

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

Propranolol oral en el hemangioma infantil, ¿cuanto antes mejor?

Albi Rodríguez MS¹, Esparza Olcina MJ²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

²Pediatra de Atención Primaria. Madrid. España.

Correspondencia: M^a Salomé Albi Rodríguez: msalbir@gmail.com

Palabras clave en español: hemangioma; niño; propranolol; resultado del tratamiento.

Palabras clave en inglés: hemangioma; child; propranolol; treatment outcome.

Fecha de recepción: 17 de septiembre de 2023 • **Fecha de aceptación:** 22 de septiembre de 2023

Fecha de publicación del artículo: 27 de septiembre de 2023

Evid Pediatr. 2023;19:31.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Albi Rodríguez MS, Esparza Olcina MJ. Propranolol oral en el hemangioma infantil, ¿cuanto antes mejor? Evid Pediatr. 2023;19:31.

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=2023;19:31>.

©2005-23 • ISSN: 1885-7388

Propranolol oral en el hemangioma infantil, ¿cuanto antes mejor?

Albi Rodríguez MS¹, Esparza Olcina MJ²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

²Pediatra de Atención Primaria. Madrid. España.

Correspondencia: M^a Salomé Albi Rodríguez: msalbir@gmail.com

Artículo original: Léauté-Labrèze C, Frieden I, Delarue A. Early initiation of treatment with oral propranolol for infantile hemangioma improves success rate. *Pediatr Dermatol.* 2023;40:261-64.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en niños con hemangioma infantil, el inicio del propranolol oral antes de las 10 semanas de edad se asoció a mayor tasa de éxito. Se debe hacer una derivación precoz para un inicio de tratamiento temprano.

Comentario de los revisores: el análisis de los datos sugiere una mejora en la tasa de éxito del propranolol oral si se inicia antes de las 10 semanas, medida implementable; sin embargo, antes de establecer puntos de corte, es preciso comprobar la validez externa de la regla.

Palabras clave: hemangioma; niño; propranolol; resultado del tratamiento.

Oral propranolol in infantile hemangioma, the sooner the better?

Authors' conclusions: initiation of treatment with oral propranolol before 10 weeks of age was associated with a better success. Early referral should be made so they can be treated as soon as possible.

Reviewers' commentary: data analysis suggests an improvement in the success rate of propranolol if initiated before 10 weeks; an implementable measure; nonetheless, it is necessary to check the rule's external validity.

Key words: hemangioma; child; propranolol; treatment outcome.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar qué factores mejoran la tasa de éxito del propranolol oral (PO) en el tratamiento del hemangioma infantil (HI).

Diseño: análisis retrospectivo de los datos de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase 2-3 sobre utilidad del propranolol oral en el HI¹. Uso de modelos aditivos y lineales generalizados junto con una técnica de minería de datos (algoritmo de descubrimiento de reglas de asociación para evaluar la probabilidad de éxito del tratamiento).

Emplazamiento: 56 centros hospitalarios de 16 países, reclutados entre febrero de 2010 y noviembre de 2011.

Población de estudio: niños menores de 6 meses con HI proliferativo (con lesiones mayores de 1,5 cm de diámetro) subsidiarios de tratamiento sistémico, excluyendo casos de ulceración grave, limitación funcional o de riesgo vital. Selección de los pacientes incluidos en la rama de 6 meses de tratamiento en el ECA (por presentar el grupo placebo y el de 3 meses de tratamiento bajas tasas de éxito): 101 a dosis de 3 mg/kg/día y 102 a 1 mg/kg/día. Análisis preliminar de 793 variables y selección definitiva final de 30: específicas del paciente (edad, raza, sexo, peso al nacimiento...); del hemangioma (localización, coloración, profundidad, evolución tras tratamiento...) y tratamiento (dosis, momento de inicio, efecto sobre la frecuencia cardíaca...).

Medición del resultado: se consideró éxito del tratamiento la resolución completa o casi completa del hemangioma

(determinada tras evaluación fotográfica centralizada, independiente y cegada). Se evaluaron las variables a través de gráficos de modelos aditivos generalizados y análisis univariante de modelos lineales generalizados (para poder valorar todo tipo de distribuciones e identificar relaciones no lineales entre variables). Se utilizó posteriormente un algoritmo de descubrimiento de patrones o reglas de asociación (HyperCube) para identificar las combinaciones con mayor tasa de éxito y un algoritmo final (Q-Finder) para la confirmación última de las reglas con relevancia clínica. Se consideró una regla con una única variable significativa en caso de $p < 5 \times 10^{-4}$ y casi significativa $p < 5 \times 10^{-3}$.

Resultados principales: encontraron relación directa entre la tasa de éxito y la aparición tardía del hemangioma, mayor edad del paciente e inicio de tratamiento a edad temprana. En la muestra evaluada iniciaron tratamiento antes de las 10 semanas 41 niños. A través del algoritmo final se detectó que en los niños que iniciaron PO a 3 mg/kg/día antes de las 10 semanas de edad la tasa de éxito fue del 86% ($p = 3,7 \times 10^{-3}$), con un riesgo relativo (RR) de 1,6 respecto a los que lo iniciaron tras las 10 semanas de edad. El grupo de niños que iniciaron PO a dosis menor, 1 mg/kg/día, antes de las 10 semanas de edad tuvieron tasa de éxito menor de 53% ($p = 4,6 \times 10^{-1}$) y un RR de 1,1.

