

EFFECTIVIDAD DEL PROPRANOLOL EN EL TRATAMIENTO DE MALFORMACIONES VASCULARES CUTÁNEAS

*María Corona **Carmen Infante

RESUMEN

Se realizó un estudio cuasi-experimental de series temporales para evaluar la efectividad del propranolol en el tratamiento de malformaciones vasculares cutáneas en 48 pacientes que asistieron a la consulta del Servicio de Dermatología del Hospital Central Universitario Dr. Antonio María Pineda durante el período febrero-julio 2018. Los resultados muestran que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$; $p < 0,0001$) antes y después del primer mes de tratamiento con propranolol, las cuales se mantiene hasta los seis meses, con respecto al tamaño, color, consistencia y temperatura. Se espera que los resultados sirvan para proponer el uso de propranolol como una opción terapéutica no invasiva en el tratamiento de las malformaciones vasculares cutáneas.

Palabras clave: propranolol, malformaciones vasculares, clínica

EFFECTIVENESS OF PROPRANOLOL IN TREATMENT OF CUTANEOUS VASCULAR MALFORMATIONS

ABSTRACT

A quasi-experimental study of time series was carried out to evaluate the effectiveness of propranolol in the treatment of cutaneous vascular malformations in 48 patients attending the Dermatology Service of the Hospital Central Universitario Dr. Antonio Maria Pineda during the period February - July 2018. The results show that there are statistically significant differences ($p < 0.05$; $p < 0,0001$) before and after treatment with propranolol starting one month post-treatment which are kept until six months, related to size, color, consistency and temperature of lesions. We hope that these results will encourage the use of propranolol as a non-invasive therapeutic option in the treatment of cutaneous vascular malformations.

Keywords: propranolol, vascular malformations, clinical

*Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Decanato de Ciencias de la Salud, Barquisimeto, Venezuela.
correo electrónico: faby_corona86@hotmail.com.

**Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Decanato de Ciencias de la Salud, Barquisimeto, Venezuela.
correo electrónico: carmen_infante@ucla.edu.ve.

Recibido: 15/04/2019
Aceptado: 10/06/2019



Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones vasculares (MV) son lesiones benignas, no tumorales, presentes siempre desde el nacimiento, pero que a veces no son visibles hasta semanas o meses después; éstas se desarrollan en estadios embriológicos tempranos, no tienen un ciclo de crecimiento ni posterior regresión espontánea, sino que persisten y van creciendo lentamente a lo largo de la vida, a veces en relación con traumatismos, procesos infecciosos y cambios hormonales. Su presentación clínica puede ser difusa e infiltrante o localizada y limitada⁽¹⁾.

Diversos autores refieren que las MV son múltiples síndromes genéticos que tienen una variedad de patrones de herencia y probabilidades de recurrencia, según el síndrome específico presente, aumentando de tamaño durante toda la vida como consecuencia de una expansión vascular y del crecimiento fisiológico corporal. Se caracterizan por presentar canales vasculares displásicos, con proliferación celular normal^(2,3).

La incidencia de las malformaciones es de 1,5% y de éstas dos terceras partes son de predominio venoso, sin distinción entre sexo y raza. En su mayoría disminuyen antes de los 5 años, pero pueden persistir toda la vida, sobre todo las de la nuca. La mancha en Vino de Oporto es la MV más frecuente, con una incidencia del 0,1% a 0,3% de los recién nacidos y sin predilección por sexos. Se manifiesta inicialmente como una mácula de coloración rosada - rojiza, de bordes bien definidos, de tamaño variable, que va creciendo proporcionalmente al desarrollo corporal del niño^(3,4).

Los avances científicos y tecnológicos permiten contar con múltiples recursos para el diagnóstico y tratamiento de las anomalías vasculares, representadas por los tumores vasculares y las malformaciones vasculares. Es esencial para el médico distinguir entre ambos grupos para establecer un diagnóstico correcto y ofrecer un abordaje terapéutico adecuado al paciente⁽⁴⁾.

Debido a que las MV no tienen un carácter auto-resolutivo como la mayoría de los hemangiomas, se han realizado intervenciones terapéuticas variadas como cirugía, láser, infiltraciones con esteroides intralesionales y bleomicina, tratamientos tópicos, etc. La introducción de fármacos como el propranolol ha demostrado recientemente ser una terapéutica bastante efectiva, no invasiva y con mínimos efectos secundarios en el tratamiento de tumores vasculares tipo hemangiomas con un consenso ya establecido para su manejo, lo que motiva la necesidad de experimentar esta terapéutica en nuevas patologías como las MV.

