

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Evidentia Praxis

¿El uso del propranolol acelera la resolución de los hemangiomas infantiles?

Albi Rodríguez MA¹, Ruiz-Canela Cáceres J²

¹Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. (España).

²CS Virgen de África. Sevilla. (España).

Correspondencia: M.^a Salomé Albi Rodríguez, msalbir@gmail.com

Palabras clave en inglés: hemangioma; propranolol; randomized controlled trial.

Palabras clave en español: hemangioma; propranolol; ensayo clínico controlado aleatorio.

Fecha de recepción: 29 de agosto de 2015 • **Fecha de aceptación:** 4 de septiembre de 2015

Fecha de publicación del artículo: 9 de septiembre de 2015

Evid Pediatr. 2015;11:38

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Albi Rodríguez MA, Ruiz-Canela Cáceres J. ¿El uso del propranolol acelera la resolución de los hemangiomas infantiles? Evid Pediatr. 2015;11:38.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: [artículo está disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2015;11:38](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2015;11:38)

©2005-15 • ISSN: 1885-7388

¿El uso del propranolol acelera la resolución de los hemangiomas infantiles?

Albi Rodríguez MA¹, Ruiz-Canela Cáceres J²

¹Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. (España).

²CS Virgen de África. Sevilla. (España).

Correspondencia: M.^a Salomé Albi Rodríguez, msalbir@gmail.com

ESCENARIO CLÍNICO

A nuestra consulta llega un lactante de tres meses de edad, sano, sin antecedentes perinatales ni familiares de interés y con exploración física normal, excepto que presenta en la nariz una mancha de color rojo (parece un hemangioma) que ha crecido mucho en el último mes. El padre nos comenta que, a través de internet, ha leído que hay un medicamento llamado propranolol y pregunta nuestra opinión sobre el beneficio de utilizarlo y sus riesgos. Decidimos citarle una semana más tarde y revisar las evidencias más recientes sobre el tema.

PREGUNTAS CLÍNICAS (PICO)

Pregunta principal

¿En niños con hemangioma cutáneo [paciente], el propranolol oral [intervención] acelera [comparación] la desaparición [resultado] del hemangioma cutáneo en niños?

Pregunta secundaria

¿En niños con hemangioma cutáneo [paciente], el propranolol oral [intervención] es mejor [más eficaz, menos efectos adversos] [resultado] que los corticoides [comparación]?

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Asumiendo que la revisión más exhaustiva y reciente es la publicación de la Cochrane de 2011¹, se ha pretendido actualizar sus datos, utilizando la misma estrategia de búsqueda (desde 23/03/2011 a 1/07/2015).

Se han buscado artículos, tanto ensayos clínicos aleatorizados (ECA) como revisiones sistemáticas (RS) que valoren la eficacia y los efectos adversos del propranolol frente a placebo o frente a corticoides en el tratamiento del hemangioma infantil (HI). Se ha realizado una primera búsqueda en PubMed, ampliándose luego en Tripdatabase y ensayos clínicos Cochrane, sin que se obtuvieran nuevos artículos (**Figuras 1 y 2**). Los dos autores, de forma independiente, examinaron títulos, resúmenes y el texto completo de las publicaciones seleccionadas (**Tablas 1 y 2**); extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo y la calidad (los últimos apartados según el manual

Cochrane)². Si hubo discrepancias, se resolvieron por consenso. Para las recomendaciones finales nos hemos ajustado a los criterios de calidad de evidencia de GRADE³.

