



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: PROPRANOLOL COMO POTENCIAL  
TERAPIA FRENTE A LOS SÍNTOMAS DE LOS  
HEMANGIOBLASTOMAS DE SISTEMA  
NERVIOSO CENTRAL EN VON HIPPEL-LINDAU**

Autor: Carmen Castillo Fernández

Fecha: Julio 2020

Tutor: Ángel Cuesta Martínez

# ÍNDICE:

RESUMEN .....	3
INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU .....	3
1. Historia y Epidemiología de von Hippel Lindau .....	3
2. Genética y Bioquímica de VHL .....	3
3. Manifestaciones clínicas y tratamientos.....	6
• Hemangioblastomas en SNC .....	6
• Hemangioblastomas de retina.....	8
• Carcinomas renales.....	8
• Feocromocitomas en las glándulas suprarrenales .....	9
• Manifestaciones pancreáticas .....	9
• Otras manifestaciones .....	10
OBJETIVOS.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS .....	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
1. Propranolol: farmacología, indicaciones terapéuticas, reacciones adversas y contraindicaciones .....	11
2. Nueva indicación terapéutica: von Hippel-Lindau.....	13
• Origen del propranolol en hemangioblastomas de SNC: hemangioma infantil .....	13
• Aplicación en los síntomas de los Hemangioblastomas del SNC en VHL.....	14
a) Tratamiento frente a la migraña.....	15
b) Tratamiento frente al temblor esencial.....	16
c) Tratamiento de la ansiedad .....	17
CONCLUSIÓN.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20

## RESUMEN:

La enfermedad de von Hippel-Lindau es una patología rara de herencia autosómica dominante, caracterizada por una alteración del gen *VHL* que codifica la proteína reguladora de la degradación de las subunidades alfa de los factores inducibles de hipoxia (HIF-1 y HIF-2). Dicha alteración provoca la activación final de genes de respuesta a hipoxia implicados en procesos angiogénicos y proliferativos, lo que desencadena la aparición de tumores, hemangioblastomas y quistes en diferentes órganos, los más comunes, los hemangioblastomas en el Sistema Nervioso Central (SNC). Actualmente se está estudiando la utilidad del  $\beta$ -bloqueante propranolol como tratamiento de los síntomas más comunes de este tipo de tumores: migraña, temblor esencial y ansiedad, en base a sus indicaciones clásicas para estas patologías. Por lo que, en el presente trabajo, se llevó a cabo una revisión bibliográfica de los efectos de este fármaco en dichas afecciones, así como del Hemangioma infantil, origen de esta posible aplicación del propranolol en von Hippel-Lindau. Para ello se emplearon bases de datos como PubMed y Medline, además de páginas oficiales de distintas organizaciones. Las conclusiones finales son que el propranolol es una prometedora vía de tratamiento para los síntomas de los hemangioblastomas de SNC, aunque son necesarios más estudios en particular en VHL. Sin embargo, el surgimiento de nuevos fármacos más selectivos podría suponer que el propranolol solo se emplease de forma transitoria y no como terapia de primera línea.

## INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU:

### 1. Historia y Epidemiología de von Hippel-Lindau:

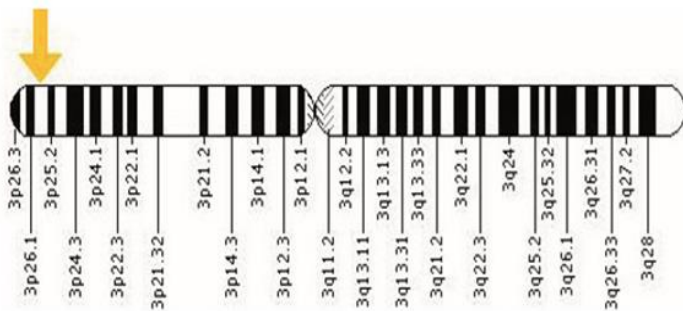
En 1895 el oftalmólogo alemán Eugen von Hippel describió la aparición de procesos angiogénicos en retina. En 1926, sin aparente asociación, el patólogo sueco Arvid Lindau los descubrió en cerebelo y médula espinal, estableciendo más tarde la relación entre los hemangioblastomas de retina y los de cerebelo y médula espinal. Además, también estudió la presencia de tumores renales y quistes. Pero no fue hasta 1936 cuando se definió el concepto de enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL).<sup>[1,2,3]</sup>

La epidemiología es importante, ya que VHL es una enfermedad rara. Presenta una incidencia de 1 de cada 36.000 personas, como recogen diferentes instituciones, por ejemplo la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)<sup>[4]</sup>. A pesar de que es una enfermedad genética principalmente hereditaria, también pueden darse mutaciones *de novo*, es decir, en individuos sin ningún familiar afectado, aproximadamente el 20% de los pacientes con VHL constituyen este caso.<sup>[1]</sup>

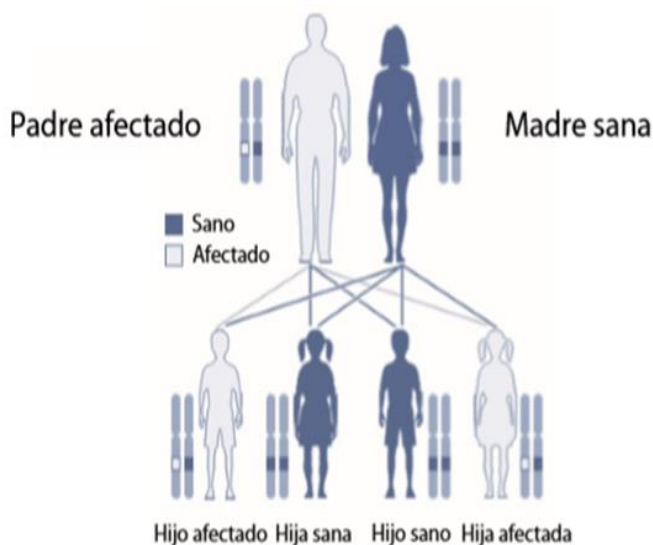
### 2. Genética y Bioquímica de von Hippel-Lindau:

Como se ha mencionado anteriormente, VHL es una enfermedad genética producida por una mutación en el gen supresor de tumores *VHL* (de sus siglas en inglés *VHL TSG*), localizado en el brazo corto del cromosoma 3, posición 25-26 (3p25-p26) (*Figura 1*). Al ser una enfermedad de herencia autosómica dominante (AD), la descendencia de un individuo afectado presenta una probabilidad del 50% de heredar la mutación. Esto se debe a que el hijo recibe una

cromátida del padre y otra de la madre, si uno de los progenitores presenta la mutación en una de las cromátidas que hereda el hijo, éste presentará la enfermedad. <sup>[2,3]</sup> (Figura 2)



**Figura 1: Localización del gen VHL.** Este gen se sitúa en el brazo corto del cromosoma 3, en la posición 25-26. (Alianza española de familias de von Hippel-Lindau. La enfermedad de von Hippel-Lindau: Guía básica para profesionales de la salud, 2011).



**Figura 2: Enfermedad de herencia dominante.** La descendencia de un individuo afectado presenta una probabilidad del 50% de heredar la mutación. Esto se debe a que el hijo recibe una cromátida del padre y otra de la madre, si uno de los progenitores presenta la mutación en una de las cromátidas que hereda el hijo, éste presentará la enfermedad (Alianza española de familias de von Hippel-Lindau. Manual de la enfermedad VHL: todo lo que necesita saber sobre la enfermedad de von Hippel-Lindau, 2005).