El propranolol es un bloqueador β no selectivo disponible para el tratamiento de arritmias, hipertensión arterial, tetralogía de Fallot, entre otras. Tiene una biodisponibilidad oral cercana al 26%, se elimina por vía hepática y una vida media de 4-5 horas. No existen dosis establecidas sobre el uso de propranolol para el tratamiento en esta patología; sin embargo, se sugiere un rango de 0,5 a 3 mg/kg/día con una dosis media de 2 mg/kg/día, aumentando de manera gradual, a fin de minimizar el riesgo de efectos adversos que en la mayoría de los casos están asociados con las formulaciones líquidas de propranolol vía oral, que contienen diversas cantidades de manitol, propilenglicol, sorbitol, etanol y bencilo alcohol⁽⁵⁻⁷⁾.

Al respecto es importante señalar que son escasas las investigaciones publicadas tanto en el ámbito internacional como nacional que describan o evalúen la efectividad de un tratamiento como el propranolol específicamente en las malformaciones vasculares y no en otro tipo de tumoraciones vasculares. Es por esta razón que surgió la inquietud de realizar la presente investigación que tiene como finalidad evaluar la efectividad del propranolol en el tratamiento de malformaciones vasculares cutáneas en pacientes que asisten a la consulta del Servicio de Dermatología del Hospital Central Universitario Dr. Antonio María Pineda de la durante el período febrero-julio 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación, con diseño cuasi-experimental de series temporales (antes y después del tratamiento). Del total de pacientes que asistieron a la consulta del Servicio de Dermatología del Hospital Central Universitario Dr. Antonio María Pineda con diagnóstico de malformaciones vasculares cutáneas, 48 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión (pacientes con diagnóstico clínico y ecográfico de MV cutáneas de cualquier edad, ambos sexos, que firmaron el consentimiento informado o si son menores de edad los padres o representantes autorizaban su participación en la investigación). Los criterios de exclusión fueron pacientes con diagnósticos de cardiopatías, enfermedades broncopulmonares y malformaciones vasculares de origen capilar, con alteración de glicemia en ayunas y/o pacientes que hayan recibido tratamientos previos para la patología.

Los datos se procesaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 18 para Windows los cuales se describieron usando medidas de estadística descriptiva: porcentajes, promedios, desviación estándar.

RESULTADOS

Del total de pacientes estudiados con malformaciones vasculares cutáneas según el número de lesiones, se determinó que 89,6% presentaron una lesión, 6,3% y 4,1% dos y tres lesiones, respectivamente. De los pacientes con una lesión, 55,8% fueron de tipo mixtas, 27,9% venosas, 9,3% mixtas hemangiomas, 4,6% mixtas venosas y hemangiomas y 2,3% mixtas de alto flujo (AF). Los pacientes con dos lesiones eran de tipo mixta y los pacientes con tres lesiones eran de tipo mixta y mixta de bajo flujo (BF).

El tamaño de las lesiones fueron muy variables; para las lesiones mixtas de AF, venosas, mixta hemangiomas y mixtas, el tamaño osciló entre 2,6 a 3,5 cm y 3,6 a 4,5 cm; asimismo se determinó para las MV mixtas y venosas los tamaños fueron $\geq 6,6$ cm (figura 2). Se destaca que en un porcentaje importante de pacientes

con MV mixta BF, venosas, mixta hemangiomas y mixta, el tamaño se estableció entre 1,6 a 2,5 cm.

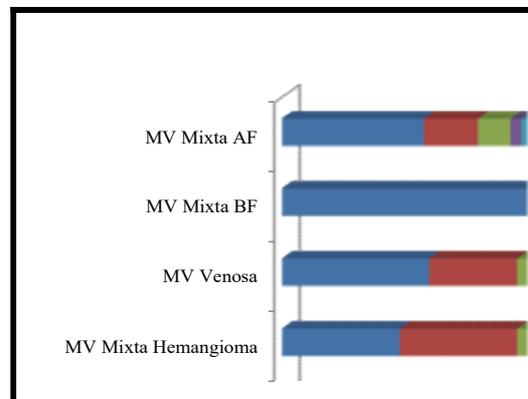


Figura 1. Distribución de los pacientes con malformaciones vasculares cutáneas según tamaño de la lesión al sexto mes del tratamiento con propranolol. Hospital Central Universitario Dr. Antonio María Pineda.

