

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Traducidos

El propranolol es un medicamento con un buen perfil general de seguridad en el tratamiento de hemangiomas cutáneos en la infancia

Autor de la traducción: Barroso Espadero D
EAP La Mejostilla. Cáceres. España

Correspondencia: Domingo Barroso Espadero, pediatricworld@msn.com

Los autores del documento original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo.

Fecha de publicación en Internet: 8 de marzo de 2017

Evid Pediatr. 2017;13;13.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Barroso Espadero D. El propranolol es un medicamento con un buen perfil general de seguridad en el tratamiento de hemangiomas cutáneos en la infancia. *Evid Pediatr.* 2017;13;13.

Traducción autorizada de: NIHR Dissemination Centre (NIHR Signal). Propranolol generally safe in treating childhood haemangioma birthmarks. National Institute for Health Research. NIHR Dissemination Centre. Tipo de informe: Resúmenes "NIHR SIGNAL" [en línea] [fecha de actualización: 2017; fecha de consulta: 30-1-2017].
Disponible en: <https://discover.dc.nihr.ac.uk/portal/article/4000547/propranolol-generally-safe-in-treating-childhood-haemangioma-birthmarks>

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=2017;12;13>.

©2005-17 • ISSN: 1885-7388

El propranolol es un medicamento con un buen perfil general de seguridad en el tratamiento de hemangiomas cutáneos en la infancia

Autor de la traducción: Barroso Espadero D
EAP La Mejostilla. Cáceres. España

Correspondencia: Domingo Barroso Espadero, pediatricworld@msn.com

Los autores del documento original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo.

PROCEDENCIA

Sitio web del “NIHR Dissemination Centre” National Institute for Health Research (NIHR) NHS. Reino Unido. Informes (REPORTS) del NIHR Dissemination Centre (NIHR SIGNAL). Traducción autorizada.

AUTORES DE LA PUBLICACIÓN ORIGINAL REVISADA

Léaute-Labrèze C, Boccard O, Degrugillier-Chopin C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbé G, Gautier S, Ortis V, Lafon M, Montagne A, Delarue A, Voisard JJ

Autor del comentario de experto

Michael Ardern-Jones. Consultant Dermatologist, University Hospital Southampton.

AUTORES DEL RESUMEN ESTRUCTURADO

Autores de este informe: equipos de Informes (REPORTS) del “NIHR Dissemination Centre” National Institute for Health Research (NIHR) NHS. (NIHR SIGNAL). Traducción autorizada (NIHR Dissemination Centre). Producción del documento y evaluación del estudio original revisado: revisores/equipo del NIHR Dissemination Centre. Año de la publicación: enero de 2017. Última actualización: 2016. URL del original en inglés disponible en: <https://discover.dc.nihr.ac.uk/portal/article/4000547/propranolol-generally-safe-in-treating-childhood-haemangioma-birthmarks>

NIHR Dissemination Centre(DARE) National Institute for Health Research© 2016. NHS. Traducción autorizada.

ARTÍCULO TRADUCIDO

Contenido resumido del Informe (NIHR SIGNAL): era ya conocido el hecho de que el tratamiento con propranolol oral de hemangiomas cutáneos congénitos infantiles es efectivo. En esta revisión este medicamento se nos muestra además como un tratamiento asociado con niveles bajos de

efectos adversos para esta indicación terapéutica. Los efectos secundarios más frecuentes encontrados fueron frialdad de pies y manos, diarrea, trastornos del sueño e infecciones del tracto respiratorio superior.

También se comunicaron casos con aparición de problemas de mayor gravedad, como hipotensión, bradicardia, hiperactividad de las vías respiratorias o hipoglucemia. Aunque estos problemas fueron infrecuentes, es importante que tanto médicos prescriptores como padres los tengan presentes y estén debidamente informados.