En casi todos los casos es posible la identificación de las mutaciones responsables, siendo descritas hasta el momento más de 500 (Bérout, Worldwide VHL Mutations Database). Se sabe que los miembros de una misma familia con VHL, presentan la misma mutación. Asimismo, existe relación entre determinadas mutaciones y la aparición de unas manifestaciones u otras, como en el caso de los feocromocitomas y el cáncer renal. Siendo por tanto característica de esta enfermedad la variabilidad fenotípica, tanto entre familias afectadas, como entre individuos de la misma, ya que el grado de afección de una misma manifestación puede variar. <sup>[3]</sup>

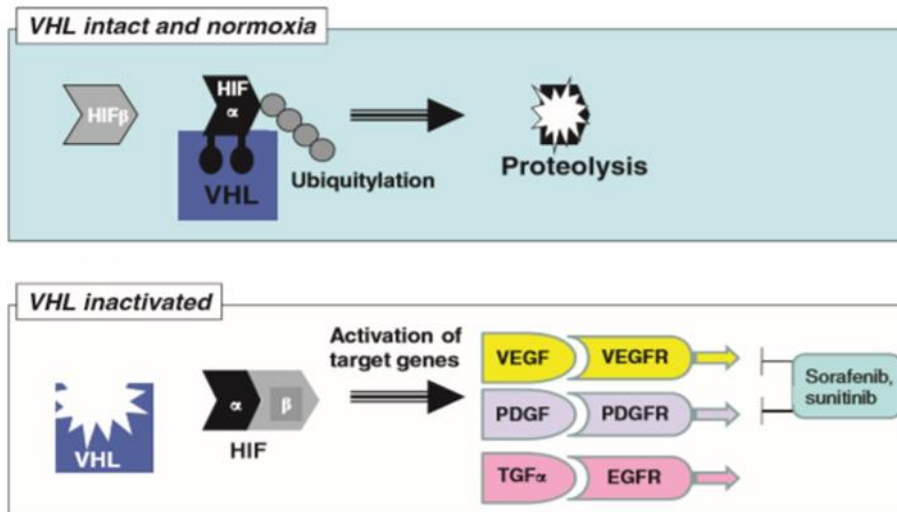
El gen *VHL* codifica una proteína (pVHL) del complejo proteico de degradación VCB-CUL2. Esta proteína presenta un papel fundamental en la degradación de las subunidades alfa de los factores de transcripción HIF-1 y HIF-2 (factores inducibles de hipoxia 1 y 2), cuando las condiciones de oxígeno son normales. El oxígeno es un cofactor fundamental para las hidroxilasas de prolinas, que hidroxilan los residuos de dicho aminoácido de HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$ . Tras la hidroxilación, pVHL los ubiquitina y como consecuencia los factores HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$  son degradados por el proteosoma. <sup>[1]</sup>

Sin embargo, hay dos situaciones en las que este proceso no tiene lugar:

- a) Hipoxia: situación caracterizada por la falta de oxígeno en las células de un tejido. Cuando tiene lugar, las prolina de los factores de transcripción HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$  no son oxidadas, por lo que pVHL no reconoce HIF, no produciéndose la ubiquitinización y degradación de dichos factores. <sup>[1]</sup>

Esta situación de hipoxia no tiene que ser debida a una afección patológica, sino que puede darse en situaciones fisiológicas. Un ejemplo característico es la hipoxia transitoria que tiene lugar en la menstruación, en la que, el factor HIF-1 $\alpha$  no se degrada, permaneciendo estable. Éste reconocerá la subunidad HIF-1 $\beta$  induciendo la transcripción de genes dianas, que desencadenan la adaptación a un ambiente de hipoxia. En el estudio realizado por Maybin J, *et al.* "Hypoxia and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  are required for normal endometrial repair during menstruation" <sup>[5]</sup> se determinó que HIF-1 $\alpha$  es necesario para la reparación de la superficie endometrial tras la menstruación, ya que estimula la mitogénesis y la angiogénesis. De modo que, la ausencia de dicho factor se relaciona con un sangrado mayor de lo habitual, siendo por tanto un marcador de la reparación del endometrio. <sup>[5]</sup>

- b) Enfermedad de VHL: al estar mutado el gen, la pVHL no se expresa o su forma no es funcional, por lo que HIF-1 y HIF-2 aun siendo hidroxilados, no son proteolizados y se acumulan. Esto desencadena la activación de genes de respuesta a hipoxia, implicados en procesos angiogénicos, proliferativos, apoptóticos y metabólicos como VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF $\alpha$  (factor de crecimiento transformado  $\alpha$ ), etc. <sup>[1]</sup> (Figura 3)



**Figura 3: Esquema del proceso bioquímico de VHL.** Imagen superior: en condiciones normales de oxígeno, pVHL (codificada por VHL) ubiquitina a HIF $\alpha$  (previamente hidroxilados sus residuos de prolina por el oxígeno), provocando la proteólisis de esta subunidad en el proteosoma. Imagen inferior: si la expresión del gen no es correcta pVHL no ubiquitina HIF $\alpha$ , por lo que las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  se unen, activando genes de respuesta a hipoxia implicados en procesos angiogénicos, proliferativos etc. (VEGF, PDGF, TGF $\alpha$ ). (Maher RE, Neumann H, Richard S. von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review, 2011).

### 3. Manifestaciones clínicas y tratamientos:

VHL es una enfermedad que cursa con diferentes manifestaciones, los más característicos por su frecuencia son los hemangioblastomas en SNC y retina. Aunque el carcinoma de riñón, los feocromocitomas, quistes y tumores pancreáticos, son también relevantes. (Tabla 1)

	Edad al diagnóstico (años)	Edad más común de aparición	Frecuencia en pacientes
Hb. de retina / SNC	0-68	12-25	25-60%
Tumor de saco endolinfático	1-50	24-35	10-25%
Hb. cerebelosos	9-78	18-25	44-72%
Hb. del tronco encefálico	7-36	24-35	10-25%
Hb. de la médula espinal	10-66	24-35	13-50%
Carcinomas renales o quistes	16-67	25-50	25-60%
Feocromocitomas *	4-58	12-25	10-20%
Tumor o quiste pancreático	5-70	24-35	35-70%
Cistoadenoma del epidídimo	17-43	14-40	25-60% de varones
Cistoadenoma del lig. ancho	16-64	16-46	≈10% de las mujeres

*Tabla 1: Tabla resumen de las manifestaciones más características de VHL. Relación entre edad del paciente al diagnóstico, edad de aparición de las primeras manifestaciones y frecuencia con la que se dan. (Alianza española de familias de von Hippel-Lindau. La enfermedad de von Hippel-Lindau: Guía básica para profesionales de la salud, 2011)*

En función de la aparición o no de las distintas manifestaciones principales se lleva a cabo la siguiente clasificación de los pacientes de VHL. (Tabla 2)

Características clínicas	
<b>Tipo I</b>	Hemangioblastomas de retina Hemangioblastomas en el Sistema Nervioso Central (SNC) Cáncer renal Tumores y quistes pancreáticos
<b>Tipo 2A</b>	Feocromocitomas Hemangioblastomas de retina Hemangioblastomas del SNC
<b>Tipo 2B</b>	Feocromocitomas Hemangioblastomas de retina Hemangioblastomas del SNC Cáncer renal Tumores y quistes pancreáticos
<b>Tipo 2C</b>	Sólo feocromocitomas

