

Tiempo de respuesta terapéutica al propranolol sistémico en el manejo de hemangiomas subglóticos pediátricos: serie de casos y revisión de la literatura

Hiram Álvarez-Neri^{1*}, Jaime Penchyna-Grub², Gustavo Teyssier-Morales², Eduardo Morera-Serna³, Carlos De La Torre¹ y Perla Villamor¹

¹Departamento de Otorrinolaringología Pediátrica; ²Departamento de Cirugía de Tórax y Endoscopia Pediátrica. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México; ³Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

Resumen

Introducción: Los hemangiomas de la vía aérea son neoplasias congénitas de baja incidencia. Su presentación clínica consiste en una obstrucción de la vía aérea superior con disnea progresiva y estridor, ocasionando una obstrucción grave, aguda y grave de la vía aérea. Los hemangiomas infantiles tienen una incidencia al nacimiento del 2%, incrementándose al 9% a los 12 meses de vida. Casi el 60% de los hemangiomas infantiles afectan la región de la cabeza y el cuello. Sin embargo, la localización en la vía aérea superior no es tan frecuente y solo se informa en el 1.8% de los pacientes con hemangiomas cutáneos. El tratamiento tradicional de los hemangiomas laríngeos ha sido la administración de corticoides sistémicos por períodos largos, la cirugía endolaringea con láser de CO₂, la cirugía abierta, la traqueostomía y, recientemente, el propranolol oral. **Casos clínicos:** Se presentan cinco casos de hemangiomas subglóticos tratados con propranolol sistémico y la evaluación del tiempo de respuesta terapéutica, definido como el control satisfactorio de los síntomas obstructivos y aseguramiento de la vía aérea. En estos casos, el propranolol mostró ser una opción efectiva y segura para el tratamiento de hemangiomas laríngeos, con un tiempo de respuesta terapéutica de 48 a 72 horas. **Conclusiones:** El tratamiento con propranolol oral se ha convertido en los últimos años en la primera opción terapéutica debido a su alta eficacia y su buen perfil de seguridad.

Palabras clave: Laringe. Hemangioma. Farmacoterapia. Propranolol.

Therapeutic time of response of systemic propranolol in the management of pediatric subglottic hemangiomas: case series and review of the literature

Abstract

Background: Airway hemangiomas are congenital neoplasms of low incidence. Its clinical presentation consists of obstruction of the upper airway with progressive dyspnea and stridor and the life of the patient at risk. Infantile hemangiomas have an incidence at birth of 2%, increasing to 9% at 12 months of life. Almost 60% of childhood hemangiomas affect the head and neck region. However, localization in the upper airway is not as frequent and it is only reported in 1.8% of patients with

Correspondencia:

*Hiram Álvarez-Neri
E-mail: hiramhim@gmail.com
1665-1146/© 2018. Hospital Infantil de México Federico Gómez, impreso por Permanyer México SA de CV, todos los derechos reservados.

Fecha de recepción: 27-04-2018

Fecha de aceptación: 29-08-2018
DOI: 10.24875/BMHIM.18000043

Disponible en internet: 01-11-2018

Bol Med Hosp Infant Mex. 2018;75:377-382
www.bmhim.com

cutaneous hemangiomas. The traditional treatment of laryngeal hemangiomas has been the administration of systemic corticosteroids for long periods, endolaryngeal surgery with CO₂ laser, open surgery, tracheostomy or, recently, oral propranolol.

Case report: Five cases of subglottic hemangioma treated with systemic propranolol are presented. The therapeutic time of response with the satisfactory control of obstructive symptoms and assurance of the airway was evaluated. In these cases, propranolol was shown to be an effective and safe option for the treatment of laryngeal hemangiomas with a therapeutic response time of 48 to 72 hours. **Conclusions:** In recent years, the treatment with oral propranolol has become the first therapeutic option due to its high efficacy and safety profile.