No existe actualmente ninguna guía de práctica clínica en el Reino Unido sobre el tratamiento de hemangiomas. El β -bloqueante propranolol se usa habitualmente para el tratamiento de problemas cardiovasculares. Aunque su uso se encuentra bastante extendido para tratar hemangiomas, no existen actualmente en el Reino Unido ninguna presentación de este medicamento específicamente autorizada para su comercialización con la indicación expresa de tratamiento para hemangiomas.

Esta revisión sistemática reunió datos sobre seguridad procedente de 83 estudios, junto con otros datos no publicados proporcionados por los fabricantes de la marca con licencia autorizada en Europa: Hemangirol.

Los resultados encontrados indican que propranolol resulta seguro en términos generales para el uso descrito, pero refuerzan la necesidad de que los niños sean valorados para buscar factores de riesgo antes de la prescripción del medicamento y también hacen necesaria la monitorización durante la administración del mismo, vigilando la aparición de efectos adversos.

DOCUMENTO COMPLETO

¿Por qué era este estudio necesario?: los hemangiomas cutáneos del lactante, o hemangiomas congénitos “en fresa”, están constituidos por un acúmulo anormal de vasos sanguíneos situados bajo la piel que ocasionan la aparición de marcas cutáneas prominentes de coloración rojo púrpura.

Afectan aproximadamente a un 5% de todos los niños, siendo más frecuentes en niñas. Tienen localización preferente en cabeza y cuello, donde se encuentran aproximadamente en el 60% de los casos, pero pueden encontrarse en cualquier otra parte del cuerpo.

Los hemangiomas cutáneos infantiles presentan habitualmente una fase con rápido ritmo de crecimiento durante los primeros 6 meses de vida, mostrando luego una fase posterior regresiva, con disminución progresiva de tamaño hasta su desaparición habitual hacia los 7 meses de edad. Solo se requerirá tratamiento en un pequeño número de casos, que se sitúa entre el 10 a 15% del total. Los motivos para necesitar tratamiento se deben al tamaño del hemangioma o a su emplazamiento en lugares en los cuales pueden causar problemas, como por ejemplo cuando se sitúan alrededor del ojo o cuando pueden comprometer la vía aérea del niño.

Que el propranolol (medicamento del grupo de los β -bloqueantes) puede ser un tratamiento útil para tratar hemangiomas cutáneos congénitos se conoce desde 2008. Los estudios que se han realizado desde entonces han mostrado que el propranolol resulta más efectivo que otras opciones usadas para este mismo problema, como son los casos de corticoides o cremas. El propranolol es considerado actualmente el tratamiento de elección con cifras de respuesta de hasta el 98%.

Esta revisión es la primera que se dirige específicamente a evaluar la seguridad del propranolol.

¿En qué consistió este estudio?: se trata de una revisión sistemática para investigar los efectos adversos, tanto las cifras de los mismos como los distintos tipos de esos eventos desfavorables, que resultaron de la administración de propranolol como tratamiento de hemangiomas cutáneos congénitos.

Los autores buscaron en dos bases de datos bibliográficas estudios, con cualquier tipo de diseño, que informasen de efectos secundarios del propranolol para este uso terapéutico. Como resultado de la búsqueda se identificaron 83 estudios relevantes. La información obtenida de los fabricantes del medicamento consistió en datos agrupados procedentes de tres ensayos clínicos no publicados. A ello se sumaba el acceso proporcionado a datos procedente de un programa de uso compasivo (CUP) para pacientes no elegibles para su inclusión en ensayos clínicos.

La suma en conjunto de todas estas fuentes reunió datos procedentes de 5862 niños.

Las dosis de propranolol usadas en los estudios estuvieron en el rango de 1 a 3 mg/kg/día. En promedio los niños recibieron el tratamiento durante un periodo de seis meses.

Los diseños de los estudios incluidos en la revisión fueron diversos (solo cuatro de las investigaciones encontradas en la

búsqueda bibliográfica fueron ensayos clínicos aleatorizados). No se evaluó ni la calidad de los estudios ni el potencial para sesgos. El resultado de todo ello es la reducción en el grado de confianza que se pueda tener en los hallazgos de la revisión. De todas formas, la revisión de datos observacionales proporciona una útil visión global sobre los resultados de seguridad del tratamiento.