*Tabla 2: Clasificación de los tipos de VHL en función de las manifestaciones que presenten. Todos los tipos presentan Hemangioblastomas de retina y SNC, salvo el último, el tipo 2C que presenta solo feocromocitomas. (Alianza española de familias de von Hippel-Lindau. La enfermedad de von Hippel-Lindau: Guía básica para profesionales de la salud, 2011)*

- Hemangioblastomas en SNC:

A nivel histológico, estos hemangioblastomas están constituidos por grandes células estromales poligonales con origen embriológico en el mesodermo, y rodeadas de una red capilar. <sup>[1]</sup> Principalmente se desarrollan en el cerebelo, médula espinal, bulbo raquídeo y tronco encefálico. Presentes en un 60-80% de los pacientes con VHL, suelen ser benignos, aunque aumentan de tamaño con el tiempo, siendo la tasa de crecimiento variable. Cursan con una variada sintomatología, principalmente síntomas neurológicos en función del tamaño y la localización.

Aquellos situados en la médula espinal asocian déficits neurológicos como debilidad y parestesias, de encontrarse en la fosa posterior se desarrolla ataxia tanto de extremidades como de tronco, dismetría, nistagmo y afasia. El tumor puede crecer y provocar un aumento de la presión intracraneal debido a hernias en el tallo del cerebro, como consecuencia de una obstrucción del líquido cefalorraquídeo (LCR). Otra afección importante es la poliglobulia (aumento del número de glóbulos rojos), produciéndose en un 10% de los pacientes pudiendo causar trombosis. [6] Estos hemangioblastomas frecuentemente están asociados a quistes, formados a partir de los propios derrames vasculares del tumor, muchas veces de mayor tamaño que éste y que provocan que la sintomatología anterior se presente precozmente. [1]

El diagnóstico y seguimiento se lleva a cabo con MRI (imagen por resonancia magnética) de alto contraste o TAC (tomografía axial computarizada) (Figura 4). Respecto al tratamiento, la cirugía es la única opción actualmente, aunque solo se operan aquellos casos que cursen con sintomatología, los que provocan una obstrucción del LCR a nivel de la médula espinal, o bien aquellos asintomáticos en los que se observe progresión. Sin embargo, en algunos casos, los síntomas neurológicos no son reversibles tras la cirugía. Procedimiento que además implica siempre riesgos, incluso las técnicas encaminadas a reducirlos, como por ejemplo la embolización (disminución del flujo sanguíneo del tumor). A pesar de esto, algunos estudios continúan recomendándola, por lo que en este aspecto aún existen discrepancias. [6,7]



*Figura 4: Imagen por MRI de hemangioblastoma de SNC. (Gläsker S, Neumann H, Koch C, Vortmeyer A. Von Hippel-Lindau Disease, 2018).*

A pesar de ello, generalmente la cirugía ha tenido buenos resultados principalmente en aquellos casos de un único hemangioblastoma situado en la periferia del cerebelo. Por otra parte, los tumores multicéntricos, situados en el encéfalo o en la médula espinal, pueden presentar mayores riesgos como consecuencia de los efectos de la propia operación. [1,6] Por lo que, a la hora de considerarse la cirugía deberá ser de forma individualizada en cada paciente, teniendo en cuenta la localización y características del tumor, así como la sintomatología. [7]

Una alternativa viable a la cirugía, cuando ésta no es posible, es la Radiocirugía estereotáctica (SRS), también empleada en los casos de pequeños hemangioblastomas sin quistes asociados. Esta técnica es menos invasiva y permite una mayor precisión, ya que actúa exactamente donde se localiza el tumor. Se están estudiando también diferentes tipos de inhibidores tirosina kinasa, como son Semaxanib, Vatalanib, Sunitinib, Dovitinib o Pazopanib. [1,3,6]

- Hemangioblastomas de retina:

Los hemangioblastomas de retina presentan una histología común a los de SNC. Al igual que éstos, son de los más frecuentes, un 60% de los pacientes sufren afecciones en la retina [3], causando la pérdida de la visión en un 35% de los portadores de la mutación. Las complicaciones más graves como son la exudación, los desprendimientos de retina de tipo traccional, o las hemorragias, están asociadas a hemangioblastomas mayores. Por ello, el objetivo es la detección y tratamiento precoces cuando éstos son pequeños.[4] El seguimiento de los portadores es fundamental en niños de 3 años o incluso a partir del año, ya que los hemangioblastomas de retina son de aparición temprana. En el caso de no llevarse a cabo un diagnóstico precoz mediante fondo de ojo, puede desarrollarse amaurosis (pérdida temporal de la visión debido a la falta de riego sanguíneo a la retina) uni o bilateral, como causa de la aparición de múltiples tumores. [3] (Figura 5)

Respecto a los tratamientos, los más empleados por su respuesta favorable son la fotocoagulación con láser o la crioterapia en hemangioblastomas de retina pequeños. Los producidos en el disco óptico, simplemente se vigilan, a menos que tengan una progresión significativa, que posteriormente implique una intervención como la vitrectomía (extracción del vitreo). Una opción alternativa en el caso de que estas terapias no sean viables, es el uso de agentes antiangiogénicos, [1,3] como los inhibidores de VEGF, como por ejemplo el Bevacizumab (Avastin®) o el Ranibizumab (Lucentis®). Ambos fármacos han demostrado buenos resultados retrasando la pérdida de visión en diferentes patologías oculares. [8] Otras alternativas son la radioterapia y la administración sistémica del antagonista de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, propranolol. [6] Un estudio en fase III demostró un claro efecto terapéutico en el mantenimiento, la reducción y prevención de nuevos hemangioblastomas de retina. [9]



*Figura 5: Fotografía de fondo de ojo, donde se observa el hemangioblastoma de retina. (Gläsker S, Neumann H, Koch C, Vortmeyer A. Von Hippel-Lindau Disease, 2018).*

- Carcinomas renales:

A nivel renal pueden aparecer quistes múltiples y carcinomas de células claras (tumores malignos). Diversos estudios han planteado la hipótesis de que los carcinomas se forman por la evolución de quistes a formas sólidas. Los carcinomas de VHL a diferencia del resto, son de crecimiento lento y poco invasivos, asintomáticos durante largos periodos de tiempo, aunque pueden provocar hematuria, masa palpable y dolor en flanco y metástasis tardía. Aunque



pueden ser una causa de muerte importante, al detectarse a edades tempranas se puede intervenir antes de que esto ocurra. <sup>[3,6]</sup>

Los quistes que aparecen en VHL no necesitan en principio tratamiento quirúrgico, ya que la terapia principal es la prevención de metástasis y la comprobación del correcto funcionamiento de los riñones. De necesitarse cirugía en el caso de los carcinomas, las opciones más adecuadas son la nefrectomía parcial laparoscópica, y terapias alternativas como la crioterapia, radiofrecuencia y fármacos antineoplásicos como el Pazopanib. <sup>[3,6]</sup>

- Feocromocitomas en las glándulas suprarrenales:

Son diagnosticados generalmente a los 30 años, con una probabilidad de que sean malignos del 5% o incluso menor. Se diferencian en adrenales y extra-adrenales (paragangliomas) siendo estos últimos de peor pronóstico. <sup>[1,6]</sup>

