

## CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

### Uso de nadolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles previamente tratados con propranolol



#### Nadolol for Infantile Hemangiomas Previously Treated with Propranolol

Sr. Director,

Los betabloqueantes (BB) se han convertido en el tratamiento de elección para los hemangiomas infantiles (HI)<sup>1</sup>. El propranolol es, de entre los fármacos de esta clase, el que se ha posicionado en primera línea, al demostrar su eficacia y seguridad<sup>2</sup>, siendo el único aprobado para esta indicación<sup>3</sup>. La existencia de pacientes con escasa respuesta terapéutica o que presentan efectos adversos durante su uso han llevado a recurrir a otros betabloqueantes como alternativa<sup>4</sup>.

Revisamos los pacientes con HI tratados con nadolol oral en el Servicio de Dermatología del Hospital Costa del Sol desde el año 2010 hasta el año 2022. El nadolol era administrado en una formulación tipo solución oral preparado por el Servicio de Farmacia de este centro a una concentración de 10 mg/ml. La dosis inicial era de 1 mg/kg/día, repartido

en 2 dosis cada 12 h, aumentándose 1 mg/kg/día/cada 10 días (siendo la dosis máxima a utilizar de 3 mg/kg/día) en función de la respuesta al fármaco y su tolerabilidad.

La respuesta al tratamiento se midió mediante una escala visual analógica validada<sup>5</sup>. La escala valora el grosor y el tamaño medidos en milímetros (una reducción de 5 mm equivale a un 10% de la escala) y la coloración de la piel. Se considera una buena respuesta la involución total o la reducción de más del 80%, una respuesta parcial la reducción del 50-80% y una respuesta incompleta la reducción de menos del 50%.

Un total de 7 pacientes recibieron nadolol, de los cuales 6 eran mujeres. Las características demográficas y de los hemangiomas se describen en la [tabla 1](#). En todos los casos el nadolol fue prescrito tras el empleo previo del propranolol.

La edad mediana de inicio de propranolol fue de 4 meses (rango intercuartílico [RIC]: 2,5-5,5), alcanzándose la dosis máxima de 3 mg/kg/día en todos los pacientes, y una duración mediana del tratamiento de 15 meses (RIC: 10-24). El motivo para suspender el propranolol fue la falta de respuesta en 3 pacientes y el recrecimiento de la lesión tras suspender el fármaco en múltiples ocasiones, en los otros 4. En ninguno de nuestros pacientes el propranolol fue suspendido por la presencia de eventos adversos (alteraciones del sueño o hipoglucemia). La edad media de inicio de nadolol