COMENTARIO

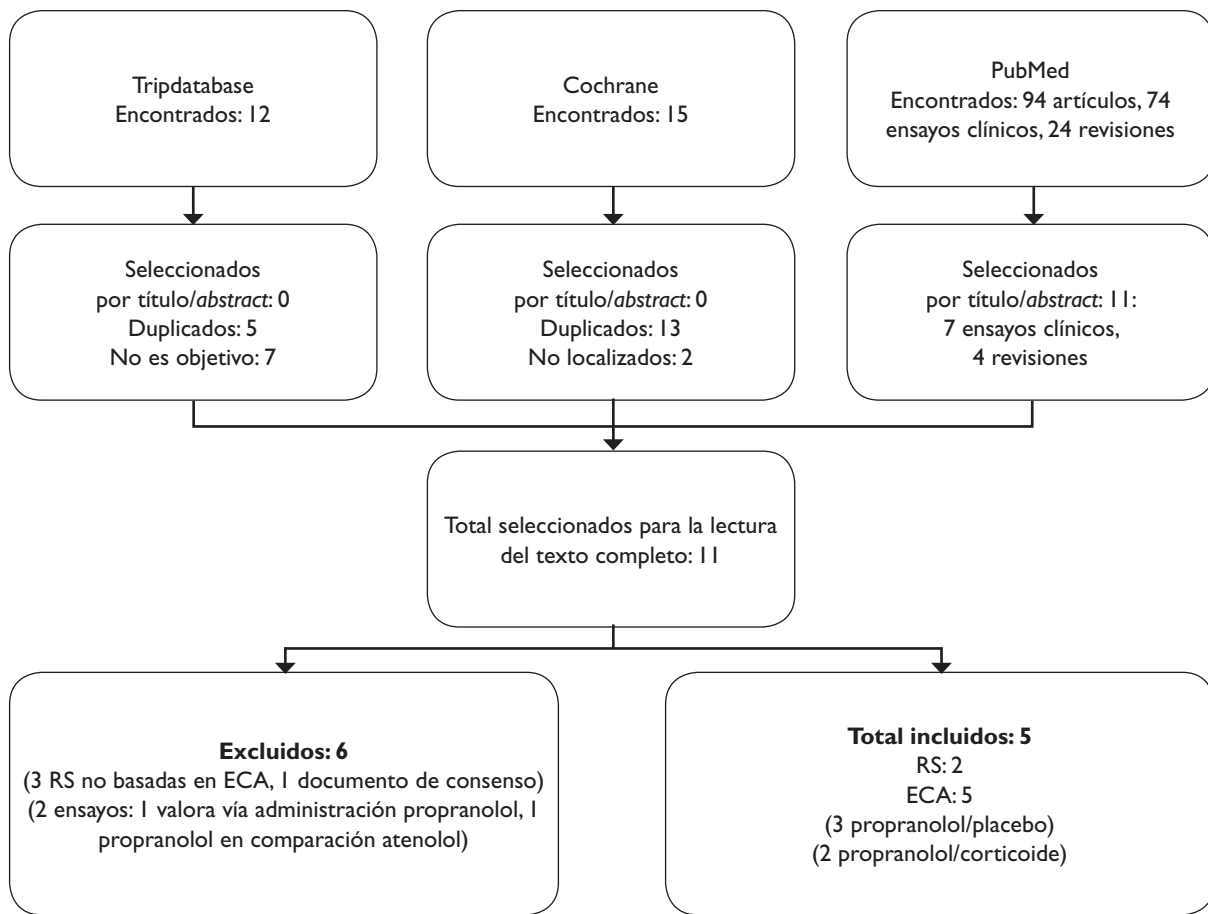
El uso del propranolol en el tratamiento del HI se ha ido generalizando. Recientemente se ha publicado un documento de consenso europeo⁹. En la revisión de la Cochrane¹ ya se planteaba su uso, recomendándose hacer una actualización posterior incluyendo los ECA en curso, el objetivo perseguido en este trabajo.

Las RS encontradas publicadas posteriormente a esta revisión no se han incluido por no estar basadas en ECA. Los ECA seleccionados valoran la eficacia y seguridad del propranolol frente a placebo y corticoides.

En todos los estudios, la población seleccionada tiene un perfil concreto (similar a nuestro escenario: incluyen pacientes con hemangioma problemáticos, subsidiarios de tratamiento [proliferativos, deformantes]). En todos se excluyen los pacientes en los que está contraindicado administrar propranolol: anomalías cardíacas, alteración de la glucosa/historia de hipoglucemia, diabetes *mellitus*. En uno, alteraciones hepáticas, y en dos, la presencia de enfermedad reactiva de la vía aérea, problemas respiratorios^{4,8}.

Para responder a la **pregunta principal**, la evidencia disponible es variable, se han incluido tres estudios. El estudio de Leaute-Labreze 2013⁶ es de calidad baja (carta al director), incluye pocos pacientes y no describe la aleatorización ni el enmascaramiento. Otro de los estudios que comparan propranolol frente a placebo⁵ es de calidad media, la población es muy heterogénea (niños de dos meses y medio hasta nueve años) y el tamaño muestral es pequeño por pérdidas prealeatorización. La aleatorización y el enmascaramiento son adecuados. El estudio de Leaute-Labreze 2015⁴ tiene un tamaño muestral adecuado, con una aleatorización adecuada y un enmascaramiento correcto (se administraron diferentes fórmulas de concentración para dar el mismo volumen de medicación a cada paciente): es un estudio con una evidencia de calidad alta.