Los feocromocitomas secretan elevadas cantidades de las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina al torrente sanguíneo, teniendo un efecto directo en el SNC. Como consecuencia de los niveles elevados de adrenalina se produce un aumento de la tensión arterial o su inestabilidad, provocando cefaleas, sudoración profusa, palpitaciones, sensación súbita de pánico, ansiedad o ira. <sup>[3,6]</sup>

A partir de los 8 años en los pacientes de VHL se realizan controles de diagnóstico en muestras de sangre y orina. Los marcadores empleados para la detección son la presencia de catecolaminas y metanefrinas, siendo la normetanefrina el marcador predominante de los feocromocitomas adrenales y extra-adrenales en VHL. En el caso de que este análisis no sea suficiente se realizan estudios radiológicos como PET (tomografía por emisión de positrones) o gammagrafía con MIBG (metayodobencilguanidina). <sup>[3,6]</sup> La detección de los feocromocitomas es muy importante, ya que a veces es indicativo de la necesidad de operar otros tumores como los hemangioblastomas de SNC. En el caso de tener que operar el feocromocitoma por adrenalectomía parcial por laparoscopia, hay que tener cuidado, ya que puede producirse un ataque hipertensivo durante la operación. <sup>[3,6]</sup>

- Manifestaciones pancreáticas:

Pueden ser de tres tipos, principalmente quistes y cistoadenomas (tumor benigno que puede presentar en su interior uno o más quistes, con mayor densidad que un quiste simple) (17-56%) y menos comunes los tumores neuroendocrinos pancreáticos (12-17%). Todos ellos son causa improbable de muerte.

Los quistes pancreáticos a pesar de que generalmente son asintomáticos pueden producir insuficiencia exocrina o endocrina o incluso pueden comprimir el intestino o conducto biliar, provocando ictericia, dolor e inflamación. En la mayoría de los casos no se necesita ningún tratamiento, solo la vigilancia periódica. En el caso de los tumores neuroendocrinos, se considera la eliminación con cirugía en función del riesgo de metástasis, o del grado de supervivencia del paciente. <sup>[3,6]</sup>

- Otras manifestaciones:

En VHL son relativamente frecuentes (11-15%) los tumores en los sacos endolinfáticos, en concreto, los de tipo bilateral son signo patognomónico de VHL. Se trata de cistoadenomas generalmente asintomáticos, aunque pueden producir tinnitus (zumbidos en los oídos), vértigo e incluso la pérdida de audición. Se deben realizar audiometrías, además estos tumores son visibles en resonancia magnética. En algunos casos se recurre a la cirugía. <sup>[1,3]</sup>

Respecto a los órganos sexuales, en hombres pueden aparecer pequeños quistes benignos o cistoadenomas en el epidídimo (60%), generalmente asintomáticos, aunque en los casos más graves pueden provocar infertilidad. No requieren tratamiento, pero hay que tenerlos vigilados, utilizando técnicas de ultrasonido.<sup>[6]</sup> En mujeres, infrecuentemente, aparecen cistoadenomas papilares ováricos benignos, ocasionalmente mal diagnosticados como cáncer de ovario, suponiendo un daño para la paciente por el tratamiento erróneo recibido. <sup>[3]</sup>

## OBJETIVOS:

Con los estudios realizados hasta la fecha sobre las diferentes aplicaciones y efectos adversos del propranolol, así como su uso actual en el hemangioma infantil, se intentará determinar si este fármaco tiene potencial suficiente, a pesar de los posibles efectos secundarios que pueda provocar, para emplearse, no como antitumoral, sino como futuro tratamiento para paliar la migraña, temblor esencial y ansiedad. Principales síntomas producidos por una de las manifestaciones más características de la enfermedad de VHL, los hemangioblastomas de SNC.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

La búsqueda de artículos se realizó principalmente a través de la base de datos PubMed, empleando los términos de búsqueda: “von Hippel-Lindau”, “propranolol and anxiety”, “propranolol and essential tremor”, “propranolol migraine”, etc. Se acotó a artículos con disponibilidad de textos completos (revisiones, ensayos clínicos o meta-análisis). Se limitó la búsqueda a los últimos años. Sin embargo, al ser el propranolol un fármaco con 50 años de historia farmacológica, se tuvo que remitir en ciertos casos, a artículos anteriores al año 2000. También se empleó: MedlinePlus para búsquedas específicas de términos; la Agencia Española del Medicamento (AEMPS), concretamente a la ficha técnica del propranolol que recoge CIMA; el Manual para el paciente y la guía médica de VHL de la página web de la Alianza española de familias de von Hippel-Lindau; la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER); además de las páginas web cancer.gov/español, clinicaltrials.gov, aao.org/salud ocular (American Academy of Ophthalmology) para búsquedas puntuales, así como otros artículos de interés.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

1. Propranolol: farmacología, indicaciones terapéuticas, reacciones adversas y contraindicaciones:

Propranolol es un fármaco perteneciente al grupo de los  $\beta$ -bloqueantes adrenérgicos no cardioselectivos. Actúa como antagonista competitivo de receptores  $\beta_1$  (presentes en corazón, riñón y adipocitos) y  $\beta_2$  (presentes a nivel bronquial, arterial, muscular, pancreático, hepático, etc.), impidiendo la unión de las catecolaminas, y provocando un efecto cronótrope e inótrope negativo. Sin efectos a nivel simpático, presenta capacidad de actuar como estabilizador de membrana tipo quinidina. [10,11,12]

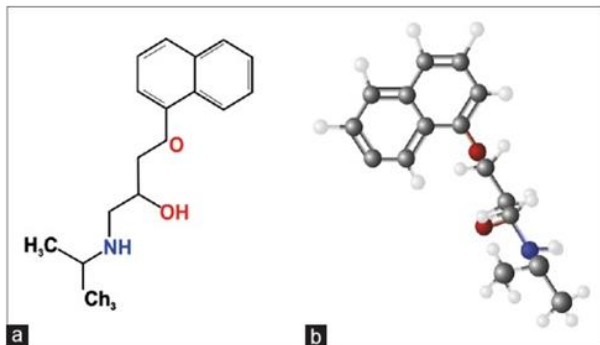


Figura 6: Representación de la forma bidimensional (a) y tridimensional (b) del propranolol. (Srinivasan AV. Propranolol: A 50-Year Historical Perspective, 2019).

Se emplea principalmente en el tratamiento de patologías cardiovasculares o en las relacionadas con efectos a nivel circulatorio, por disminuir la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractibilidad del miocardio. Las indicaciones terapéuticas más comunes y recogidas por la AEMPS son: tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), angina de pecho, taquiarritmias, temblor esencial, ansiedad, incluso para tratamiento del feocromocitoma, así como, terapia preventiva de la migraña o tras sufrir un infarto. [10]

El propranolol es un fármaco derivado del pronetolol, que comenzó a usarse en 1960, considerándose un fármaco antiguo. Actualmente, a pesar de las indicaciones de la AEMPS, no es antihipertensivo de primera línea, sino que se emplean carvedilol y nebivolol, ya que éstos, no aumentan el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 y reducen el riesgo de accidente cardiovascular. Por su acción cronótropa negativa, el propranolol se emplea en casos de urgencia, y no como primera opción en los pacientes crónicos, ya que son necesarias dosis elevadas para conseguir efecto, por lo que ha sido reemplazado por el bisoprolol. [11]

Respecto a las reacciones adversas, la tabla 3 recoge todas las reacciones registradas: desde las más frecuentes a las de frecuencia no conocida.

Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	<p><b><u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</u></b> -Fatiga y/o lasitud (a menudo transitoria).</p> <p><b><u>Trastornos vasculares:</u></b> -Bradicardia, extremidades frías, fenómeno de Raynaud.</p> <p><b><u>Trastornos del sistema nervioso:</u></b> -Trastornos del sueño, pesadillas.</p>
--	---

<p>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</p>	<p><b><u>Trastornos gastrointestinales:</u></b> -Trastornos gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea.</p>
<p>Raras (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>)</p>	<p><b><u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</u></b> -Mareos.</p> <p><b><u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</u></b> -Trombocitopenia.</p> <p><b><u>Trastornos cardíacos:</u></b> -Deterioro de la insuficiencia cardíaca, precipitación de bloqueo cardíaco.</p> <p><b><u>Trastornos vasculares:</u></b> -Hipotensión postural (puede asociarse a síncope), exacerbación de claudicación intermitente.</p> <p><b><u>Trastornos del sistema nervioso:</u></b> -Alucinaciones, psicosis, cambios de humor, confusión, parestesia.</p> <p><b><u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</u></b> -Púrpura, alopecia, reacciones cutáneas psoriasiformes, exacerbación de la psoriasis, erupciones cutáneas.</p> <p><b><u>Trastornos oculares:</u></b> -Sequedad ocular, trastornos visuales.</p> <p><b><u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</u></b> -Se puede producir broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o un historial de episodios asmáticos, a veces con resultado fatal.</p>
<p>Muy raras (<math>&lt; 1/10.000</math>)</p>	<p><b><u>Trastornos del sistema nervioso:</u></b> -Se han producido comunicaciones aisladas de síndrome similar a miastenia grave o exacerbación de miastenia grave.</p>
<p>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</p>	<p><b><u>Trastornos endocrinos:</u></b> -Se ha notificado hipoglucemia en neonatos, lactantes, niños, pacientes de edad avanzada, pacientes sometidos a hemodiálisis, pacientes con tratamiento antidiabético concomitante, pacientes sometidos a un ayuno prolongado y pacientes con enfermedad hepática crónica Convulsiones relacionadas con la hipoglucemia.</p>

**Tabla 3: Reacciones adversas del propranolol, desde las más frecuentes a las de frecuencia no conocida.** (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), 2012).

Como muestra la tabla, las reacciones adversas más frecuentes son consecuencia de su efecto farmacológico. Puede provocar trastornos vasculares como bradicardia, extremidades frías o fenómeno de Raynaud (trastorno poco común que consiste en un estrechamiento de los vasos sanguíneos de las manos y los pies, provocando rojeces o cambios de color de piel a blanca o azul, hasta llagas y necrosis).<sup>[13]</sup> Así como, alteraciones del sistema nervioso que se traducen en trastornos del sueño, somnolencia y fatiga. Destaca también la hipoglucemia, provocada por la inhibición de la glucogenolisis y la respuesta adrenérgica deteriorada.<sup>[10, 11]</sup>

Referente a las contraindicaciones, su uso no está indicado en los siguientes casos fundamentalmente: cuando el paciente presenta asma o broncoespasmos, ya que también provoca el bloqueo de los receptores  $\beta_2$  del músculo bronquial; y en caso de afecciones cardiovasculares como bradicardia, shock cardiogénico, hipotensión, acidosis metabólica, trastornos de la circulación arterial periférica, bloqueo cardiaco de segundo y tercer grado, e insuficiencia cardiaca no controlada entre otros.<sup>[10,11]</sup>

## 2. Nueva indicación terapéutica: von Hippel-Lindau

Como se ha visto, el propranolol es un fármaco muy estudiado, desde que J.W. Black lo sintetizó en 1960, conociéndose su farmacología, contraindicaciones y reacciones adversas en gran detalle. Y aunque haya sido sustituido por otros fármacos más nuevos y específicos en sus principales indicaciones, se está observando su potencial uso para otras patologías, como los hemangioblastomas en VHL, siendo una prometedora vía de tratamiento para esta enfermedad. Actualmente se está estudiando su uso como posible medida farmacológica frente a los síntomas más comunes que producen los hemangioblastomas a nivel de SNC.

- Origen del propranolol en hemangioblastomas de SNC: hemangioma infantil

Muchos de los estudios realizados hasta el momento, tratan sobre la efectividad del propranolol en hemangioblastomas en niños con VHL, no solo a nivel de SNC, sino también a otros de igual importancia, como el de retina, debido a que éstos aparecen mayoritariamente a edades tempranas.<sup>[14]</sup>

El origen de esta aplicación viene del uso actual del propranolol en el hemangioma infantil (de sus siglas en inglés IH). El IH es uno de los tumores vasculares más frecuente en la infancia. Aparece en el nacimiento o al cabo de pocos días del mismo, con un crecimiento rápido en los primeros meses de vida. Al año comienza una fase involutiva espontánea, desapareciendo alcanzados los 4 años de edad.<sup>[15]</sup> Según el Instituto Nacional del cáncer, el IH es definido como un tumor benigno de los vasos sanguíneos de la piel, principalmente en cabeza y cuello, en el tejido subcutáneo o en órganos.



Figura 7: Imagen de hemangioma infantil, conocido como “mancha en fresa” (Mejor con Salud, 2019).

Generalmente se observan como lesiones sobre la piel de color rojo azulado, llamados frecuentemente “mancha en fresa”.<sup>[16]</sup> (Figura 7)

Tanto los hemangioblastomas de VHL como el IH son tumores vasculares generalmente benignos, aunque se diferencian en algunos aspectos como su localización, etapa en la que aparecen e histología. Así pues, mientras que el hemangioblastoma está constituido por células estromales poligonales de origen embriológico y aparece principalmente a edades tempranas, aunque puede darse a lo largo de toda la vida del paciente; el IH exclusivamente se da en la infancia y está formado por células más maduras (20% células endoteliales), aunque hay diversas teorías sobre su origen histológico. Además, los hemangioblastomas, a diferencia de los IH, no desaparecen con el tiempo, sino que permanecen y generalmente aumentan de tamaño.<sup>[17]</sup>

Hasta el 2008, la opción de tratamiento principal para IH eran los corticoides, sin embargo, en dicho año, Lèautè-Labrèze vio que el propranolol tenía mejores resultados y menores efectos adversos que los corticoides (inmunosupresión, hipertensión y riesgo de infecciones entre otros, principalmente en tratamientos largos) o la cirugía, por lo que éstos fueron reemplazados por el propranolol como primera línea de tratamiento.<sup>[15, 18]</sup> A pesar de que el mecanismo de acción en IH se conoce casi por completo, aún quedan aspectos por determinar. Principalmente actúa reduciendo la expresión de factores de crecimiento del endotelio vascular, provocando vasoconstricción por inhibición del óxido nítrico, e induciendo la apoptosis de células tumorales por activación de la cascada de las caspasas.<sup>[18]</sup>