**Tabla 1** Características demográficas de los pacientes y cronología del tratamiento

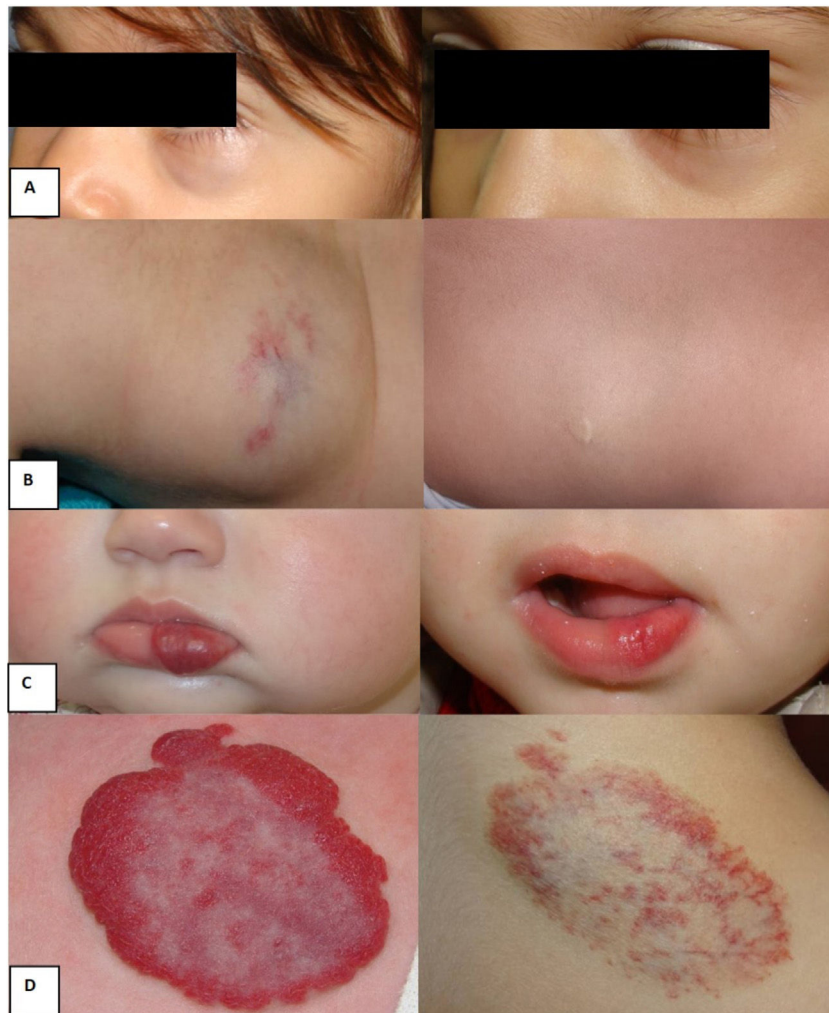
Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Varón	Mujer	Mujer	Mujer
Incidencias embarazo	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Recién nacido postérmino	Recién nacido pretérmino	Ninguno
Localización	Labio inferior	Punta nasal	Párpado inferior izquierdo	Párpado superior izquierdo	Dorsal	Escapular	Labio inferior
Tamaño (mm)	10	10	30	7	80	50	15
Tipo	Focal mixto	Focal superficial	Focal profundo	Focal mixto	Focal profundo	Focal mixto	Focal superficial
Edad de inicio propranolol (meses)	5,5	4	1,5	6	4	2,5	3
Duración propranolol 3 mg/kg/día (meses)	15	21	24	10	27	14	8

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.05.025>

0001-7310/© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1 (continuación)

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Motivo suspensión propranolol	Falta respuesta	Falta respuesta	Falta respuesta	Recrecimiento suspender	Recrecimiento suspender	Recrecimiento suspender	Recrecimiento suspender
Tiempo hasta recrecimiento (meses)				2	4	14	1
Número de intentos				2	2	1	1
Duración nadolol 2,5 mg/kg/día (meses)	7	5	19	7	8	15	16
Respuesta nadolol	Incompleta	Incompleta	Buena respuesta	Buena respuesta	Buena respuesta	Parcial	Buena respuesta



**Figura 1** Ejemplos de respuesta al tratamiento con nadolol: A) Hemangioma focal profundo en el párpado inferior izquierdo, edad inicio nadolol: 24 meses, edad fin nadolol: 43 meses. Buena respuesta. B) Hemangioma dorsal focal profundo, edad inicio nadolol: 40 meses, edad fin nadolol: 48 meses. Buena respuesta. C) Hemangioma focal superficial labio inferior, edad inicio nadolol: 11 meses, edad fin nadolol: 27 meses. Buena respuesta. D) Hemangioma escapular focal mixto, edad inicio nadolol: 30 meses, edad fin nadolol: 45 meses. Respuesta parcial.

fue de 21 meses (RIC: 16-36) con una dosis de 2,5 mg/kg/día (RIC: 2-3) y una duración media de 8 meses (RIC: 7-16). Respecto a la efectividad; 4 pacientes tuvieron una buena respuesta, en un paciente la respuesta se consideró parcial (fig. 1) y en otros 2 pacientes la respuesta fue incompleta. La tasa de respuesta se situó en 5 de 7 pacientes. Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento con nadolol por efectos adversos de la medicación. En la tabla 1 se muestra la cronología de los tratamientos, su duración y la respuesta.

En nuestra serie de 7 casos, el motivo principal para cambiar el propranolol por nadolol fue el recrecimiento del hemangioma tras la suspensión del mismo después de varios intentos, un fenómeno bien acreditado en la literatura<sup>6</sup>. Se produce aproximadamente en el 25% de los casos. Los factores de riesgo son el sexo femenino, la localización en cabeza y cuello, el carácter segmentario, aquellos con componente profundo y una duración de tratamiento con BB inferior a 9 meses<sup>4</sup>. La falta de respuesta inicial al propranolol fue de 3 pacientes, una proporción similar a la reportada. Se desconoce la causa de esta ineficacia, pero se aconseja prolongar el tratamiento más de 6 meses para incrementar la tasa de éxito<sup>6</sup>. En nuestra serie la duración media superó con creces esa recomendación (hasta llegar a los 15 meses). En ningún caso la razón del cambio a nadolol fue la existencia de efectos adversos con el propranolol.