Key words: Larynx. Hemangioma. Pharmacotherapy. Propranolol.

Introducción

Los hemangiomas son los tumores más comunes en la infancia, con una prevalencia estimada del 5-10%¹. Casi el 60% de los hemangiomas infantiles afectan la región de la cabeza y el cuello. Sin embargo, la localización en la vía aérea superior no es tan frecuente, y solo se informa en el 1.8% de los pacientes con hemangiomas cutáneos².

Independientemente de su baja incidencia, los hemangiomas subglóticos son una enfermedad grave debido a que el grado de obstrucción supera el 70% de la luz laríngea en dos tercios de los casos. El tratamiento inadecuado se asocia con una tasa de mortalidad cercana al 50%³.

Durante décadas, los esteroides sistémicos han sido la base del tratamiento de los hemangiomas cutáneos grandes, deformantes o complicados⁴⁻⁶. En el caso de los hemangiomas que afectan la vía aérea, el tratamiento quirúrgico había sido, tradicionalmente, la única opción de tratamiento. En la última década se ha reportado una excelente respuesta al propranolol sistémico en los casos de hemangiomas cutáneos, hepáticos, pulmonares y de vías respiratorias altas⁴⁻²².

Se presentan cinco casos de pacientes pediátricos con diagnóstico de hemangioma subglótico tratados con propranolol sistémico por vía oral. Se evaluó el tiempo de respuesta terapéutica con resolución completa de los síntomas obstrutivos y aseguramiento de la vía aérea. Adicionalmente, se realizó una revisión de la literatura.

Casos clínicos

Se presenta una serie de pacientes consecutivos con diagnóstico de hemangioma subglótico documentado endoscópicamente, con signos y síntomas de obstrucción respiratoria, atendidos en los servicios de otorrinolaringología y cirugía de tórax y endoscopia del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

El objetivo principal fue evaluar la respuesta clínica de estas lesiones al tratamiento con propranolol sistémico por vía oral como principal modalidad terapéutica. Se evaluó la rapidez de la respuesta terapéutica, documentando endoscópicamente los cambios anatómicos en las lesiones secundarias al tratamiento, así como los posibles fracasos y efectos adversos atribuibles directamente a la administración del propranolol.

A los pacientes se les administró propranolol sistémico por vía oral, de acuerdo con un protocolo básico que incluyó una valoración endocrinológica y cardiológica previa, así como el seguimiento con registros de presión arterial y frecuencia cardiaca seriadas, glucemia central y glucometrías seriadas para descartar hipoglucemias. Se inició la administración de propranolol a dosis de 0.5-1 mg/kg al día, con incrementos diarios de 0.5 mg hasta establecer una dosis de 2 mg/kg al día, la cual se mantuvo durante 6 a 12 meses de tratamiento.

Se registraron las variaciones clínicas y los efectos adversos diariamente. Se realizaron controles endoscópicos a las 2 semanas del inicio del tratamiento, y posteriormente cada 2-3 meses.

Cinco pacientes recibieron el tratamiento, cuatro de sexo femenino y uno de sexo masculino, con una media de edad de 6.5 meses y un rango de 2 a 18 meses (**Tabla 1**). A su ingreso, los pacientes se presentaron con estridor bifásico, dificultad respiratoria y desaturaciones.

El diagnóstico fue establecido por laringoscopia directa, documentada por endoscopia rígida. Todos los casos presentaron un porcentaje de obstrucción de la luz laríngea del 75-95%, debido a la presencia de un hemangioma subglótico. Solo uno de los pacientes tenía manejo previo con nebulizaciones con epinefrina racémica y corticoides orales por un periodo muy corto; el resto no habían recibido tratamiento previo.