¿Qué se encontró?:

- Una baja proporción de niños presentaron eventos adversos considerados como relacionados con la administración de propranolol, tanto en los estudios obtenidos de la revisión bibliográfica (15,3%) como en los datos procedentes del CUP (9,7%). Los estudios proporcionados por el fabricante informan de una mayor incidencia de efectos adversos (38,2%), aunque resultó también muy elevada la incidencia de efectos adversos inexplicados, relacionados con la administración del preparado en los niños que recibieron placebo (15,3%). Agrupados los datos de las tres fuentes de la revisión, a un 2,5% de los niños se les retiró el tratamiento como resultado de la aparición de efectos adversos.
- Los efectos adversos más frecuente fueron descenso de la frecuencia cardiaca (en un 4,4%) y descenso de la tensión arterial (3-4%). De forma más detallada, se encontraron cinco casos de bradicardia, siete de hipotensión, y dos con efectos adversos cardiovasculares de mayor gravedad (bloqueo auriculoventricular). Todos estos efectos adversos se resolvieron tras la interrupción del tratamiento.
- Se comunicaron casos de bronquitis (inflamación de las vías aéreas principales) en un 9,4% de los casos correspondientes a los ensayos clínicos del fabricante. También se comunicaron un 6,2% de casos de bronquiolitis (infección e inflamación de la vía aérea pulmonar de pequeño calibre), que fue, además, el efecto adverso comunicado más común de entre los correspondientes a los datos procedentes del CUP (2,3%).
- Se encontraron 33 casos de hipoglucemia, correspondientes a todos los datos agrupados de las tres fuentes de la revisión. En cuatro casos se recoge aparición de convulsión como resultado de la hipoglucemia.
- Otros frecuentes eventos adversos menores, correspondientes a todos los datos de las tres fuentes agrupados, incluyeron frialdad de manos y piernas, diarrea y trastornos del sueño. En el caso de los datos correspondientes únicamente a los ensayos clínicos aportados por el fabricante se informa de la aparición, en hasta una cuarta parte de los pacientes, de elevación de la temperatura, tos, cuadros catarrales y faringitis.
- Cinco niños murieron, del total de todos los de las tres fuentes de datos incluidas en la revisión, pero en ninguno

de los casos fueron muertes relacionadas con el tratamiento.

¿Qué dicen las actuales guías de práctica clínica sobre este tema?: no existe actualmente ninguna guía sobre este tema en el Reino Unido. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha publicado un sumario de la evidencia disponible para el uso en hemangiomas, aplicado en forma de crema, de otro β -bloqueante (timolol).

Los autores de ese sumario no hacen referencia a otras revisiones que afirman que el propranolol está considerado actualmente como el tratamiento de primera línea para aquellos hemangiomas que precisan de terapia sistémica. En esos estudios se citan tasa de respuesta terapéutica de hasta el 98%, comparado con tasas más bajas de otros tratamientos, como los corticoides.

Tanto el timolol como el propranolol están comercializados para el tratamiento de otros problemas médicos, pero no están específicamente autorizados para su uso en el tratamiento de hemangiomas en el Reino Unido. Un producto farmacéutico específico con propranolol, Hemangiol, tiene licencia, autorizada para su comercialización en toda Europa específicamente para el tratamiento de hemangiomas. Hemangiol no está disponible actualmente en el Reino Unido.

¿Cuáles son las implicaciones?: el uso del propranolol se encuentra ampliamente extendido para el tratamiento de hemangiomas y las evidencias disponibles indican que es un tratamiento efectivo. Esta revisión sugiere que propranolol es además un tratamiento seguro, en términos generales, para este uso terapéutico concreto. De todas formas, se hace necesaria la monitorización para efectos adversos durante la administración del tratamiento, a la vista de los casos infrecuentes de eventos adversos graves comunicados, correspondientes a problemas cardiovasculares, respiratorios o metabólicos.

