

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

Propranolol: ¿futuro o presente en el tratamiento de los hemangiomas infantiles?

Rivas Fernández MÁ¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Hospital General de Cataluña, Cipro Barcelona. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

²Àrea Bàsica de Salut Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

Correspondencia: M.^a Ángeles Rivas Fernández, mayrivas5@gmail.com

Palabras clave en inglés: propranolol; hemangioma; adverse effects.

Palabras clave en español: propranolol; hemangioma; efectos adversos.

Fecha de recepción: 23 de octubre de 2011 • **Fecha de aceptación:** 8 de noviembre de 2011

Fecha de publicación del artículo: 10 de noviembre de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:93.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rivas Fernández MA, Buñuel Álvarez JC. Propranolol: ¿futuro o presente en el tratamiento de los hemangiomas infantiles?

Evid Pediatr. 2011;7:93.

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: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:93>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

Propranolol: ¿futuro o presente en el tratamiento de los hemangiomas infantiles?

Rivas Fernández MÁ¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Hospital General de Cataluña, Cipro Barcelona. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

²Área Básica de Salud Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

Correspondencia: M.^a Ángeles Rivas Fernández, mayrivas5@gmail.com

Referencia bibliográfica: Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011;128:e259-66.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: este ensayo clínico confirma los hallazgos previos sobre la seguridad y eficacia del propranolol oral como tratamiento de los hemangiomas infantiles. El propranolol produce, en todas las etapas de la historia natural del tumor, un descenso significativo del volumen y del enrojecimiento y la elevación. Estos hechos justifican su uso como fármaco de primera elección en los hemangiomas infantiles potencialmente desfigurantes o complicados.

Comentario de los revisores: los resultados de este estudio demuestran que el propranolol es eficaz en el tratamiento de los hemangiomas infantiles. Sin embargo, se desconocen la posología óptima y faltan ensayos más amplios que determinen la incidencia de sus posibles efectos adversos. Puesto que la mayoría de los hemangiomas infantiles solo comportan consecuencias estéticas y que, a largo plazo, en su gran mayoría involucionan hasta desaparecer, el tratamiento con propranolol en el momento actual debería restringirse a casos seleccionados.

Palabras clave: propranolol; hemangioma; efectos adversos.

Propranolol: future or present in the treatment of infantile hemangiomas?

Abstract

Authors' conclusions: this clinical trial confirms previous findings on the safety and efficacy of oral propranolol treatment of infantile hemangiomas. Propranolol produces a significant decrease in volume, redness and elevation in all stages of the natural history of the tumour. These facts justify its use as a first choice drug in potentially disfiguring or complicated child hemangiomas.

Reviewers' commentary: the results of this study demonstrate that propranolol is effective in the treatment of infantile hemangiomas. However the optimal dose is unknown and larger trials are lacking to determine the incidence of any adverse effects. Since most of infantile hemangiomas produce only aesthetic consequences and the vast majority of them regress and disappear in the long term, currently the use of propranolol should be restricted to selected cases.

Keywords: propranolol; hemangioma; adverse effects.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar si el clorhidrato de propranolol (CP) es un tratamiento seguro y eficaz para los hemangiomas infantiles (HI).

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA).

Emplazamiento: hospitalario. Sidney (Australia).

Población de estudio: niños de edad comprendida entre nueve semanas y cinco años con HI de componente profundo

o en lugares susceptibles de alterar la función o producir desfiguración, sin respuesta para corticosteroides o demasiado tarde para iniciarlos. Fueron excluidos quienes precisaron tratamiento urgente por compresión de estructuras vitales, quienes padecían el síndrome PHACE por su riesgo de isquemia cerebral y los HI no fotografiables o incapaces de seguir protocolo.

Intervención: entre junio de 2009 y diciembre de 2010 se incluyeron 40 niños, mediante secuencia aleatoria asignada telefónicamente (grupo CP: n = 20, grupo placebo: n = 20). Los participantes, los cuidadores, los médicos y el estadístico que analizó los datos se mantuvieron cegados respecto a la interven-

ción. Se administró por vía oral placebo o CP en dosis de 1 mg/kg/día, tres veces al día durante una semana y 2 mg/kg/día, tres veces al día a partir de la semana dos hasta la 24. Tras seis meses se disminuyó gradualmente: a la mitad de la dosis durante una semana, seguido de un cuarto de dosis durante una semana más hasta suspender. Las dosis se ajustaron por peso en cada visita. Durante el tiempo del ensayo, dos niños del grupo CP recibieron propionato de fluticasona inhalado y ningún paciente fue tratado con esteroides orales. Hubo una pérdida durante el seguimiento en el grupo de intervención, por desarrollar infección respiratoria.

Medición del resultado: la variable principal fue la diferencia de medias del volumen del HI; se realizaron estimaciones cegadas seriadas (a las 0, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 semanas) con mediciones hemisféricas. 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. Se realizaron un ecocardiograma y una analítica basal y, cada cuatro semanas, se monitorizaron la frecuencia cardíaca y la presión arterial, el electrocardiograma, la glucemia, el hemograma, el ionograma y la función hepática.