Tres de los cinco pacientes mostraron una remisión de la sintomatología respiratoria en menos de 48 horas, un paciente en 72 horas y uno más en una semana (**Tabla 1**). Solo uno de los casos contaba con

Tabla 1. Aspectos clínicos de la serie de pacientes pediátricos con hemangioma subglótico tratados con propranolol sistémico

Caso	Lesión inicial	Edad al diagnóstico (meses)	Sexo	Terapia adyuvante	Dosis máxima propranolol (mg/kg/día)	Tiempo de respuesta inicial	Tiempo de cambios macroscópicos (reducción tamaño > 50%)	Tiempo desde el diagnóstico hasta última laringoscopia	Duración de la terapia (meses)	Estado final
1	Lateral izquierda, obstrucción del 95%	5	F	Prednisona (1 mg/kg/día por 3 semanas)	3	48 h	6 meses	6 meses	12	Asintomático
2	Bilateral, obstrucción del 90%	18	F	No	2	48 h	2 semanas	8 meses	12	Asintomático
3	Lateral izquierda, obstrucción del 75%	4	F	No	1.5	72 h	3 semanas	6 meses	11	Asintomático
4	Bilateral, obstrucción del 95%	2	F	No	2	48 h	3 semanas	6 meses	6	Asintomático
5	Bilateral, obstrucción del 75%	8	M	No	2.2	1 semana	4 semanas	12 meses	12	Asintomático

En ningún caso se presentaron complicaciones.
F: femenino; M: masculino.

intubación orotraqueal, y se logró la extubación satisfactoria después de 48 horas de manejo.

El tiempo observado desde el inicio de la terapia hasta la documentación macroscópica de una reducción mayor del 50% del tamaño de la lesión fue de una media de 8.4 semanas, con un rango de 2 semanas a 6 meses (Fig. 1). Tres de los pacientes tenían estigmas externos de hemangioma; uno de ellos solo en el labio inferior, uno en la región parótidea izquierda y otro en el mentón. Todas las lesiones externas disminuyeron rápidamente de intensidad, aunque persistieron por un tiempo variable y desaparecieron al cabo de 1 a 2 meses de tratamiento (Fig. 2).

No se observaron efectos adversos en ningún caso, durante ni después del tratamiento. A la fecha, todos los pacientes se encuentran asintomáticos.

Discusión

Los hemangiomas subglóticos son lesiones poco comunes, con menos de 1000 casos informados en la literatura médica⁸. Son tumores vasculares con una gran heterogeneidad histológica y una amplia gama de presentaciones clínicas, desde pequeñas lesiones superficiales únicas hasta profundas multisegmentarias^{1,2}. La morfología de la lesión es el factor pronóstico más relevante para determinar la respuesta al tratamiento². Los hemangiomas permanecen latentes durante las primeras 2 semanas del periodo perinatal, y luego entran en una fase de crecimiento rápido que puede extenderse hasta los 2 años de edad⁶. Esta fase proliferativa está mediada por dos factores proangiogénicos: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF)^{1,2,5,6}.

El tratamiento con propranolol para los hemangiomas laríngeos se propuso hace algunos años,^{4,5} y ha sido debatido debido al bajo número de casos y la falta de estudios con series grandes⁹. Dado que estas lesiones son raras, es difícil encontrar una gran serie de pacientes en una sola institución. Sin embargo, existe un consenso creciente entre los especialistas en vía aérea pediátrica sobre la seguridad y la eficacia del tratamiento con propranolol en pacientes con hemangioma subglótico y obstrucción respiratoria^{10,11,21-25}. Otros betabloqueadores, como el acebutolol, también se han utilizado^{5,10}. Aunque todavía no se conoce por completo el mecanismo de acción en los hemangiomas, la principal hipótesis propuesta es la inhibición tanto del VEGF como del bFGF, y la inducción de la vasoconstricción a través del factor inducible de