FIGURA 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA



Todos los estudios tienen una medida de efecto, variable principal, que valora la disminución del tamaño de la lesión, aunque no hay un único método estandarizado homogéneo en todos que permita un análisis agrupado. En todos los estudios presentados el propranolol demuestra ser más eficaz en la reducción del tamaño del hemangioma. En el estudio de Leaute-Labreze 2015⁴, el de mejor calidad con una muestra amplia, el propranolol demuestra un perfil muy adecuado: el número

necesario a tratar (NNT) es óptimo, 1,76 (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: de 1,48 a 2,17), y demuestra que el propranolol es un tratamiento efectivo en el 60% frente al 4% de niños tratados con placebo.

Respecto a la **pregunta secundaria**, la eficacia del propranolol frente al uso de corticoides, solo se han encontrado dos ECA de calidad baja y media. Ambos comparan el uso de

FIGURA 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN PUBMED DE ENSAYOS CLÍNICOS

Result:
74
Database:
PubMed
User query:
((("Hemangioma"[Mesh] OR "Hemangioma, Capillary"[Mesh] OR "Hemangioma, Cavernous"[Mesh]) OR ((strawberry nevi[All Fields] OR ("hemangioma, capillary"[MeSH Terms] OR ("hemangioma"[All Fields] AND "capillary"[All Fields]) OR "capillary hemangioma"[All Fields] OR ("strawberry"[All Fields] AND "nevus"[All Fields]) OR "strawberry nevus"[All Fields])) OR ("hemangioma, capillary"[MeSH Terms] OR ("hemangioma"[All Fields] AND "capillary"[All Fields]) OR "capillary hemangioma"[All Fields] OR ("strawberry"[All Fields] AND "birthmark"[All Fields]))) AND (("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) AND (("2011/03/23"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])))

TABLA 1. ESTUDIOS DEL USO PROPRANOLOL FRENTE A PLACEBO O ESPERAR EN EL TRATAMIENTO DEL HEMANGIOMA INFANTIL. ENSAYOS CLÍNICOS REVISADOS

Cita Emplazamiento Tipo de estudio	Población de estudio Intervención o prueba	Variable principal	Resultados clave	Comentarios
Léauté-Labrèze 2015⁴ Unidades de Dermatología Hospitalaria, varios países ECA doble ciego multicéntrico	Población Número de participantes/grupo: • 55 recibieron placebo • 99 recibieron propranolol 1 mg/kg/día 3 meses • 103 recibieron propranolol 1 mg/kg/día 6 meses • 101 recibieron propranolol 3 mg/kg/día 3 meses • 102 propranolol 3mg/kg/día 6 meses • Niños de 35-150 días	Variable principal: medida del HI diámetro a las 24 semanas medida de forma centralizada, hasta la completa resolución y/o con mínimas lesiones residuales	Brazo propranolol 3 mg/kg/día 6 meses frente a placebo 60% GI frente a 4% GC (p< 0,001) (RAR): 0,57 IC 95: 0,46 a 0,68 (NNT): 1,76 IC 95: 1,48 a 2,17*	Falta de medidas estandarizadas pero se controlan Calidad de la evidencia: alta
Hogeling 2011⁵ Unidad de Dermatología Hospitalaria (Australia) ECA doble ciego	Población: GI: n=20, GC: n=20 GI: Propranolol 2 mg/kg/día, tres veces al día 6 meses. GC placebo Niños entre 9 meses y 5 años	Variable principal: la diferencia de medias del volumen del HI; estimaciones cegadas seriadas (a las 0, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 semanas). Además, a las 0, 12 y 24 semanas se fotografió el HI y un investigador cegado puntuó el color (enrojecido o azul) y la elevación	HI en todos los niños tratados involucionaron 60% del volumen inicial en la semana 24. En el grupo placebo, los HI disminuyeron media de volumen, 14% en la semana 24. Diferencia -45. IC 95: de -80,3 a -11,4 a favor de GI	Heterogeneidad en las edades, poca muestra, la medición de la variable impide obtener números absolutos Calidad de la evidencia: moderada
Leaute-Labreze 2013⁶ Unidad de Dermatología Hospitalaria (Francia) ECA doble ciego	Población: GI: n=7, GC: n=7 GI: propranolol 3 mg/kg/día, tres veces al día 15 días + 4 mg/kg/día 15 días GC placebo, 4 semanas Niños < 16 semanas (112 días)	Variable principal: cambio de volumen por ecografía del HI entre 1 y 30 días	Media > espesor 11,3% en el GC y disminuyó en una media de 44,9% en el GI; IC 95: de 36 a 76,2% (p=0,004). El porcentaje de cambio de tamaño IH también era diferentes entre los dos grupos en la semana 4	Es una carta al director, no describe ni la aleatorización, ni el enmascaramiento, alto riesgo de sesgo Calidad de la evidencia: baja