Resultados principales: los HI en todos los niños tratados con CP involucionaron dentro de las primeras cuatro semanas y continuaron haciéndolo hasta la octava semana; después la disminución fue gradual, hasta llegar a una disminución del 60% del volumen inicial en la semana 24. En el grupo placebo, los HI aumentaron su media de volumen, llegando al máximo en la semana 12 (20%), para luego caer a un –20% en la semana 16. La diferencia de medias resultó significativa en todas las semanas, aunque fue mayor en la octava (–46,3%; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: –75,2 a –17,4; $p = 0,003$) y la 12 (–66,4%; IC 95%: –127 a –5,2; $p = 0,03$). El grupo CP presentó mejoría significativa del enrojecimiento/elevación a las 12 y 24 semanas (enrojecimiento: $p = 0,04$ y $0,07$; elevación $p = 0,001$ y $0,01$, respectivamente), pero no así del componente azulado subcutáneo ($p = 0,10$ y $0,17$, respectivamente). El análisis de respuesta en los subgrupos –menores de seis meses, HI segmentarios– no se efectuó debido a los pocos casos incluidos en los mismos. No se detectaron episodios de hipotensión, bradicardia o hipoglucemia, que en ocasiones se han asociado al uso de CP. En la muestra de estudio, cuatro pacientes del grupo CP desarrollaron bronquiolitis frente a uno del grupo placebo.

Conclusión: el CP es seguro y eficaz como tratamiento de los HI. Incluso en este estudio con un reducido número de pacientes se demuestran disminuciones muy significativas del volumen y enrojecimiento/elevación, suficientes para justificar su uso como opción de primera línea en los HI potencialmente desfigurantes o complicados. La duración óptima del tratamiento y el régimen de dosificación quedan pendientes de establecer en futuros estudios.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: Fundación de Niños del Hospital de Sydney.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: los HI son los tumores más comunes en la infancia¹. Tras una fase de rápida proliferación, alcanzan su tamaño máximo en los primeros seis meses de vida. El 90% involucionan a los nueve años, pero en ocasiones pueden ulcerarse, desfigurar el rostro, comprometer la visión o incluso la función de órganos vitales. Además, no siempre la piel acaba teniendo una apariencia normal. El principal tratamiento son los glucocorticoides orales, no exentos de resultados poco favorables y de efectos adversos². Son predictores de una pobre respuesta a los esteroides el gran tamaño, la localización facial o la morfología segmentaria. Por estos motivos, la realización de un estudio que intente determinar la eficacia del CP está plenamente justificada.

Validez o rigor científico: se trata de un ECA que cumple con los requisitos principales exigibles a un diseño de este tipo. Como limitaciones se ha de señalar su pequeño tamaño, que es suficiente para demostrar eficacia, pero puede no serlo para detectar posibles efectos adversos atribuibles al CP. Los efectos adversos registrados en este estudio, aunque escasos, sí detectaron cuatro casos de bronquiolitis en el grupo CP (frente a uno en el grupo placebo). Los autores no describen si fueron verdaderas bronquiolitis o bien episodios de posible broncoespasmo debido al uso de CP. Este efecto adverso ha sido referido en otros estudios³. Otra limitación es la ausencia de datos comparativos a largo plazo, ya que el seguimiento finalizó a las 24 semanas. Por otro lado, y a favor de la eficacia del CP, se ha de destacar que la diferencia de volumen de los HI entre ambos grupos es clínicamente muy importante a favor del grupo CP, hecho aún más relevante ya que, por azar, los HI más grandes se aleatorizaron en el grupo CP.

Importancia clínica: los resultados volumétricos concuerdan con otros estudios publicados⁴. La diferencia en el cambio de volumen entre ambos grupos indica que, en promedio, los pacientes tratados con CP en la semana 24 ven disminuido el volumen de su HI un 45,9% más que por la mera involución natural del tumor (IC 95%: –80,3 a –11,4). No existen en la actualidad estudios de evaluación económica que analicen el balance beneficios-riesgos-costes de esta intervención.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la propuesta de los autores al recomendar el CP como primera elección para los HI complejos se basa en un ECA de pequeño tamaño, suficiente para demostrar eficacia, pero insuficiente para detectar posibles efectos adversos así como la duración más adecuada del tratamiento. Se requieren más ECA de mayor potencia estadística con el fin de probar su seguridad y confirmar cuál es la posología y la duración de la administración más adecuadas. Sería preciso también realizar ECA que compararan la eficacia y los efectos adversos del CP frente a corticoterapia. Por el

momento, el tratamiento debería individualizarse a los HI segmentarios que hayan sobrepasado la fase proliferativa y presenten complicaciones locales, importantes consecuencias estéticas, riesgo de afectación funcional, o bien precisen acelerar su involución antes de la cirugía.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zaher H, Rasheed H, Hegazy RA, Hegazy RA, Abdelhalim DM, Gawdat HI. Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Dermatol.* 2011;21:558-63.
2. Kelly ME, Juern AM, Grossman WJ, Drolet BA. Immunosuppressive effects in infants treated with corticosteroids for infantile hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2010;146:767-74.
3. de Graaf M, Breur JM, 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.
4. 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; 124:423-31.