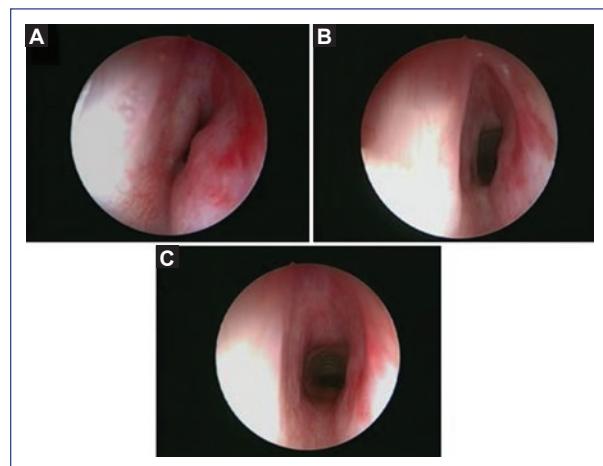


Figura 1. Efectos secuenciales del tratamiento con propranolol en el caso 2. **A:** lesión confinada al espacio subglótico, originada en ambas paredes laterales, que obstruye el 90% de la luz respiratoria. **B:** imagen endoscópica en el día 10 del tratamiento, con una reducción importante del volumen tumoral, que evidencia una resolución completa del componente izquierdo de la lesión. **C:** resolución completa a los 6 meses de tratamiento.

hipoxia 1, que conduce a la inhibición de la proliferación patológica de células endoteliales y la inducción de apoptosis celular temprana con reducción del tamaño tumoral^{1,4-6}. El tratamiento combinado con esteroides no ha mostrado ventajas sobre el tratamiento solo con betabloqueadores^{14,15}, y tampoco su uso previo al propranolol ha demostrado beneficio⁹. De hecho, en un reciente metaanálisis²², el uso concomitante de esteroides se asoció con una mayor tasa de fracaso ($p = 0.0487$). En todos los casos aquí reportados, el propranolol se utilizó como único tratamiento. Solo un paciente había recibido manejo con esteroides sistémicos, sin mejoría, en otra institución. Cabe notar que este caso fue precisamente el que presentó la respuesta terapéutica más tardía (Tabla 1).

Una cuestión crítica en el tratamiento del hemangioma subglótico con betabloqueadores es el lapso desde el inicio del tratamiento hasta la mejoría clínica. Se observó la resolución de la disnea y del estridor 48 horas después de comenzar el tratamiento en la mayoría de los pacientes, lo cual se ha reportado previamente en otras series de casos^{10,14,18,26,27}. La reducción objetiva del tamaño de la lesión puede tomar de 1 a 4 semanas¹⁰.

En la literatura pueden encontrarse informes de no respuesta al tratamiento con propranolol o



Figura 2. Registro de imágenes del seguimiento clínico y endoscópico de cada uno de los casos. Se muestra la laringoscopia diagnóstica al inicio del tratamiento y a los 10 días de tratamiento.

acebutolol^{9,10,20}. La tasa de complicaciones del tratamiento con propranolol oscila entre el 2.9 y el 6.5%^{9,11}. Las dosis diarias superiores a 2 mg/kg se asocian con hipoglucemia, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, reflujo gastroesofágico, fatiga y erupción cutánea¹¹. Los efectos secundarios suelen ser leves, pero pueden hacer que el tratamiento con propranolol no sea aconsejable^{9,11,16,17,19}.

La duración del tratamiento recomendada es de 6 a 12 meses⁷, abarcando toda la fase proliferativa. Se ha observado una tasa de recaída del 11.5%⁹.

Independientemente de la experiencia limitada sobre el tratamiento con propranolol para estas lesiones, hasta ahora los resultados reportados han sido muy satisfactorios, incluidos algunos casos de rescate. La evidencia actual respalda el uso de propranolol sistémico como primera línea de manejo en los hemangiomas subglóticos²¹.

El propranolol se está convirtiendo rápidamente en el estándar de tratamiento de los hemangiomas subglóticos. A pesar de la adopción generalizada, la rareza de esta condición ha limitado los estudios previos a

informes de casos y series pequeñas. No existen pautas basadas en la evidencia para la dosificación adecuada del propranolol²².