Aunque el propranolol esté recogido en las guías como primera línea de tratamiento para el IH, se pueden dar efectos adversos como los que se recogen en la *Tabla 3*. Es importante señalar que, al ser lipófilo penetra la barrera hematoencefálica (BHE), siendo de los efectos secundarios más frecuentes, los desórdenes del sueño (fatiga, insomnio, pesadillas, agitación nocturna y alteraciones del sueño). Además, debe emplearse con precaución en niños, ya que durante la infancia tiene lugar el desarrollo del SNC. A pesar de ello, no hay numerosos estudios que determinen el impacto del propranolol en dicho desarrollo.<sup>[15,19]</sup> Por el momento no hay una asociación estadísticamente significativa entre el uso de propranolol y efectos negativos en estos dos campos.<sup>[15]</sup>

En un estudio se observó que la edad de inicio del tratamiento con propranolol no tenía efecto negativo en el desarrollo del SNC, además no producía retrasos en el neurodesarrollo si se empleaba en pautas cortas. Durante tratamientos largos, tampoco se observaron daños significativos, y se pensó que podría deberse a la plasticidad del cerebro de los niños, lo que llevó a determinar que la duración del tratamiento con propranolol no aumenta el riesgo de efectos en SNC.<sup>[19]</sup>

- Aplicación en los síntomas de los Hemangioblastomas del SNC en von Hippel-Lindau:

Anteriormente se han detallado los síntomas más comunes de los hemangioblastomas cerebelosos y de la médula espinal (migrañas, temblor esencial, mareo, debilidad de las extremidades e hipertensión intracraneal etc.).<sup>[14,20]</sup> A continuación, vemos más en detalle, el uso del propranolol para los síntomas más característicos y de los que se encuentra más literatura:

a) Tratamiento frente a la migraña:

Hasta ahora, se ha visto una considerable eficacia del Propranolol en la prevención de ataques de migraña, debido a su efecto vasodilatador de los vasos cerebrales. Se elige como primera línea de tratamiento ya que presenta igual efectividad que fármacos como la flunarizina, amitriptilina o topiramato, sin presentar los efectos adversos que producen éstos, aumento de peso, taquicardia y disgeusia (alteración del sentido del gusto), respectivamente.<sup>[21]</sup>

Aunque se pueden emplear otros fármacos (antiepilépticos, bloqueantes de canales de sodio, agonistas de serotonina, antidepresivos tricíclicos, toxina botulínica A entre otros), los  $\beta$ -bloqueantes como el propranolol o el metoprolol, son fármacos de elección, recomendados por las guías terapéuticas de la American Academy of Neurology (AAN), la Canadian Headache Society o la European Headache Federation (EHF). La decisión de prescribir un fármaco u otro, depende de diversos factores: eficacia del propio fármaco, efectos adversos que pueda desencadenar, así como la preferencia del propio paciente o en base a otras patologías que presente.<sup>[21,22]</sup>

Se considera efectivo un fármaco para prevenir la migraña cuando reduce la frecuencia de los ataques al menos un 50% durante un periodo de 3 meses. De los  $\beta$ -bloqueantes (atenolol, propranolol, metoprolol, bisoprolol, timolol, nadolol) se tiene evidencia de que reducen en dicho porcentaje los ataques de migraña, siendo el de mayor eficacia el  $\beta$ -bloqueante no selectivo propranolol, y el  $\beta_1$  selectivo metoprolol. Por otra parte, los que presentan actividad simpaticomimética no son efectivos como preventivos de la migraña, algunos de estos fármacos son el acebutolol, alprenolol, oxprenolol y pindolol.<sup>[21,22]</sup>

En la tabla 4 se muestran los  $\beta$ -bloqueantes y las dosis empleadas que recoge la AAN. La dosis del propranolol es de 40-240 mg (siendo las mismas que las indicadas por la EHF). Si presenta una acción corta se administra 2 o 3 veces al día, si por el contrario es de acción prolongada la administración será una vez al día. En caso de que los pacientes sean niños, la dosis será de 1-2 mg/Kg.<sup>[21,22]</sup>

Class and Agent	Daily Dose	Comments
<b>Beta-blockers</b>		
Atenolol	50-200 mg	Use 1 or 2 times/d Fewer side effects than propranolol
Metoprolol	100-200 mg	Use the short-acting form 2 times/d Use the long-acting form once daily
Nadolol	20-160 mg	Use once daily Fewer side effects than propranolol Long half-life
<b>Propranolol</b>	<b>40-240 mg</b>	Use the short-acting form 2 or 3 times/d Use the long-acting form once daily <b>1-2 mg/kg in children</b>
Timolol	20-60 mg	Use 2 times/d Short half-life

Tabla 4: Dosis diarias de los distintos  $\beta$ -bloqueantes empleados en el tratamiento preventivo de la migraña que recoge la AAN (Silberstein S. Preventive Migraine Treatment, 2015).

La migraña vestibular es un tipo concreto de migraña, que se caracteriza por provocar frecuentes episodios de vértigo. Su tratamiento se centra, no solo en los ataques, sino también en la profilaxis de los mismos, para lo cual se emplean  $\beta$ -bloqueantes, antidepresivos y anticonvulsivantes. En un estudio se observó que, con la profilaxis, un 89,9% de los pacientes mejoraron para ambos síntomas, sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los  $\beta$ -bloqueantes y los que usaban antidepresivos. Por lo que dicho estudio concluyó que son necesarias todavía más investigaciones, a pesar de que sí se haya aceptado que el tratamiento profiláctico para la migraña vestibular es efectivo. Se destacaron algunos fármacos que mostraron mejoría de los síntomas con diferencia estadísticamente significativa: amitriptilina 25mg/día, flunaricina 10mg/día, propranolol 80mg/día y topiramato 100mg/día. [23]

b) Tratamiento frente al temblor esencial:

Por otra parte, los  $\beta$ -bloqueantes también son ampliamente utilizados para el tratamiento del temblor esencial, en concreto el propranolol desde 1971. Se cree que su efecto se debe al bloqueo periférico de receptores  $\beta_2$ . [11]

El temblor esencial (ET de sus siglas en inglés), se caracteriza por temblores posturales y cinéticos en las extremidades superiores e inferiores, cabeza y voz. Aunque en la mayoría de los casos no producen una discapacidad severa, los síntomas sí son progresivos y pueden llegar a producir con el tiempo cierto grado de discapacidad, por desarrollo de pequeños síntomas neurológicos, como pérdida de memoria, alteraciones de la marcha o trastorno del equilibrio. [24,25] La prevalencia del ET es de 0,4% en la población general, frente a un 5% en personas de más de 65 años, lo que hace que sea una enfermedad principalmente de personas mayores. Aunque se desconoce la causa exacta del ET, estudios recientes han indicado que la pérdida de la función de las neuronas de Purkinje en cerebelo juega un importante papel en su desarrollo, [25] aunque según los estudios tratados, los hemangioblastomas de SNC en VHL también puede provocar el ET.

