

Tratamiento vía oral con propranolol del hemangioma capilar infantil orbito-palpebral

Treatment with oral propranolol for periocular and orbital infantile capillary hemangioma

E. Casas Gimeno¹, C. Hernández Martínez², J. Prat Bartomeu³

¹Adjunto de oculoplastia del Hospital Sant Joan de Déu. ²Máster de oftalmología pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu. ³Jefe de servicio de Oftalmología del Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Correspondencia:

Carmen Hernández Martínez

E-mail: carmenhm1985@gmail.com

Resumen

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores de órbita más frecuentes en esta franja de edad y pueden afectar profundamente la función visual del niño. En la actualidad, el tratamiento más usado es el propranolol vía oral. En el artículo se presentan las indicaciones y contraindicaciones del tratamiento ambulatorio, el protocolo de seguimiento, así como los resultados obtenidos en una serie clínica de 27 pacientes con HI que recibieron propranolol vía oral.

Resum

Els hemangiomes infantils (HI) són els tumors d'òrbita més freqüents de la infantesa i poden afectar greument la funció visual del nen. Actualment, el tractament més utilitzat és el propranolol via oral. Es presenten les indicacions i contraindicacions del tractament ambulatori, el protocol de seguiment i els resultats obtinguts a la sèrie de 27 pacients amb HI que reberen amb propranolol.

Abstract

Infantile hemangiomas (HI) are the most common orbital tumors in childhood and may cause them severe visual impairment. At present the most used treatment is oral propranolol. The indications and contraindications of treatment are discussed. Also the follow-up protocol and the results of the 27 patients series receiving propranolol are presented.

Introducción

El hemangioma infantil (HI) es el tumor de órbita más frecuente en la infancia, y está producido por la proliferación de células endoteliales de los vasos sanguíneos. Su incidencia oscila entre el 4 y el 10% en menores de un año¹, la localización más frecuente es la cabeza y el cuello². El HI es más frecuente en la raza caucásica y el sexo femenino (ratio mujer: hombre 2.4:1), se ha observado una mayor incidencia en niños prematuros y de bajo peso al nacer³⁻⁵. Estas lesiones no son detectables normalmente en el nacimiento, suelen aparecer alrededor de las 4-6 semanas de vida. El HI presenta 3 fases evolutivas: la primera es proliferativa con rápido crecimiento de la lesión. Se sigue por un periodo de estabilidad, y termina en una fase involutiva que puede prolongarse hasta los 10 años de edad, en la que el tumor regresa. La duración de cada una de ellas varía en función del tipo de HI⁶ (Figura 1).

Antes del tratamiento con propranolol se habían usado los corticoides intralesionales o sistémicos, también se realizó cirugía láser, interferon- α , vincristina, ciclofosfamida, metotrexate o cirugía escisional^{7,8}. El propranolol representó una nueva línea terapéutica con grandes ventajas frente a los tratamientos previos, especialmente en eficacia y efectos secundarios.

El propranolol actúa bloqueando los receptores β -adrenérgicos situados en diferentes órganos como corazón, vasos, bronquios, etc. Se desconoce con exactitud cuál es el mecanismo de acción en el caso de los hemangiomas, aunque se han supuesto tres posibles vías⁹: un efecto vasoconstrictor y apoptótico de las células endoteliales al bloquear los receptores β_2 y β_1 respectivamente; y un papel regulador de las vías implicadas en la angiogénesis con la reducción del factor de crecimiento endotelial (VEGF), factor crecimiento de fibroblastos (bFGF) y metaloproteinasas de matriz-9 (MMP-9)¹⁰.

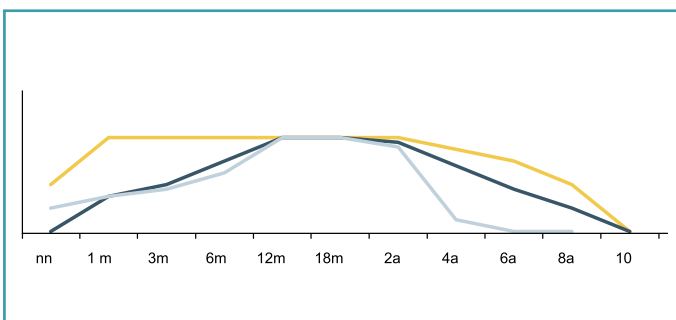


Figura 1. Curva natural de evolución de los HI.

Indicaciones y contraindicaciones de tratamiento

Pueden provocar graves problemas oculares como proptosis, queratopatía por exposición, atrofia del nervio óptico, ptosis palpebral, astigmatismo, estrabismo y ambliopía. Las indicaciones principales de tratamiento de los hemangiomas infantiles orbito-palpebrales son:

- Alteración del eje visual.
- Astigmatismo progresivo.
- Ulceración cutánea.
- Compresión en la órbita.
- Cualquiera que pueda provocar una cicatriz en un lugar visible.