GC: grupo control; **GI:** grupo intervención; **HI:** hemangioma infantil; **IC 95:** intervalo de confianza del 95%; **n:** tamaño muestral; **NNT:** número necesario a tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo.

*Calculado por los autores a partir de los datos del artículo original.

propranolol frente a prednisona por vía oral. Ambos tienen una aleatorización adecuada pero no un enmascaramiento correcto, con muestras muy pequeñas. En el estudio de Bauman 2014⁷ se incluyen menos pacientes de los calculados inicialmente y solo se aleatorizan 19. Aunque el investigador sí es ciego, no hay un enmascaramiento adecuado (en el grupo del corticoide se producen muchas pérdidas por temor a tomar la medicación, aunque después de que se haya realizado la medida de la variable principal). El otro estudio⁸ tampoco está enmascarado y tiene también un tamaño muestral pequeño, con diez pacientes en cada brazo de tratamiento. En ambos se realizó el análisis por intención de tratar y no hubo cointervenciones.

Al valorar los resultados en el estudio de Bauman⁷, de calidad baja, no se encuentra diferencia estadística en la reducción del área total de superficie (ATS), aunque el efecto del propranolol en la reducción de la lesión es más rápido que el del corticoide. En el otro estudio de calidad media sí se objetiva que

los pacientes tratados con propranolol presentaron una reducción significativamente mayor frente a aquellos tratados con prednisolona en todos los momentos del seguimiento.

La administración del propranolol en el tratamiento del HI se realiza en un perfil de pacientes determinados (a los que previamente se les ha excluido patología cardíaca), con protocolos de seguimiento estrecho y recomendaciones concretas para minimizar riesgos (control de la presión arterial, evitar la aparición de hipoglucemias). En todos los estudios, el perfil de seguridad es adecuado. Existen múltiples revisiones sobre el uso de propranolol (series de casos, estudios clínicos prospectivos...) donde se encuentra una baja tasa de efectos adversos (EA). Marqueling⁹, en una RS de series de casos de 1189 pacientes, encuentra solo 371 EA, todos leves, el más frecuente alteración del sueño; aunque la hipotensión se demostró en 39 pacientes, sintomáticos solo fueron cinco; bradicardia presentaron ocho, aunque solo uno sintomático; se encontró hipoglucemia en cuatro niños (uno con convulsiones), no se

TABLA 2. ESTUDIOS DEL USO PROPRANOLOL FRENTE A CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL HEMANGIOMA INFANTIL. ENSAYOS CLÍNICOS REVISADOS

Cita Emplazamiento Tipo de estudio	Población de estudio Intervención o prueba	Variable principal	Resultados clave	Comentarios
Bauman 2014 ⁷ Multicéntrico. EE. UU.: Washington DC, Baltimore, Maryland ECA multicéntrico, simple ciego, controlado con prednisolona	19 niños incluidos G1: (n=11) (pérdidas 2) propranolol 2 mg/kg/día (3 dosis diarias) oral GC: (n=8) (pérdidas 6) prednisolona 2 mg/kg/día (2 dosis diarias) oral Seguidos por lo menos 4-5 meses (138 visitas-de 154 programadas, tasa de asistencia del 90%)	Cambio ATS a los 4 meses	Cambio ATS p=0,12 ns GC: 0,41 (IC 95: de 0,10 a 0,72) G1: 0,64 (IC 95: de 0,44 a 0,83) Ratio disminución ATS significativamente antes GC frente GI	<ul style="list-style-type: none"> • Muchas pérdidas (sobre todo GC) • No enmascaramiento en ese grupo, el temor frente al tratamiento generó muchas pérdidas • Calidad de la evidencia: baja
Malik 2013 ⁸ Hospital terciario en India Ensayo controlado aleatorizado Prospectivo con 3 brazos	30 niños incluidos G1: (n=10) propranolol oral 1 mg/kg/día (2 dosis), si precisa sube 1 mg/kg/día, máximo 3 mg/kg/día G2: (n=10) prednisolona oral 1 mg/kg/día (2 dosis) 3 semanas. Luego de manera discontinua on/off para disminuir efectos secundarios (dosis máxima 4 mg/kg/día) G3: (n=10) Combinación de ambas Seguidos durante mínimo 3 meses, hasta 18 meses	Proporción de pacientes en cada grupo con al menos 75% mejora en la medida basado en 1) la evaluación clínica: evaluación de la curación, cambio en consistencia y mediciones geométricas; 2) variación en escala analogica visual en base a fotografías clínicas; 3) la satisfacción de los padres	Mejoría significativa (p<0,05) G1 y G3 mejoría a 3/6/12/18 meses G2 mejoría solo a 6 meses % medio de reducción de tamaño G1 a 18 meses: 89,8 ± 10,3 G3 a 18 meses: 82,6 ± 10,4 Reducción mayor G1 y G3 frente G2 en todos los intervalos (p<0,05)	No enmascarado Muestra pequeña Calidad de la evidencia: moderada