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

El presente trabajo no contó con financiación externa.

Bibliografía

1. Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA, Eivasi B. Propranolol therapy for infantile hemangiomas: review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:338-42.
2. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga B, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics and predicting complications and treatment. *Pediatrics.* 2006;118:882-7.
3. Santos S, Torrelo A, Tamariz Martel A, Domínguez MJ. Observaciones clínicas sobre el uso de propranolol en hemangiomas de la vía aérea infantil. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010;61:365-70.
4. Leauté-Labréze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358:2649-51.
5. Leauté-Labréze C, Taïeb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary hemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Venerol.* 2008;135:860-2.
6. Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazeereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics.* 2009;124:e423-31.
7. Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian EN. Role of propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:1168-72.
8. Mahadevan M, Cheng A, Barber C. Treatment of subglottic hemangiomas with propranolol: initial experience in 10 infants. *ANZ J Surg.* 2011;81:456-61.
9. Vlastarakos VP, Papacharalampous GX, Chrysostomou M, Tavoulari EF, Delidis A, Protopapas D, et al. Propranolol is an effective treatment for airway haemangiomas: a critical analysis and meta-analysis of published interventional studies. *Acta Otorhinolaryngol Italica.* 2012;32:213-21.
10. Blanchet C, Nicollas R, Bigorre M, Amedeo P, Mondain M. Management of infantile subglottic hemangioma: acebutolol or propranolol? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:959-61.
11. Peridis S, Pilgrim E, Athanasopoulos I, Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:455-60.
12. Theletsane T, Redfern A, Raynham O, Harris T, Prose NS, Khumalo NP. Life-threatening infantile haemangioma: a dramatic response to propranolol. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1465-6.
13. Mistry N, Tzifa K. Use of propranolol to treat multicentric hemangioma. *J Laryngol Otol.* 2010;124:1329-32.
14. Jephson CG, Manunza F, Syed S, Mills NA, Harper J, Hartley BEJ. Successful treatment of isolated subglottic haemangioma with propranolol alone. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:1821-3.
15. Mastro S, Hartnick C. Initial experience using propranolol as the sole treatment for infantile airway hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:323-5.
16. Javia LR, Zur KB, Jacobs IN. Evolving treatments in the management of laryngotracheal hemangiomas: will propranolol supplant steroids and surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:1450-4.
17. Buckmiller L, Dyamenahalli U, Richter GT. Propranolol for airway hemangiomas: case report of novel treatment. *Laryngoscope.* 2009;119:2051-4.
18. Truong MT, Perkins JA, Messner AH, Chang KW. Propranolol for the treatment of airway hemangiomas: a case series and treatment algorithm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:1043-8.
19. Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N, Cox A, Van Den Abbeele T, Carrabin L, et al. Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: a preliminary retrospective study of French experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:1254-7.
20. Canadas KT, Baum ED, Lee S, Ostrower ST. Case report: treatment failure using propranolol for local subglottic hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:956-8.
21. Li XY, Wang Y, Jin L, Chen JR. Role of oral propranolol in the treatment of infantile subglottic hemangioma. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016; 54:675-81.
22. Hardison S, Wan W, Dodson KM. The use of propranolol in the treatment of subglottic hemangiomas: a literature review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;90:175-80.
23. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 2011;128:e259-66.
24. Léauté-Labréze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posuiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med.* 2015;372:735-46.
25. Novoa M, Baselga E, Beltrán S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernández H, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(4):CD006545.
26. Hardison SA, Dodson KM, Rhodes JL. Subglottic hemangioma treated with propranolol. *Eplasty.* 2014;14:eic2.
27. Krstulovic C, Ibáñez-Alcañiz I, Alamar-Velázquez A, López-Andreu J, Evoli-Buselli M. Respuesta rápida de hemangiomas subglóticos a propranolol. *An Pediatr (Barc).* 2016;85:210-1.