

Se siguió clínicamente a los pacientes en el tiempo, con realización de estudios complementarios (RMN o ecografía) en algunos casos específicos, en búsqueda de fenómeno de rebote. En caso de confirmarse, se registró el tiempo en el cual se produjo y se reinició el tratamiento con propranolol paulatinamente hasta alcanzar nuevamente los 2 mg/kg/día de dosis terapéutica.

## Resultados

Entre julio de 2008 y abril de 2010 doce pacientes (n:12) iniciaron tratamiento con propranolol por diagnóstico de HI problemáticos en el Hospital Universitario Austral. Nueve pacientes fueron femeninas, con una relación femenino-masculino de 3:1, confirmando la mayor prevalencia femenina, descrita en la bibliografía, para esta patología (tabla 1).

Las edades estuvieron comprendidas entre los 2 meses y los 3 años de vida, pero la mayoría de los pacientes (n:11) fue menor de un año. El único niño mayor de un año (3 años) tratado presentaba un hemangioma palpebral en fase estable de larga evolución con importante desfiguración y refractario al tratamiento con corticoides intralesionales.

En cuanto a la localización, tipo de lesiones y complicaciones, en el 92% (n:11) los hemangiomas se encontraron localizados en cabeza y cuello, sólo uno en región genital. Cinco pacientes presentaron hemangiomas segmentarios faciales, en 2 de ellos se realizó diagnóstico de asociación PHACE; 2 de estos 5 pacientes tuvieron compromiso orbitario, 2 de parótida y 2 del conducto auditivo (tabla 1).

Tres niños presentaron hemangiomas localizados faciales con componente mixto, uno en la nariz, otro en mejilla en región superior con obstrucción del eje visual y el tercero desfigurativo centro-facial. Respecto de los cuatro hemangiomas restantes, sus localizaciones fueron intraorbitario profundo localizado, con desplazamiento del globo ocular y exoftalmos en un paciente, en vía aérea con obstrucción laríngea subglótica en otro, palpebral localizado profundo sin afectación de la función visual en el tercero y segmentario en vulva, asociado a ulceración en el último (tabla 1). Desde el punto de vista evolutivo, 6 de ellos se encontraban en fase proliferativa al inicio del tratamiento, 4 estables y 2 en fase involutiva secundaria al tratamiento previo con corticoides (tabla 2).

Las indicaciones para el inicio del tratamiento fueron la presencia de ulceración, la desfiguración facial, el compromiso orbitario, la afeción de la vía aérea, la localización en el sistema nervioso central (SNC) y déficit sensorial, que en estos casos fueron el compromiso visual y auditivo (tabla 2).

En la mayoría de los casos (n:7) el propranolol fue iniciado como primera línea terapéutica, a dosis de 1 mg/kg/día hasta alcanzar la dosis terapéutica de 2 mg/kg/día posterior al consentimiento de los padres. De los 5 pacientes restantes, 4 habían recibido previamente tratamiento con corticoides sistémicos a dosis de 2 mg/kg/día y uno en forma intralesional; en estos casos el propranolol fue utilizado para reemplazarlo, ya que 2 de ellos presentaron efectos adversos severos (principalmente hipertensión arterial e hipertrofia miocárdica), y en los otros 3 no

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES**

| Paciente                               | 1  | 2                     | 3                     | 4                        | 5  | 6                    | 7   | 8              | 9               | 10   | 11                         | 12         |
|--|--|-----------------------|-----------------------|--------------------------|--|----------------------|---|----------------|-----------------|--|----------------------------|------------|
| Sexo                                   | F  | M                     | F                     | F                        | F  | M                    | F   | F              | M               | F  | F                          | F          |
| Edad al inicio del tratamiento (meses) | 8  | 4                     | 3                     | 3                        | 3  | 11                   | 4   | 2              | 36              | 3  | 3                          | 6          |
| Localización                           | Cabeza y cuello. Facial, órbita, oído interno, vía aérea, ángulo pontocerebeloso | Cabeza, facial órbita | Cabeza, facial, nasal | Cabeza, facial, parótida | Cabeza, facial. Obstrucción del eje visual | Cabeza, órbita       | Cabeza, facial, parótida, conducto auditivo, lengua | Cabeza, facial | Cabeza, párpado | Cabeza, facial con compromiso mucoso y submucoso | Cuello, laríngeo           | Vulva      |
| Tipo de hemangioma                     | S  | S                     | L                     | S                        | L  | L                    | S   | L              | L               | S  | L                          | S          |
| Motivo                                 | Compromiso órganos vitales   | Compromiso sensorial  | Desfiguración         | Compromiso funcional     | Compromiso sensorial                       | Compromiso sensorial | Compromiso sensorial                                | Desfiguración  | Desfiguración   | Desfiguración                                    | Compromiso órganos vitales | Ulceración |