Como primera línea de tratamiento la AAN recomienda desde el 2005, año en que publicó *Practice Parameter for Essential Tremor*, hasta la última revisión en el 2011, el uso de propranolol y primidona. Por otra parte, la US Food and Drug Administration (FDA) recoge desde el 2018 hasta hoy en día, estos dos fármacos como tratamientos de elección. [25] Salvo estas publicaciones, no hay guías que contengan dicho tratamiento, aunque es uno de los desórdenes motores de mayor prevalencia. A pesar de la falta de guías, tanto el propranolol como la primidona son tratamientos que se han establecido por su buen resultado en la práctica clínica, con dosis de 120-240 mg y 250-750 mg al día respectivamente. También se emplea y con buenos resultados topiramato (25-400 mg/día), pero son necesarios más estudios que comparen la eficacia y seguridad de éste con los otros dos fármacos. [24]

El propranolol ha demostrado reducir significativamente tanto la magnitud como la amplitud de los temblores en brazos y extremidades inferiores, pero no ha presentado eficacia relevante en temblores de cabeza y voz durante tratamientos prolongados, aunque sí a dosis únicas. [24,25]



Los principales inconvenientes tanto del propranolol como de la primidona, es que su uso continuado, a largo plazo generan tolerancia, resultando menos eficaces. Además, debido a los efectos adversos que pueden producir, tienen limitaciones de uso en determinados grupos poblacionales, como las personas mayores. Respecto a los efectos adversos, destacar que la aparición de bradicardia severa, síncope y erupción severa se registran con el uso del propranolol de larga acción (160 mg como máximo), aunque sus efectos son similares a la administración de dosis únicas. [24]

El propranolol es el fármaco que presenta mayor efecto en los temblores, respecto a  $\beta$ -bloqueantes como el atenolol, metoprolol y el timolol, cuya eficacia es muy baja, o respecto al pindolol que no ha demostrado ninguna. En un estudio cruzado se observó que el arotinolol podría ser más efectivo que el propranolol. Con eficacia similar al propranolol están el sotalol y fármacos experimentales como ICI 118-551 y LI 32-468, con posibilidad de emplearse como segundas líneas de tratamiento. Se pueden considerar también como segundas líneas anticonvulsivantes, neurolépticos, antidepresivos, toxina botulínica [24], incluso el tratamiento quirúrgico, como estimulación cerebral profunda, radiocirugía con gamma Knife, MRI-guide focused ultrasound. [25]

En referencia a las nuevas terapias, destacamos ICI 118-551 (erythro- D,L-1(methylinden-*o*-yloxy)-3-isopropylaminobutan-2-ol). [26] Desarrollado en la década de los 80, se ha convertido en un potencial fármaco de interés, ya que al ser un  $\beta$ -bloqueante selectivo de receptores  $\beta_2$ , reduce los temblores como el propranolol, pero sin los efectos adversos cardiovasculares que éste puede producir debido a su falta de selectividad (ICI 118-551 no tiene efectos significativos en la presión sanguínea ni en el ritmo cardíaco).

El estudio comparativo de Huttenen y Larsen en 1984 registró que únicamente llevando a cabo un tratamiento con este fármaco se reducían los temblores de mano en un 43%, con propranolol un 35% y con placebo un 6%, presentándose resultados similares actualmente. [27] En ensayos clínicos realizados, se ha visto que hasta dosis de 20mg/Kg no hay toxicidad, sin embargo, hay que tener precaución con las dosis empleadas, ya que al igual que el propranolol, ICI 118-551 atraviesa la BHE. También se ha visto que ICI 118-551 tiene aplicación como antitumoral, ya que desencadena la apoptosis de las células tumorales. Por este motivo, su uso en von Hippel Lindau no sería exclusivo como tratamiento sintomático de los temblores, sino que se podría emplear también como inhibidor de la viabilidad de las células tumorales de los hemangioblastomas. [26]

#### c) Tratamiento de la ansiedad:

Desde que fue descubierto y se conoció su efectividad en el tratamiento de la angina, se ha ido empleando para diversas patologías, entre ellas la ansiedad. La ansiedad es un desorden complejo, por lo que la OMS la clasifica para poder llevar a cabo un mejor diagnóstico, en cuatro categorías: ansiedad por diferentes tipos de fobias, por trastornos obsesivos compulsivos, debida al estrés severo (el más característico el estrés postraumático) y otros desórdenes de ansiedad (destaca la ansiedad generalizada). [28]

El tratamiento de la ansiedad engloba una parte psicoterapéutica y otra farmacológica. Los fármacos más empleados para estos tipos de desórdenes de ansiedad son los inhibidores

selectivos de la recaptación de serotonina, venlafaxina, antidepresivos tricíclicos y benzodiacepinas. Por otra parte, el propranolol se usa para mitigar los síntomas físicos asociados a la ansiedad generalizada (taquicardia, palpitaciones, sudoración y temblores), provocados por la estimulación noradrenérgica. Su uso puede ser prescrito tanto para casos de ansiedad leve (exposiciones en público, presentaciones a examen), como para casos de ansiedad moderada-grave (como la generada antes de una operación).<sup>[28]</sup> Sin embargo, su uso como ansiolítico general no presenta la suficiente evidencia de eficacia como para establecerse como único tratamiento, ya que se ha visto que las posibles propiedades ansiolíticas que puede presentar se deben a su acción periférica más que central, lo que explica la falta de eficacia en tratamientos de ansiedad largos.<sup>[29]</sup>

El propranolol puede modificar el modo en el que los recuerdos son almacenados en el cerebro pudiendo tener un efecto amnésico de los recuerdos desagradables, como recoge un meta-análisis de estudios aleatorizados doble ciego.<sup>[28]</sup> Esta característica está cobrando un mayor interés en el uso del propranolol en el tratamiento del desorden por estrés postraumático. El mecanismo que se plantea es que el propranolol bloquea la síntesis proteica impidiendo la reconsolidación de los recuerdos desagradables.<sup>[29]</sup> A pesar de ello, hay estudios que demuestran que bajo ciertas circunstancias dicha amnesia puede revertirse, aunque siguen siendo necesario el desarrollo de más investigaciones para corroborar tanto su acción inductora de la amnesia como la posible recuperación de los recuerdos.<sup>[30]</sup>

La acción del propranolol para la ansiedad y sus diferentes tipos es debido a las características lipofílicas de este fármaco, como se ha comentado anteriormente, al ser lipófilo es capaz de atravesar la BHE. Como consecuencia, hay un impacto en las funciones del núcleo amigdaloides y del hipocampo, ambas regiones cerebrales asociadas a las funciones de la memoria.<sup>[19]</sup>

Al igual que ocurre en el caso del temblor esencial, ICI 118-551 también se ha estudiado para la ansiedad, aunque en este caso, se ha comparado con respecto a bloqueantes  $\beta_1$  selectivos. La acción ansiolítica de los  $\beta$ -bloqueantes no se conoce con seguridad si es debida al bloqueo  $\beta_1$  o  $\beta_2$ . En un estudio se vio que el practolol, antagonista  $\beta_1$  es, al igual que el propranolol, más efectivo que el placebo. Sin embargo, en este estudio se llevó a cabo una comparación de efectos entre ICI 118-551, diazepam y placebo, pero no hubo diferencia significativa entre los distintos tratamientos. Al no ser ICI 118-551 más efectivo que el placebo, se pone de manifiesto que es la acción sobre el receptor  $\beta_1$  la responsable en mayor medida del efecto en la ansiedad.<sup>[31]</sup>



Figura 8: Cuadro resumen de las características del uso del propranolol en migraña, temblor esencial (ET) y ansiedad.