La comparación directa entre tasas de efectos secundarios de los distintos estudios de la revisión resultó especialmente complicada, puesto que las investigaciones monitorizaban para efectos secundarios e informaban de los mismos de formas muy distintas.

Todos los efectos adversos observados eran ya conocidos como asociados al uso de propranolol, pero en este caso se ofrecen debidamente cuantificados. Esto podrá permitir tomas de decisiones mejor informadas por parte de los padres y pediatras. Se considera que son todavía necesarias nuevas evaluaciones de riesgo para situaciones individuales (por ejemplo, en casos de niños con asma). También se nos muestra, en vista de los resultados de la revisión, que es necesario proporcionar los medios que aseguren una monitorización apropiada para la detección de eventos adversos.

COMENTARIO DEL EXPERTO

Este artículo proporciona un resumen muy útil de los datos actuales relacionados con el uso de propranolol para el tratamiento de hemangiomas cutáneos infantiles (angiomas en fresa). El propranolol (administrado en promedio con dosis y duración del tratamiento de 2,1 mg/kg/día durante 7,7 meses), resultó ser por lo general una medicación bien tolerada. Solo en un pequeño número de casos se comunicaron efectos adversos de gravedad (bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, hipoglucemia).

Aunque la mayor parte de los efectos adversos detectados se encontraron en la primera semana de tratamiento, algunos de los casos aparecieron después de varias semanas del inicio de la administración. Todos estos hallazgos justifican que se considere necesario, en todos los casos en que se vaya a prescribir a niños propranolol para tratar hemangiomas cutáneos, tanto la realización de cribado pretratamiento para la evaluación de riesgos, como la monitorización durante todo el periodo posterior de administración del medicamento, en busca de efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

Artículo original revisado en el documento

Léaute-Labrèze C, Boccara O, Degrugillier-Chopin C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbé G, et al. Safety of oral propranolol for the treatment of infantile hemangioma: a systematic review. *Pediatrics*. 2016;138. pii: e20160353.

Financiación: para todas las fases de este estudio original se recibió financiación de Pierre Fabre Dermatologie.

Bibliografía adicional

- Birthmarks. En: NHS choices [en línea] [consultado el 02/03/2017]. Disponible en: <http://www.nhs.uk/conditions/birthmarks/Pages/Introduction.aspx>
- Haemangioma of infancy. En: British Association of Dermatologists [en línea] [consultado el 02/03/2017]. Disponible en: <https://goo.gl/y5Gjgc>
- Hemoangiol. En: European Medicines Agency [en línea] [consultado el 03/03/2017]. Disponible en: <https://goo.gl/iK7o22>
- Infantile haemangioma: topical timolol. ESUOM47. En: National Institute for Health and Care Excellence [en línea] [consultado el 02/03/2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/esuom47/chapter/Key-points-from-the-evidence>
- Propranolol hydrochloride. En: National Institute for Health and Care Excellence. [en línea]. Disponible en: <https://www.evidence.nhs.uk/formulary/bnfc/current/6-endocrine-system/62-thyroid-and-antithyroid-drugs/622-antithyroid-drugs/propranolol-hydrochloride>

- Propranolol. En: National Institute for Health and Care Excellence. [en línea]. Disponible en: <https://www.evidence.nhs.uk/formulary/bnfc/current/all-interactions/list-of-drug-interactions/beta-blockers/propranolol>
- Propranolol Rosemont 5 mg/5 ml Oral Solution. En: European Medicines Consortium [en línea] [consultado el 03/03/2017]. Disponible en: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16789>
- Treating birthmarks. L En: NHS choices [en línea] [consultado el 02/03/2017]. Disponible en: <http://www.nhs.uk/Conditions/Birthmarks/Pages/Treatment.aspx>

TIPO DE DOCUMENTO

NIHR Signals: sucintos sumarios actualizados, publicados por el NIHR Dissemination Centre (NHS/Reino Unido), sobre las investigaciones más importantes y más relevantes aparecidas cada semana.