## Abreviaturas

S = segmentario

L = localizado

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

| Paciente                           | 1                          | 2                          | 3             | 4             | 5             | 6             | 7       | 8             | 9       | 10            | 11                | 12            |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|-------------------|---------------|
| Etapa evolutiva inicio propranolol | Involución por corticoides | Involución por corticoides | Proliferativa | Proliferativa | Proliferativa | Estable       | Estable | Proliferativa | Estable | Proliferativa | Proliferativa     | Proliferativa |
| Respuesta                          | 90%                        | 100%                       | 100%          | 90%           | 80%           | 90%           | ≤ 30%   | ≤ 30%         | 50%     | 80%           | 70%               | 100%          |
| Eventos adversos                   | Vómitos                    | No                         | No            | No            | No            | Broncoespasmo | No      | No            | No      | No            | Hipoglucemia leve | No            |
| Duración inicial                   | 10 meses                   | 7 meses                    | 4 meses       | 4 meses       | 7 meses       | 4 meses       | 3 meses | 6 meses       | 3 meses | 6 meses       | 9 meses           | 4 meses       |
| Rebote                             | Sí                         | No                         | Sí            | Sí            | No            | No            | ¿?      | Sí            | No      | Sí            | No                | No            |

se obtuvo la respuesta terapéutica deseada con los corticoides. El tiempo de tratamiento se ajustó de acuerdo con las respuestas clínicas individuales y osciló entre 3 y 10 meses. Los hemangiomas con compromiso facial segmentario y afección de la vía aérea o SNC requirieron en general tratamientos más prolongados. En los casos de hemangiomas en fase de crecimiento rápido se indicó continuar el tratamiento hasta el año de vida, considerando la evolución natural de estas lesiones (tabla 2).

En la mayoría de los pacientes la respuesta al tratamiento con propranolol fue muy buena (remisión mayor o igual al 70%) o excelente (remisión total). En tres de los pacientes se observó remisión completa (imagen 1, paciente 2) y otros seis pacientes presentaron una regresión clínica del tumor vascular mayor al 70% (imagen 2, paciente 4). Cabe destacar que dos de los pacientes con excelente respuesta se encontraban en la fase involutiva iniciada por los corticoides (tabla 2).

Un paciente mostró una respuesta moderada (remisión clínica del 30-70%), y otros dos presentaron escasa respuesta, con una remisión clínica menor al 30%. Los pacientes con escasa respuesta correspondieron al hemangioma palpebral en el niño de 3 años, que tampoco había respondido a los corticoides intralesionales, y a una niña de 4 meses con hemangioma segmentario facial, que también fue refractario al tratamiento con corticoides sistémicos.

Sólo tres pacientes presentaron efectos adversos durante el tratamiento con propranolol, en todos los casos fueron de intensidad leve, sin ser necesario suspenderlo. Éstos fueron hipoglucemia en una niña de 3 meses, broncoespasmos en otra niña de 3 meses, sin antecedente de asma ni hiperreactividad bronquial u otro trastorno respiratorio conocido, y vómitos en la tercera paciente. En los 3 casos se descendió transitoriamente la dosis del propranolol, y luego se aumentó el tratamiento a dosis completas.

La suspensión del tratamiento con propranolol se realizó de manera paulatina, según lo recomendado. Sin embargo, se evidenció un fenómeno de rebote en el 42% de los casos. Éste se produjo entre el mes y los 3 meses de haber finalizado la administración de la droga. La respuesta al retratamiento con propranolol fue muy buena en todos los casos. En una de las pacientes se decidió aumentar la dosis a 3 mg/kg/día con buena tolerancia a la misma, y en otras dos se mantuvo el efecto terapéutico a dosis más bajas, de 1 mg/kg/día con igual respuesta favorable.

## Comentarios

Los hemangiomas de la infancia representan un motivo frecuente de consulta en la práctica dermatológica pediátrica. Si bien en la mayoría de los casos son de poco impacto en la salud del niño y no requieren tratamiento activo, no se debe ignorar que hasta un 20% puede complicarse, y que una rápida intervención terapéutica puede evitar trastornos funcionales, en algunos casos severos, y deformidades cosméticas.