Se establecen algunas contraindicaciones médicas (Tabla 1) por los graves efectos secundarios de los β -bloqueantes como hipotensión, bradicardia, broncoespasmo, hipoglucemia y alteraciones del sueño entre otros¹¹. Se desaconseja su uso en pacientes con inadecuado entorno social, dado la exigencia de controles periódicos.

Se precisa interconsulta con cardiología en:

- Pacientes con patología cardíaca conocida o alteración en la auscultación cardíaca.
- Pacientes con antecedentes familiares de arritmias, patología congénita cardíaca o madre con antecedentes de enfermedad del tejido conectivo.

Dosificación del propranolol y protocolo de seguimiento

Se recomienda iniciar el tratamiento con 1 mg/kg/día y aumentar la dosis de forma semanal 1 mg/kg/día hasta un máximo de 3 mg/kg/día, repartido en dos tomas.

Es preciso un ingreso semanal de 3 horas en cada aumento de dosis. Durante éste, se realizan controles de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial 1 hora antes de iniciar el tratamiento, y a la primera y segunda hora tras la toma de la medicación. En caso de clínica sugestiva de hipoglucemia también se monitoriza la glicemia. Se recomienda el ingreso hospitalario en los niños menores de 8 semanas.

Se consideran signos de alarma:

- Bradicardia < 90 latidos / min
- Hipotensión < 85 mmHg
- Hipoglicemia < 40 mg/dl

Experiencia en el Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Se realizó un estudio retrospectivo de 27 pacientes con HI. Se administró 1mg/kg/día de propranolol vía oral, con un aumento semanal de 1mg hasta un máximo de 3 mg. Se practicaron visitas de control (protocolo de seguimiento previamente descrito) en las primeras 3 semanas y a posteriori controles mensuales con estudio de la función visual y toma de fotografías hasta la resolución total o parcial del hemangioma.

El rango de edades antes de iniciar el tratamiento era entre 2 y 25 meses, siendo el grupo más prevalente el de 3 meses (n=11) seguido por 4 meses (n=5) (Figura 2). La localización más frecuente fue la palpebral (n=14) seguido de la órbito-palpebral (n=8), orbitaria (n=2) y periorbitaria (n=2) (Figura 3).

El tratamiento se inició antes de los 6 meses de vida en 18 pacientes y después de los 6 meses en los 8 pacientes restantes. La duración media del tratamiento fue de 7 meses (DE 3,6), siendo

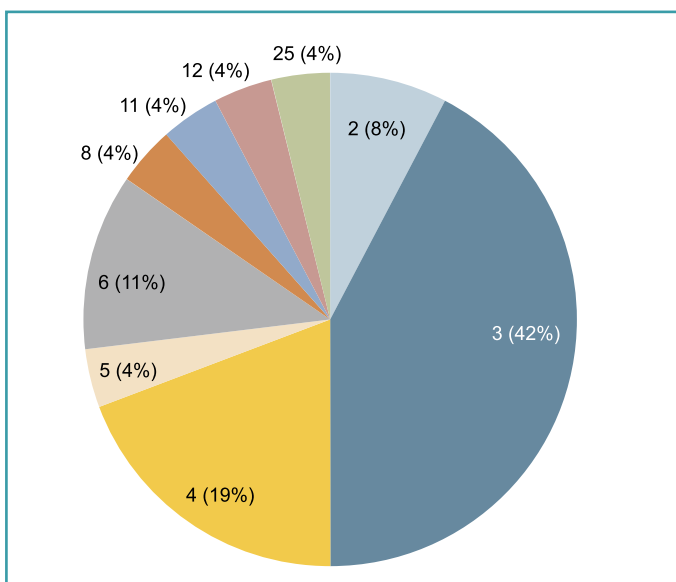


Figura 2. Edad en meses de los pacientes con HI tratados con propranolol vía oral.

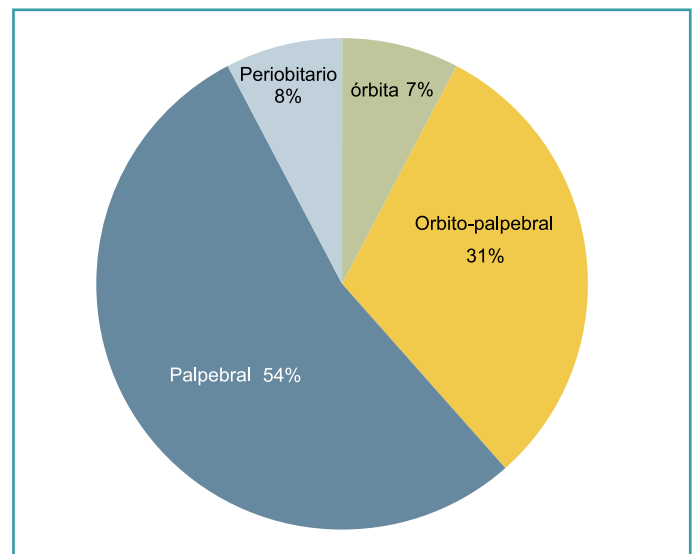


Figura 3. Localización de los HI.