Al observar la evolución de las lesiones según su tamaño desde el inicio al sexto mes de tratamiento, se encontró que las MV mixtas de BF presentaron variaciones en el tamaño, desde el primer mes de tratamiento hasta el sexto mes se redujo de 1,6 - 2,5 cm a 0 - 1,5 cm, respectivamente. En las lesiones de AF y BF el tamaño disminuyó aproximadamente en un 48% con respecto al inicio.

Según el color de la lesión (figura 2), las MV mixtas de AF y BF fueron de color violáceo y eritematoso-azulado, respectivamente. En las demás lesiones, el color es variable reportándose una mayoría eritemato-violáceo y eritematosa. Se puede observar que al sexto mes, la MV mixta de AF desaparece, siendo sobresaliente el color eritematoso en las MV mixtas hemangiomas (75%) y MV mixtas (51,7%) evidenciando en esta última una variación en bajo porcentaje de paciente desde 3,4% a 20,7% variando el color desde eritematoso-violáceo, hipocrómico, eritematoso-azulado, hipocrómico hasta color piel (figura 3).

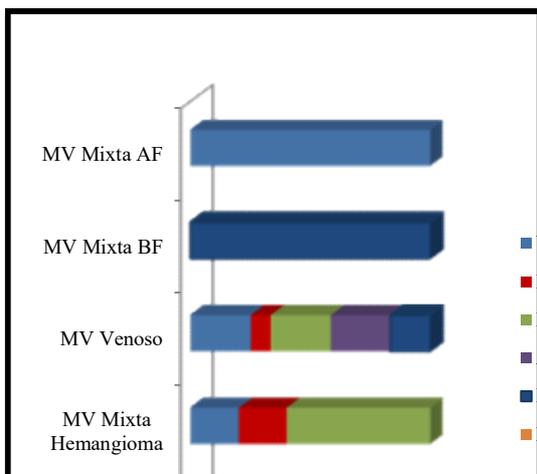


Figura 2. Distribución de los pacientes con malformaciones vasculares cutáneas según color de la lesión antes de la administración del tratamiento con propranolol. Hospital Central Universitario Dr. Antonio María Pineda.

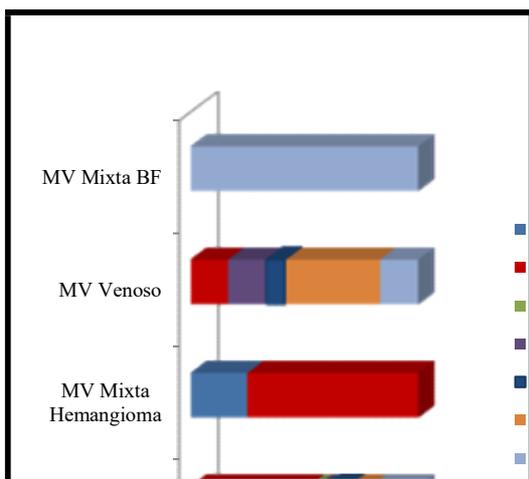


Figura 3. Distribución de los pacientes con malformaciones vasculares cutáneas según color de la lesión después al sexto mes del tratamiento con propranolol. Hospital Central Universitario Dr. Antonio María Pineda.

En su mayoría las malformaciones vasculares cutáneas al sexto mes son de consistencia blanda, desde MV mixta de AF hasta MV mixta, en correspondencia 100% a 51,7%, respectivamente, seguido de la consistencia gomoide en las MV mixtas, MV mixtas hemangiomas y MV venosas. Bajos porcentajes reportan la consistencia dura y renitente. Se observa que predomina la

consistencia blanda en más del 70% de los casos, sin embargo, se encuentra que el 100% las MV mixtas de BF se aplana, así como también, menores porcentajes de las MV venosas, mixtas y mixtas de AF.

En cada tipo de MV ya sea venosa, mixta hemangiomas o mixta, la temperatura varió entre hipertérmica e hipotérmica; asimismo se encontró un alto porcentaje de pacientes con lesiones normotérmicas (figura 4). Solo en la MV mixta se evidencia un bajo porcentaje de pacientes con lesiones hipertérmicas que variaron de 10,3% a 6,9% siendo la mayoría de pacientes con lesiones de temperatura normotérmica.