Durante décadas, los corticoides sistémicos han sido la droga de elección al momento de optar por un tratamiento para esta patología. La respuesta terapéutica depende de la dosis utilizada y una mayor dosis se acompaña de mayor efectividad pero también de un consecuente aumento de los efectos adversos. En una revisión acerca del uso de corticoides orales en HI, se concluyó que la administración de prednisona de 2-3 mg/kg/día resultaba en una respuesta del 75%, mientras que pacientes tratados a dosis mayores a 3 mg/kg/día la tasa de respuesta era mayor al 94%; los efectos adversos fueron del 25% y 34% respectivamente.<sup>9</sup> Pero también existen casos de hemangiomas que no responden a la corticoterapia. La administración de corticoides a altas dosis por tiempos prolongados produce importantes efectos adversos. Los más frecuentes incluyen trastornos de la conducta

y alimentación, ansiedad e irritabilidad, aspecto cushingóide, alteraciones gastrointestinales, hirsutismo, osteoporosis, supresión del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal e hipertensión arterial. Por otra parte, no deben olvidarse efectos adversos más severos como retardo del crecimiento, disfunción del sistema inmune y miocardiopatía hipertrófica.<sup>9</sup>

En junio de 2008, Léauté-Labrèze *et al.* publicaron una serie de casos de niños tratados con propranolol con muy buena respuesta, como tratamiento alternativo.<sup>11</sup> Desde entonces, diversos grupos en el mundo han iniciado su experiencia con esta nueva modalidad terapéutica, con resultados alentadores.

El propranolol es el prototipo de los beta-bloqueantes no selectivos, que son fisiológicamente activados por las catecolaminas y resulta en distintas acciones según el tejido en cuestión; antagoniza tanto a los receptores B1 como B2 al unirse de manera reversible a los mismos. El sistema adrenérgico es el mayor regulador de las funciones cardíacas y vasculares. Las células endoteliales capilares expresan receptores B2 adrenérgicos, los que regulan la liberación de óxido nítrico y causan vasodilatación. Se ha demostrado la presencia de estos receptores en las células endoteliales de los HI.<sup>10</sup> En forma adicional, los receptores beta-adrenérgicos pertenecen a la familia de los receptores asociados a la proteína G, y cuando son estimulados por las catecolaminas pueden promover una serie de señales intracelulares tipo segundo mensajero que intervienen en las respuestas a los factores de crecimiento. La estimulación de estos receptores a nivel hepático activa la enzima glucógeno fosforilasa y a nivel cardíaco aumenta el influjo y secuestro cálcico, por lo que cuando los mismos son bloqueados puede observarse bradicardia, hipotensión e hipoglucemia.<sup>17</sup>

Se comprende poco acerca de los reguladores del crecimiento e involución de los hemangiomas, pero durante la fase proliferativa sabemos que dos factores proangiogénicos mayores se encuentran involucrados: bFGF y el VEGF. Considerando lo descrito anteriormente, posibles explicaciones para el efecto terapéutico del propranolol serían la vasoconstricción (inmediatamente visible como un cambio en la coloración y menor consistencia de la lesión); menor expresión de la actividad del VEGF y bFGF, mediante la regulación de la proteín-quinasa activada de mitogénesis (RAF); y la provocación de la apoptosis de las células endoteliales de los capilares.<sup>18,19</sup> Otras publicaciones indican un rol selectivo del propranolol para inhibir la expresión de MMP-9 (enzima degradante de la matriz extracelular y angiogénica) y de HBMEC (células endoteliales de la microvasculatura del cerebro humano). Estos hechos pueden agregarse a las propiedades antiangiogénicas del propranolol, ya que el HBMEC tiene un rol estructural y funcional esencial en la angiogénesis tumoral.<sup>20</sup>

Si se tiene en cuenta que los beta-bloqueantes resultan efectivos para el tratamiento de los hemangiomas, es posible que los tocolíticos administrados a las madres de los niños prematuros contribuyan a la mayor incidencia de esta patología en estos niños,

pues los tocolíticos son drogas vasodilatadoras beta-simpático-miméticas utilizadas para el manejo de las contracciones prematuras, y podría considerarse el antídoto de los beta-bloqueantes.<sup>20</sup> El propranolol tiene un perfil de seguridad y efectos adversos bien documentados luego de 40 años de su uso clínico en niños con afecciones cardíacas. Los posibles efectos adversos para esta droga son: bradicardia, hipotensión, hipoglucemia, exantema alérgico, reflujo gastrointestinal, fatiga y broncoespasmos, todos ellos reversibles y suelen observarse a dosis mayores a los 2 mg/kg/día.<sup>21</sup>