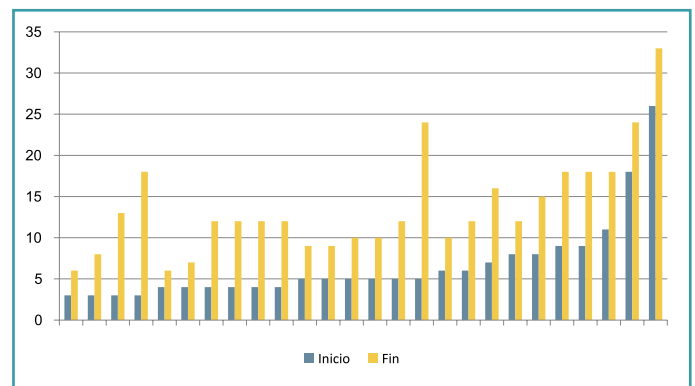


Figura 4. Diagrama que muestra la edad de inicio y final del tratamiento con propranolol. Se evidencia una tendencia a una mayor duración del tratamiento en aquellos que lo iniciaron más tarde.

de 6,8 meses (DE 4,3) en los que iniciaron el tratamiento con menos de 6 meses y de 7,25 meses (DE 1,7) en los pacientes que lo iniciaron por encima de los 6 meses (Figura 4).

El resultado medido por la ausencia o resolución del impacto funcional fue del 92,3% del total de pacientes. Si se analizan estos datos en función de la edad de inicio del tratamiento, se resolvió el 100% de los casos menores de 6 meses, y del 75% en los mayores de esta edad (Figuras 5a y 5b).

En 5 casos se suspendió el tratamiento de forma temporal por bronquitis con broncoespasmo, y de forma definitiva por hipoglicemia en 1 paciente.



Figuras 5a y 5b. Niña de 2 meses de edad con HI palpebral antes y tras 6 meses de tratamiento con propranolol vía oral.

Discusión

El propranolol vía oral ha demostrado ser un fármaco eficaz y seguro para el tratamiento de los HI. La tasa de éxito de este trabajo es similar al de otros autores como Schneider M¹² con un 99,5% o Chang L¹³ con un 98,4%.

La tasa de efectos secundarios fue el 22%, el más frecuente la bronquitis (18,5%). Estos datos son superponibles a los del ensayo clínico realizado por C. Léauté-Labrèze P *et al.*¹⁴. 18 de los 101 pacientes (17,8%) que recibieron 3mg/kg/día de propranolol presentaron bronquitis o broncoespasmo, y 1 paciente hipoglucemia.

En un reciente meta-análisis publicado por Suvakumar Chinnadurai¹⁵ se concluye que el propranolol es eficaz en la reducción del tamaño de los HI comparado con placebo y corticoides.

Conclusión

El propranolol es un tratamiento eficaz de los HI orbito-palpebrales. La respuesta es mejor en el grupo que iniciaron el tratamiento antes de los 6 meses de vida. Destaca su buena tolerancia con escasos y leves efectos secundarios. Sin embargo, los pacientes deben ser controlados durante las primeras semanas de tratamiento para minimizar dichos efectos secundarios.

Bibliografía

1. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:168-73.
2. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, *et al.* Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics.* 2006;118:882-7.
3. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol.* 2002;138:1567-76.
4. Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:663-9.
5. Chen XD, Ma G, Chen H, *et al.* Maternal and perinatal risk factors for infantile hemangioma: a case control study. *Pediatr Dermatol.* 2013; 30:457-61.
6. Bauland CG1, Lüning TH, Smit JM, *et al.* Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 127(4):1643-8.
7. Haik BG, Karcioğlu ZA, Gordon RA, *et al.* Capillary hemangioma (infantile periocular hemangioma). *Surv Ophthalmol.* 1994;38(5):339-426.
8. Haider K, Plager DA, Neely DE, *et al.* Outpatient treatment of periocular infantile hemangiomas with oral propranolol. *J AAPOS.* 2010;14(3): 251-6.
9. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol.* 2010; 163:269-74.
10. Wu S, Wang B, Chen L, *et al.* Clinical efficacy of propranolol in the treatment of hemangioma and changes in serum VEGF, bFGF and MMP-9. *Exp Ther Med.* 2015;10(3):1079-83.
11. Martin K1, Blei F, Chamlin SL, Chiu YE, *et al.* Propranolol treatment of infantile hemangiomas: anticipatory guidance for parents and caretakers. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(1):155-9.
12. Schneider M, Cremer HJ, Ruef P. A retrospective analysis of systemic propranolol for the treatment of complicated infantile haemangiomas. *Acta Paediatr.* 2014;103(9):977-83.
13. Chang L, Ye X, Qiu Y, *et al.* Is Propranolol Safe and Effective for Outpatient Use for Infantile Hemangioma? A Prospective Study of 679 Cases From One Center in China. *Ann Plast Surg.* 2015 Jun 20.
14. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, *et al.* A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med.* 2015;372(8):735-46.
15. Chinnadurai S, Fonnesbeck C, Snyder KM, *et al.* Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(2):1-10.