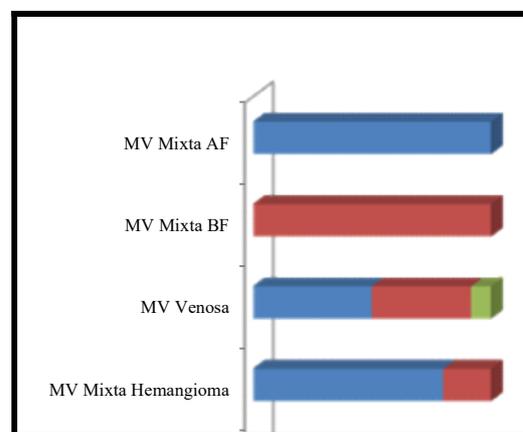


Figura 4. Distribución de los pacientes con malformaciones vasculares cutáneas según temperatura de la lesión al sexto mes de tratamiento con propranolol. Hospital Central Universitario Dr. Antonio María Pineda.

DISCUSIÓN

La clínica de las malformaciones es variable y va desde manchas asintomáticas con repercusión meramente estética hasta lesiones de alto flujo o localizaciones peculiares. A pesar de los avances en el diagnóstico clínico y radiológico, se producen errores frecuentes en su identificación correcta, lo que conlleva tratamientos inadecuados. La literatura refiere 40% de los pacientes presentan un diagnóstico incorrecto y 20% de ellos han recibido tratamientos inadecuados⁽⁸⁻¹⁰⁾. En la actualidad, distintos protocolos de tratamiento entre los que se incluye el

propranolol están en desarrollo y sus resultados son promisorios en la eficacia en malformaciones vasculares muy extensas y difusas, particularmente en neonatos. En muchos casos, la dosis de propranolol recibida en los pacientes ha variado, se refieren entre 1 a 2.5 mg/kg/día o 1 a 3 mg/kg/día, con un intervalo de dosis de cada 12 horas⁽¹¹⁾.

El tratamiento depende del tipo de malformación vascular, la mayoría de las veces, se utiliza una combinación de tratamientos para lograr un manejo efectivo de la lesión. Sin embargo actualmente uno de los fármacos que ha revolucionado el manejo terapéutico de estas lesiones es el propranolol cuya efectividad está comprobada durante sus distintas fases evolutivas siendo mayor en la fase proliferativa⁽¹²⁾.

En el presente estudio se evaluó la efectividad del propranolol en el tratamiento de malformaciones vasculares incluyendo las características clínicas relacionadas con el tamaño, color, consistencia y temperatura de la lesión antes y después de la administración del tratamiento con propranolol. Se determinó antes del tratamiento que el tamaño de la lesión fue muy variable de acuerdo al tipo de lesión, las mediciones oscilaron entre 2,6 a 3,5 cm y 3,6 a 4,5 cm, para las MV mixtas de AF, MV venosas, MV mixtas hemangiomasas y MV mixtas; igual o mayor a 6,6 cm en MV mixtas y MV venosas.

Después de seis meses al evaluar el tratamiento se observaron cambios en el tamaño de la lesión desde el primer mes hasta el cuarto mes (3,6 cm - 4,5 cm); se resalta la MV venosa, la cual antes del tratamiento tuvo un tamaño mayor o igual a 6,6 cm. En otras lesiones (MV mixtas de AF, MV mixtas de BF) hasta el sexto mes el tamaño se redujo (1,6 cm - 2,5 cm a 0-1,5 cm). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) y altamente significativas ($p < 0,0001$) antes y después del segundo mes de la administración del tratamiento con propranolol, lo que significó que existe asociación con el tiempo de administración del propranolol y la disminución del tamaño de la lesión vascular cutánea. Autores han reconocido en este medio

que el propranolol es un fármaco efectivo y rápido en la reducción del tamaño, independientemente de la edad de inicio del tratamiento y de la localización de la lesión. Es importante resaltar que el uso del propranolol en este tipo de lesión ha sido favorable, observándose reducción de la lesión en el primer trimestre de tratamiento, lo que explica el efecto terapéutico de los bloqueantes β adrenérgicos no selectivos los cuales provocan vasoconstricción periférica⁽⁹⁾.

El color de las lesiones antes del tratamiento de las MV mixtas, MV mixtas de AF y MV mixtas de BF fueron violáceo, eritematoso-azulado, eritematoso - violáceo y eritematoso; al compararlos con los resultados después de la administración del tratamiento, se evidenció una mejoría progresiva y cambios significativos después del primer trimestre donde el color de las lesiones MV venosas, MV mixtas hemangiomasas y MV mixtas fue entre eritematoso y eritematoso-violáceo; en las MV mixtas de AF y BF la evolución del color varió a color piel, eritematoso y violáceo a hipocrómico; siendo dominante el color eritematoso en la MV mixta hemangiomasas.