En este trabajo presentamos nuestra experiencia en el tratamiento con propranolol de los hemangiomas problemáticos de la infancia. Como pudimos observar en nuestros pacientes, al igual que con otros tratamientos, su efectividad varió en los diferentes casos; tampoco se encontró libre de efectos adversos, pero los mismos son fácilmente detectables y reversibles con el control y seguimiento médico adecuados. En nuestra experiencia, sólo 3 pacientes presentaron efectos adversos con el propranolol. En uno de ellos detectamos hipoglucemia, en otro broncoespasmo y en el tercero vómitos. Todos fueron de intensidad leve y no fue necesario suspender la medicación. Se optó por descender transitoriamente la dosis, para luego volver a la dosis terapéutica hasta completar el tiempo de tratamiento necesario. El paciente que desarrolló broncoespasmo no tenía antecedente de hiperreactividad de la vía aérea, atopía ni episodios previos de sibilancias, pero se encontraba cursando un cuadro viral. La paciente que presentó el episodio de hipoglucemia tenía 3 meses de edad, y había sido sometida a un ayuno prolongado para realizar estudios de laboratorio. Debido a que los niños menores a 3 meses tienen mayor riesgo de desarrollar hipoglucemia inducida por el propranolol, se recomienda que en estos pacientes la dosis se aumente en forma lenta y progresiva, con monitoreo de la glucemia, y la alimentación debe ser frecuente y pausada, con ayunos no mayores a 3 horas, especialmente luego de la ingesta del medicamento.<sup>11</sup> En nuestra serie de casos, dos pacientes presentaron asociación PHACE, uno de ellos con displasia vascular de vasos de cuello.

Consideramos relevante remarcar que ante la sospecha clínica de esta asociación se deben realizar estudios complementarios por neuroimágenes vasculares de SNC y cuello para descartar la presencia de anomalías vasculares cerebrales o insuficiente flujo arterial colateral, ya que la hipotensión que puede causar el propranolol podría provocar infarto del parénquima cerebral.<sup>22</sup> En nuestro caso, no se evidenciaron anomalías vasculares de severidad que pudieran comprometer la perfusión cerebral, y el paciente completó el tratamiento con una excelente respuesta (remisión del 100%), sin ningún efecto adverso asociado.

Respecto de la duración del tratamiento, si bien el tiempo del mismo se ajustó a la respuesta clínica individual de cada paciente, se consideró que acorde a la evolución natural de los hemangiomas, los tumores en fase proliferativa debían ser tratados hasta el año de vida. La suspensión del propranolol se realizó de manera paulatina a lo largo de semanas,

teniendo en cuenta el aumento de receptores adrenérgicos que provoca el uso de beta-bloqueantes.

A pesar de estas consideraciones, observamos fenómenos de rebote en el 42% de los pacientes, entre el mes y los 3 meses de suspendido el tratamiento. Esta tasa es similar a la descrita para la suspensión del tratamiento con corticoides sistémicos (tasa de rebote del 34%-95% IC 23-45%).<sup>9</sup> Cabe destacar que uno de los pacientes que presentó el fenómeno de rebote correspondió a una niña de 8 meses con hemangioma facial segmentario con compromiso orbitario, del SNC, oído interno y compresión de la vía aérea. En ella la recidiva del tumor se evidenció tanto clínicamente como por los estudios complementarios (RMN de cerebro).

Sin embargo, todos los pacientes que experimentaron el fenómeno de rebote respondieron de manera muy favorable y precozmente al reinicio del tratamiento con propranolol.

En nuestra experiencia, el tratamiento con propranolol fue bien tolerado y demostró ser una valiosa herramienta terapéutica para los hemangiomas problemáticos de la infancia.

Pudimos observar resultados alentadores tanto en hemangiomas en fase proliferativa, así como también en fase estable e involutiva. Es importante destacar que el propranolol logró la remisión total de algunos de los tumores en pacientes que no habían respondido de manera favorable al tratamiento con corticoides orales.

Creemos que es útil continuar con el tratamiento hasta el año de vida en los hemangiomas en fase proliferativa para disminuir la frecuencia de recidiva, y que la suspensión del mismo debe realizarse gradualmente. También es importante el seguimiento del paciente en el tiempo para descartar recidivas.