ATS: área total de superficie; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GC: grupo control; GI: grupo intervención; IC 95: intervalo de confianza del 95%; n: tamaño.

encontraron muertes atribuidas al tratamiento. En la revisión de Izadpanah¹¹ se encuentran también pocos efectos secundarios (como EA más frecuentes alteraciones del sueño y alteraciones digestivas).

En los dos ECA seleccionados donde se compara su uso con corticoides, el propranolol demuestra un perfil mejor. En Bauman 2014⁷, el número total de eventos adversos es similar, aunque la tasa de EA graves fue significativamente mayor en el grupo tratado con corticoide frente al de propranolol. En el estudio de Malik 2013⁸ se observaron un número significativamente mayor de complicaciones junto con el mal cumplimiento del tratamiento en los dos grupos tratados con corticoides frente a aquellos tratados con propranolol (aunque hay que tener en cuenta el poco tiempo de seguimiento en algunos pacientes y habría que analizar más adelante los efectos a largo plazo).

En el artículo de Dalby et al. 2013¹², con un escenario clínico similar al nuestro, también concluyen que el propranolol es un tratamiento eficaz para reducir el tamaño y mejorar la apariencia cosmética del HI y fácil de administrar.

Según los datos revisados, el propranolol parece ser más eficaz que el placebo en la resolución del HI, y se precisan estudios más completos de mejor calidad para comparar su eficacia frente a los corticoides.

Resolución del escenario clínico (hallazgos clave): en niños con hemangioma desfigurante de tamaño importante, el propranolol es eficaz y disminuye el tamaño de la lesión (evidencia GRADE, recomendación fuerte para su uso). El propranolol no está exento de riesgos, aunque seleccionando bien la población y con un uso adecuado, es una medicación segura. Aunque la evidencia es débil, comparado con el corticoide parece que dado el perfil de seguridad del propranolol y los pocos efectos adversos encontrados frente a los corticoides, el uso del propranolol en determinados niños con HI sería adecuado (evidencia GRADE, recomendación débil).

CONFLICTO DE INTERESES

Juan Ruiz-Canela ha participado en la elaboración del artículo "Consenso Multidisciplinar sobre Hemangioma" para *Anales de Pediatría* [en prensa] y ha recibido ayuda económica por su participación del laboratorio Pierre Fabre; y declara que no le han influido en las conclusiones de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;(5):CD006545.
2. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones. En: *Cochrane Iberoamérica* [en línea] [consultado el 04/09/2015]. Disponible en: http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008;336:1049-51.
4. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med.* 2015;372:735-46.
5. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 2011;128:e259-66.
6. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Nacka F, Abouelfath A, Grenier N, Rebola M, et al. Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants < 4 months of age. *Br J Dermatol.* 2013;169:181-3.
7. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, Shin JJ, Oh AK, Preciado DA, et al. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140:323-30.
8. Malik MA, Menon P, Rao KLN, Samujh R. Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study. *J Pediatr Surg.* 2013;48:2453-9.
9. Hoeger PH, Harper JL, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015;174:855-65.
10. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:182-91.
11. Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131:601-13.
12. Dalby TK, Lester-Smith D. Propranolol for the treatment of infantile haemangioma. *J Paediatr Child Health.* 2013;49:148-51.