Antes de la administración del tratamiento el mayor porcentaje de pacientes tenía lesiones de consistencia blanda y un bajo porcentaje de consistencia gomosoide, dura y renitente. Posterior a la administración del tratamiento con propranolol por seis meses, se demostró que en la mayoría de los pacientes la consistencia fue entre blanda, renitente y plana en las lesiones de tipo MV mixta de AF y MV mixta, para MV venosa y mixta hemangiomasas blanda y plana y sólo para MV mixta de BF, 100% plana.

Los primeros efectos clínicos del propranolol fueron el aclaramiento de la lesión y reducción del volumen del tumor observado en las primeras 4 semanas de tratamiento; este resultado es visible inmediatamente después de iniciado el tratamiento en el cambio de la coloración, de rubicundez a palidez central en islotes y reblandecimiento de la lesión desde la primera semana de tratamiento⁽⁹⁾.

Al comparar esta relación se puede recalcar que hubo cambios importantes mediante la asociación correlacional en cada característica estudiada con relación al color y consistencia de la lesión, lo cual permitió demostrar que existe una asociación correlacional con el tiempo de administración del tratamiento y la temperatura de la lesión vascular cutánea.

Entre otra de las características evaluadas se evaluó la temperatura presente en las lesiones antes de la administración del tratamiento, de ahí que se detectó entre normotérmica, hipertérmica e hipotérmica en cada tipo de MV venosa, MV mixta hemangiomas o MV mixta. Después del tratamiento, se mostraron cambios importantes los dos últimos meses, concluyendo que la temperatura en todas las lesiones fue normotérmica.

En el presente estudio se demostró la efectividad del tratamiento propranolol en la evolución clínica de las malformaciones vasculares cutáneas después del primer mes hasta el sexto mes. En esta relación se comprobó que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) y altamente significativas ($p < 0,0001$), lo que significó que existe asociación entre el tiempo de administración del propranolol y la evolución de la lesión con respecto al tamaño, color, consistencia y temperatura. Sin embargo, queda sobrentendido que es necesario realizar otros estudios para valorar los efectos del tratamiento a largo plazo ya que el propranolol oral según la literatura es el único β -bloqueante comercializado y aprobado para uso pediátrico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arvizu F, Ramírez E, Valencia A, Toledo M, Mena C, Trujillo B. (2011). Tratamiento de lesiones vasculares benignas en población infantil. *DermatologíaCMQ* 2011; 9(3):228-233.
2. Rondón L, Roberto J, Piquero J, Pérez R, Roberto C, Rondón N. (2011). Capítulo 102: Malformaciones Vasculares. *PIEL-Latinoamericana*.
3. Sierre S, Teplisky D, Lipsich J. Malformaciones vasculares: actualización en diagnóstico por imágenes y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114(2):167-176.
4. San Pablo A, Calderón-Castrat X. Anomalías vasculares. *Pediatr Integral* 2016; (3): 159-168.
5. Zaldívar-Reyna O, Parra-Soto I, Guerrero-Ruiz L, Gil-Hernández G. Tratamiento con propranolol en hemangioma facial de alto flujo. *Rev Hosp Jua Mex* 2014; 81(2): 118-122.
6. Orozco-Cervantes C, Díaz-Aguilar C. Tratamiento con propranolol en hemorragia facial de alto flujo. *Rev Hosp Jua Mex* 2014; 81(2): 118-122.
7. Castañeda S, De La Cruz H, García I, Pérez M, Sánchez J. Uso de propranolol en el tratamiento clínico de hemangiomas infantiles. Revisión sistemática. *OFIL* 2016; 26(4):322-329.
8. Redondo P. (2007). Clasificación de las anomalías vasculares (tumores y malformaciones). Características clínicas e historia natural. Área de Hemangiomas y Malformaciones Vasculares. Departamento de Dermatología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona. Vol. 27, Suplemento 1.
9. Gonzales M, Ramos L. Yáñez J. Uso sistémico de propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles. *Revista Mexicana de Oftalmología* 2011; 85 (4): 205-2014
10. Chen T, Eichenfield L, Firedlander S. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics* 2013; 131:99-108.
11. Trenor C. Sirolimus for refractory vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57(6):904-5.

12. Darrow D, Greene A, Mancini A, Nopper A. Section on Dermatology, Section on Otolaryngology–Head and Neck Surgery, and Section on Plastic Surgery. Diagnosis and management of infantile hemangioma. *Pediatrics* 2015; 136: 1060.