Si bien se necesitan más estudios clínicos controlados que comparen la efectividad y seguridad del propranolol con el tratamiento convencional con corticoides sistémicos y que permitan definir el rol de esta droga en el tratamiento de los HI, creemos al igual que otros autores que el propranolol puede ser considerado una droga de elección para el tratamiento de estos hemangiomas problemáticos.

## Bibliografía

1. Metry D.W., Hebert A.A. Benign Cutaneous Vascular Tumors of Infancy, *Arch. Dermatol.*, 2000, 136: 905-914.
2. Haggstrom A., Drolet B., Baselga E., Chamlin S.L. et al. The Hemangioma Investigator Group Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal, and Perinatal Characteristics, *J. Pediatrics*, 2007, 150: 291-294.
3. Garzon M.C., Enjorlas O., Frieden I.J. Vascular tumors and vascular malformations: Evidence for an association, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000, 42: 275-279.
4. Beef A.F., Siegfried E., Sotelo-Avila C. Infantile hemangiomas: speculation on placental trophoblastic origin, *Arch. Dermatol.*, 2001, 137: 573-577.
5. Greco M.F., Cordisco M.R. Lesiones vasculares, en Larralde M, Abad E, Luna P et al. *Dermatología pediátrica*, Ed. Journal, Buenos Aires, 2010:505-524.
6. Chiller K.G., Passaro D., Frieden I.J. Hemangiomas of Infancy, *Arch. Dermatol.*, 2002, 138: 1567-1576.
7. Enjorlas O., Riche M.C., Merland J.J., Escande J.P. et al. Management of Alarming Hemangiomas in Infancy: A review of 25 Cases, *Pediatrics*, 1990, 85:491-498.
8. Eivazi B., Ardelean M., Bäumlner W., Berlien H.P. et al. Update on haemangiomas and vascular malformations of the head and neck, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2009, 266: 187-197.
9. Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L. et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment, *Pediatrics*, 2006, 118: 882-887.
10. Nguyen J., Fay A. Pharmacologic Therapy for periocular Infantile Hemangiomas: A review of the literature, *Seminars in Ophthalmology*, 2009, 24:178-184.
11. Léauté-Labreze C., Dumas de la Roque E., Hubicke T., Boralevi F. et al. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy, *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358: 2649-2651.
12. Sánchez Pérez R., Cortés Mora P., González Rodríguez J.D., Rodríguez Sánchez E. et al. Tratamiento del hemangioma infantil con propranolol, *An. Pediatr. (Barc.)*, 2009; doi: 10.1016 /j.anpedi.2009.05.019
13. Zimmermann A.P., Wiegand S., Werner J.A., Eivazi B. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: Review of the literature, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2010, 74: 338-342.
14. Cordisco M.R., Lanöel A., de Lafuente V., Pierini A.M. Nuestra experiencia con propranolol en el tratamiento de los hemangiomas, *Dermatol. Pediatr. Lat.*, 2009, 7: 11-19.
15. Maturo S., Hartnick C. Initial experience using propranolol as the sole treatment for infantile haemangiomas, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2010, 74: 323-325.
16. Valle L.E., Barabini L., Grees S.A. Hemangioma periorbitario tratado con propranolol, *Revista de la Asociación Médica Argentina*, 2009, 122: 14-18.
17. Sans V., Dumas de la Roque E., Berge J., Premier N. et al. Propranolol for severe infantile haemangiomas: Follow-up report, *Pediatrics*, 2009, 124: e423-e431.
18. Hoffman B.B. Adrenoreceptor antagonist drugs, in Katzung B.G., *Basic and clinical pharmacology*, Mc Graw-Hill, 10<sup>th</sup> ed., New York, 2007: 147-158.
19. Lawley L., Siegfried E., Todd J. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: Risks and recommendations, *Pediatr. Dermatol.*, 2009, 26: 610-614.
20. Frieden I.J., Haggstrom A., Drolet B.A., Mancini A.J. et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions: proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, *Pediatr. Dermatol.*, 2005, 22: 383-406.
21. D'Angelo G., Lee H., Weiner R.J. AMPc-dependent protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblastic growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation, *J. Cell. Biochem.*, 1997, 67: 353-366.
22. Manunza F., Syed S., Laguda B., Linward J., et al. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants, *Br. J. Dermatol.*, 2010, 1;162: 466-468.