## CONCLUSIÓN:

El propranolol es un fármaco antiguo con diversas indicaciones terapéuticas. Su uso actual como tratamiento de primera línea en IH ha puesto de manifiesto su potencial aplicación, no solo como antitumoral sino, como terapia frente a los síntomas más característicos de los hemangioblastomas de SNC en VHL: migraña, ET y ansiedad. Los diversos estudios realizados han propiciado que este fármaco sea de primera línea frente a la migraña, por su acción vasodilatadora, y al ET por bloquear receptores  $\beta_2$  periféricos. Actualmente se están estudiando fármacos experimentales más selectivos por este receptor. En la ansiedad, el propranolol no se recomienda como ansiolítico general en monoterapia por falta de eficacia, ya que se ha observado que la acción ansiolítica probablemente es debida al efecto sobre el receptor  $\beta_1$ , siendo más efectivos fármacos  $\beta_1$ -selectivos. Por otra parte, los efectos secundarios que limitarían su uso en este tipo de hemangioblastomas de principal aparición en niños, serían los trastornos del sueño o el efecto negativo en el neurodesarrollo. Hasta la fecha no se han registrado dichos efectos, y aunque tampoco se han realizado numerosos estudios, al ser un fármaco con más de 50 años en el mercado, si dichos efectos fuesen significativos, ya se habrían identificado. Por ello, el empleo del propranolol en hemangioblastomas de SNC en VHL, aunque es una prometedora vía de tratamiento, con buen balance beneficio-riesgo, necesita más estudios, en particular en VHL que avalen su uso. Por otra parte, la investigación simultánea de fármacos de experimentación más selectivos, puede provocar que el propranolol solo sea un fármaco de transición a nuevas terapias más eficaces y con menores efectos adversos.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Maher RE, Neumann H, Richard S. von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *European Journal of Human Genetics*. 2011; 19: 617-623.
2. Alianza española de familias de von Hippel Lindau. Manual de la enfermedad VHL: todo lo que necesita saber sobre la enfermedad de von Hippel-Lindau. Barcelona; 2005.
3. Alianza española de familias de von Hippel Lindau. La enfermedad de von Hippel-Lindau: Guía básica para profesionales de la salud. Toledo; 2011.
4. Federación Española de Enfermedades Raras [sede Web]. España: gob España. Disponible en: <https://enfermedades-raras.org/>.
5. Maybin J, Murray A, Saunders P, Hirani N, Carmeliet P, Critchley H. Hypoxia and hypoxia factor inducible factor-1 $\alpha$  are required for normal endometrial repair during menstruation. *Nat. Commun*. 2018; 9:295.
6. Gläsker S, Neumann H, Koch C, Vortmeyer A. Von Hippel-Lindau Disease. *Endotext* [Internet] 2018 [fecha de acceso 29 enero]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>.
7. Gläsker V, Klingler JH. Hemangioblastomas of the central nervous system in patients with VHL. [video] RareConnect.org webinar;2018. Disponible en: <https://youtu.be/F0wSI9AQxrg>.
8. American Academy of ophthalmology [sede Web]. EEUU: American Academy of ophthalmology; 2018 [fecha de acceso 20 de abril de 2020]. ¿Qué es Lucentis? Disponible en: <https://www.aao.org/salud-ocular/medicamentos>.
9. González-Rodríguez B, Villar Gómez de las Heras K, Aguirre DT, Rodríguez-Padial L, Albiñana V, Recio-Poveda L, et al. Evaluation of the safety and effectiveness of oral propranolol in patients with von Hippel-Lindau disease and retinal hemangioblastomas: phase III clinical trial. *BMJ Open Ophthalmology*. 2019;4.
10. Agencia Española del Medicamento [sede Web]. Madrid: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS); 2012 [fecha de acceso 16 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/>.
11. Leiva-cepas F, López-López I, Cabello A, López A, Madeira JM, Fernández JA. Propranolol, efecto terapéutico simultáneo en una paciente. ¿Existe la polipíldora? *Actul Med*. 2017;(800):42-4.
12. Berjón Royero J. Los betabloqueantes en la medicina cardiovascular. Una actualización práctica. *Boletín Inf Farmacoter Navarra*. 2006;14(4):2-14.
13. Medline [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; [fecha de acceso 17 marzo de 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/fenómenoderaynaud.html>.
14. Bandrés B, Parra ML, Frieria A, Aragonés M, Medina M, Sancho M, et al. Hemangioblastoma cerebeloso. *Med Gen y Fam*. 2013;2(5):165-8.
15. Thai T, Wang CY, Chang CY, Brown J. Central Nervous System Effects of Oral Propranolol for Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(268).
16. Instituto Nacional del Cáncer [sede Web]. EEUU: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU; [fecha de acceso 8 de abril de 2020]. Hemangioma Infantil. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/hemangioma-infantil>.
17. De la Cruz Fornaguera Y. Hemangioma infantil. *Rev Cuba Angiol y Cirugía Vasc*. 2015;16(1):76-91.

18. Lou Y, Peng WJ, Cao Y, Cao DS, Xie J, Li HH. The effectiveness of propranolol in treating infantile haemangiomas: A meta-analysis including 35 studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;78(1):44–57.
19. Wang C, Wang Q, Xiang B, Chen S, Xiong F, Ji Y. Effects of Propranolol on Neurodevelopmental Outcomes in Patients with Infantile Hemangioma: A Case-Control Study. *BioMed Res Int.* 2018;2018.
20. Medline [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; [fecha de acceso 17 marzo de 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/vonhippellindaudisease.html>.
21. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *Plos One.* 2019; 14: 1-38.
22. Silberstein S. Preventive Migraine Treatment. *Continuum.* 2015;21(4):973-989.
23. Cavalcante M, Antonioli J, Oliveira L, Caus PV, Higa B, Rodrigues T, et al. 14. Prophylactic treatment of vestibular migraine. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017; 83(4):404-41.
24. Zappia M, Albanese A, Bruno E, Colosimo C, Filippini G, Martinelli P, et al. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J Neurol.* 2013; 260:714-740.
25. Zhang M, Li W, Hu Lan, Chen L, Yang L, Zhang T, et al. Oral propranolol for treatment of the subgroups of essential tremor: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2020; 10(3): 20-96.
26. Cuesta A, Albiñana V, Gallardo-Vara E, Recio Poveda L, de Rojas-P I, Villar K, et al. The  $\beta$ 2-adrenergic receptor antagonist ICI-118,551 blocks the constitutively activated HIF signalling in hemangioblastomas from von Hippel-Lindau disease. *Scientific Reports.* 2019; 9.
27. Jefferson D, Wharrad HJ, Birmingham AT, Patrick JM. The comparative effects of ICI 118551 and propranolol on essential tremor. *Br J clin Pharmac.* 1987;24:729-734.
28. Srinivasan AV. Propranolol: A 50-Year Historical Perspective. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(1):21-26.
29. Steenen S, van Wijk A, van der Heijden G, van Westrhenen R, Lange J, Jongh A. Propranolol for the treatment of anxiety disorders: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology.* 2016; 30(2):128-139.
30. Chalkia A, Weermeijer J, Van Oudenhove L, Beckers T. Acute but not Permanent Effects of Propranolol on Fear Memory Expression in Humans. *Front Hum Neurosci.* 2019; 13(15).
31. Cooper SJ, Kelly CB, McGilloway S, Gilliland A.  $\beta$ 2-Adrenoceptor antagonism in anxiety. *European Neuropsychopharmacology.* 1990, 1:75-77.
32. Mejor con Salud [sede Web]. Mejor con Salud; 2019 [fecha de acceso 21 de abril de 2020]. Martín C. Hemangiomas infantiles ¿qué son? Disponible en: <https://mejorconsalud.com/hemangiomas-infantiles-que-son/>.