El nadolol es un fármaco BB hidrosoluble, con una vida media de 12-24h. Estas propiedades farmacocinéticas le confieren ciertas ventajas teóricas sobre el propranolol a la hora de su administración a pacientes de corta edad. Al no atravesar la barrera hematoencefálica tiene menos efectos adversos sobre el sistema nervioso central, provocando menos alteraciones del sueño respecto al propranolol. Sin embargo, al igual que el propranolol, es un BB no cardioselectivo, por lo que puede producir los mismos efectos adversos debido a su actividad beta 2 y beta 3 adrenérgica como son las hipoglucemias y el broncoespasmo<sup>7</sup>. El hecho de que su principal vía de eliminación sea a través del tracto gastrointestinal (hasta un 70%) obliga a controlar el ritmo deposicional de los lactantes, especialmente tras el caso reportado en la literatura de la muerte de un paciente por intoxicación por nadolol que sufría de estreñimiento<sup>8</sup>. Por otro lado, su vida media es el doble que la del propranolol, por lo que se relaciona con unos niveles más estables del fármaco en la sangre<sup>9</sup>. Esta es la principal hipótesis por la cual nos planteamos que tenga un inicio de acción más rápido y que sea más efectivo que el propranolol. Recientemente, se ha publicado un estudio doble ciego prospectivo de no inferioridad que compara la eficacia y la seguridad del nadolol frente al propranolol<sup>10</sup>. El nadolol se demuestra un 59% más rápido que el propranolol en alcanzar el 75% de la disminución de tamaño y un 105% más rápido en alcanzar la desaparición del hemangioma, todo ello sin un aumento de los efectos adversos.

Como conclusiones, podemos decir que el nadolol ha demostrado ser un fármaco efectivo y seguro, con un buen perfil farmacocinético y tasas de respuesta no inferiores y más tempranas que el propranolol. Esto lo puede hacer posicionarse cada vez más como primera opción terapéu-

tica, especialmente en los subtipos de hemangiomas de alto riesgo con factores asociados a recidiva.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Léauté-Labrèze C, Voisard JJ, Moore N. Oral Propranolol for Infantile Hemangioma. *N Engl J Med.* 2015;373:284–5.
2. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *N Engl J Med.* 2015;372:735–46.
3. Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Propranolol Oral Solution in Infants With Proliferating Infantile Hemangiomas Requiring Systemic Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [WWW Document] [consultado 19 Abr 2023]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01056341>
4. Shah SD, Baselga E, McCuaig C, Pope E, Coulie J, Boon LM, et al. Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. *Pediatrics.* 2016;137:e20151754, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-1754>.
5. Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, Maki E, Weinstein M. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: Cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *Br J Dermatol.* 2013;168:222–4.
6. Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, Colona V, Diallo A, Boralevi F, et al. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *Br J Dermatol.* 2013;169:1252–6.
7. Yang H, Hu DL, Shu Q, Guo XD. Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: A meta-analysis of comparative studies. *World J Pediatr.* 2019;15:546–58.
8. McGillis E, Baumann T, LeRoy J. Death associated with nadolol for infantile hemangioma: A case for improving safety. *Pediatrics.* 2020;145, <http://dx.doi.org/10.1542/PEDS.2019-1035>.
9. Kalsoom S, Zamir A, Rehman AU, Ashraf W, Imran I, Saeed H, et al. Clinical pharmacokinetics of nadolol: A systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47:1506–16.
10. Pope E, Lara-Corrales I, Sibbald C, Liy-Wong C, Kanigsberg N, Drolet B, et al. Noninferiority and Safety of Nadolol vs Propranolol in Infants with Infantile Hemangioma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2022;176:34–41.

M. Colmenero Sendra<sup>a,\*</sup>, J. del Boz González<sup>b</sup>, J.M. Segura Palacios<sup>a</sup>, I. Valladares Millán<sup>a</sup>, M. Eguiluz Solana<sup>c</sup> y M. de Troya Martín<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

<sup>c</sup> Unidad de Farmacia Hospitalaria, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sendracolmenero@gmail.com](mailto:sendracolmenero@gmail.com) (M. Colmenero Sendra).