Conclusión: el inicio de propranolol oral (a dosis de 3 mg/kg/día) antes de las 10 semanas de edad se asoció a una mayor tasa de éxito. En niños con HI subsidiarios de tratamiento, la valoración en centros especializados para iniciar tratamiento debe ser precoz.

Conflicto de intereses: el primer autor ha recibido contratos como consultor y ponente de Pierre Fabre y es copropietario de una patente con beneficio económico. El último autor es empleado de Pierre Fabre. Pierre Fabre es un grupo farmacéutico que comercializa propranolol oral con indicación de tratamiento del HI.

Fuente de financiación: se facilitó asistencia editorial por parte de una compañía financiada por Pierre Fabre.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la eficacia del propranolol en la resolución de los hemangiomas infantiles ha quedado demostrada¹⁻³, no obstante, no estaba bien definida la edad óptima de inicio del tratamiento para obtener los mejores resultados. El máximo crecimiento de la lesión se da entre el mes y los dos meses, alcanzando el mayor tamaño a los tres meses⁴, pero con frecuencia no se inicia el tratamiento hasta los cinco meses tras una estrategia inicial de observar y esperar evolución.

Validez o rigor científico: la regla responde a una pregunta y establece una población de estudio bien definida. El ECA

original tiene bajo riesgo de sesgos en general. La aleatorización del ECA se realizó en bloques por edad (35-90 vs. 91-150 días) y localización (facial o no), pero el análisis del presente trabajo pone el dintel en las 10 semanas (70 días), sin que en la publicación se disponga de información diferenciada. En cuanto a la regla de predicción, se describen de forma adecuada el escenario de aplicación y las variables elegidas, aunque no se ofrece información sobre el tratamiento de las variables que se utilizan en el modelo, las combinaciones de variables descartadas y el proceso por el que se seleccionan las 10 semanas como punto de corte. Con la información ofrecida por los autores, se entiende que se utiliza un algoritmo de descubrimiento de reglas de asociación y otro similar para confirmar las reglas clínicamente importantes, aunque no se especifica si hubo conjunto de muestras de entrenamiento, validación o prueba externa diferenciadas. Existe un sesgo de selección, en el ensayo inicial se excluyen los pacientes más graves y para el desarrollo de la regla se excluyen el grupo placebo y de los grupos de tratamiento, aquellos tratados solo 3 meses, y no se explican las medidas para controlar el sobreajuste del modelo (salvo limitar las iteraciones del algoritmo a un máximo de 5 dimensiones y elegir unos umbrales de significación más bajos). Todo ello, junto con la falta de validación externa, compromete la aplicabilidad de la regla.

Importancia clínica: los niños tratados antes de las 10 semanas de edad tuvieron una tasa de éxito del 86%, mayor que la encontrada en el grupo completo del ECA original con el mismo patrón de tratamiento, del 60%, con un RR frente a los que lo iniciaron más tardíamente, del 1,6. Aunque la medida de efecto, resolución completa del HI, es importante, le resta valor la selección de pacientes con menor riesgo de complicaciones y la falta de comparación con grupo placebo (no considera la tendencia a mejoría en la evolución natural de la enfermedad). La mejora de la tasa de éxito iniciando el tratamiento precozmente es importante.

Las comparaciones con otros estudios son difíciles de establecer por diferencias tanto en la población de estudio como en las pautas de tratamiento. En un estudio observacional prospectivo⁵ encuentran una respuesta excelente (más del 70% de reducción) en el 50% de niños; buena (reducción del 30 al 70%) en el 30% y peor (menor del 30%) en el 20%. Con mala respuesta en el 7% de los que inician el tratamiento entre los 0 y 2 meses de edad frente a 45% en aquellos que lo iniciaron entre los 18 y los 72 meses.

Aplicabilidad en la práctica clínica: el análisis de los datos sugiere una mejora en la tasa de éxito del PO cuando se inicia de forma precoz, medida plausible si se establecen circuitos eficaces de derivación temprana. Aunque debido a los sesgos de selección y la falta de información sobre la metodología estadística, hay dudas sobre la validez externa de la regla y el punto de corte de edad sugeridos.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud I, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372:735-46.
2. Albi Rodríguez MA, Ruiz-Canela Cáceres J. ¿El uso del propranolol acelera la resolución de los hemangiomas infantiles? *Evid Pediatr*. 2015;11:38.
3. 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. En: NIHR Dissemination Centre [en línea] [consultado el 25/09/2023]. Disponible en <https://discover.dc.nihr.ac.uk/portal/article/4000547/propranolol-generally-safe-in-treating-childhood-haemangioma-birthmarks>
4. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics*. 2012;130:e314-20.
5. Phillips RJ, Penington AJ, Bekhor PS, Crock CM. Use of propranolol for treatment of infantile haemangiomas in an outpatient setting. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:902-6.