

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



CARMEN CASTILLO FERNÁNDEZ

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA

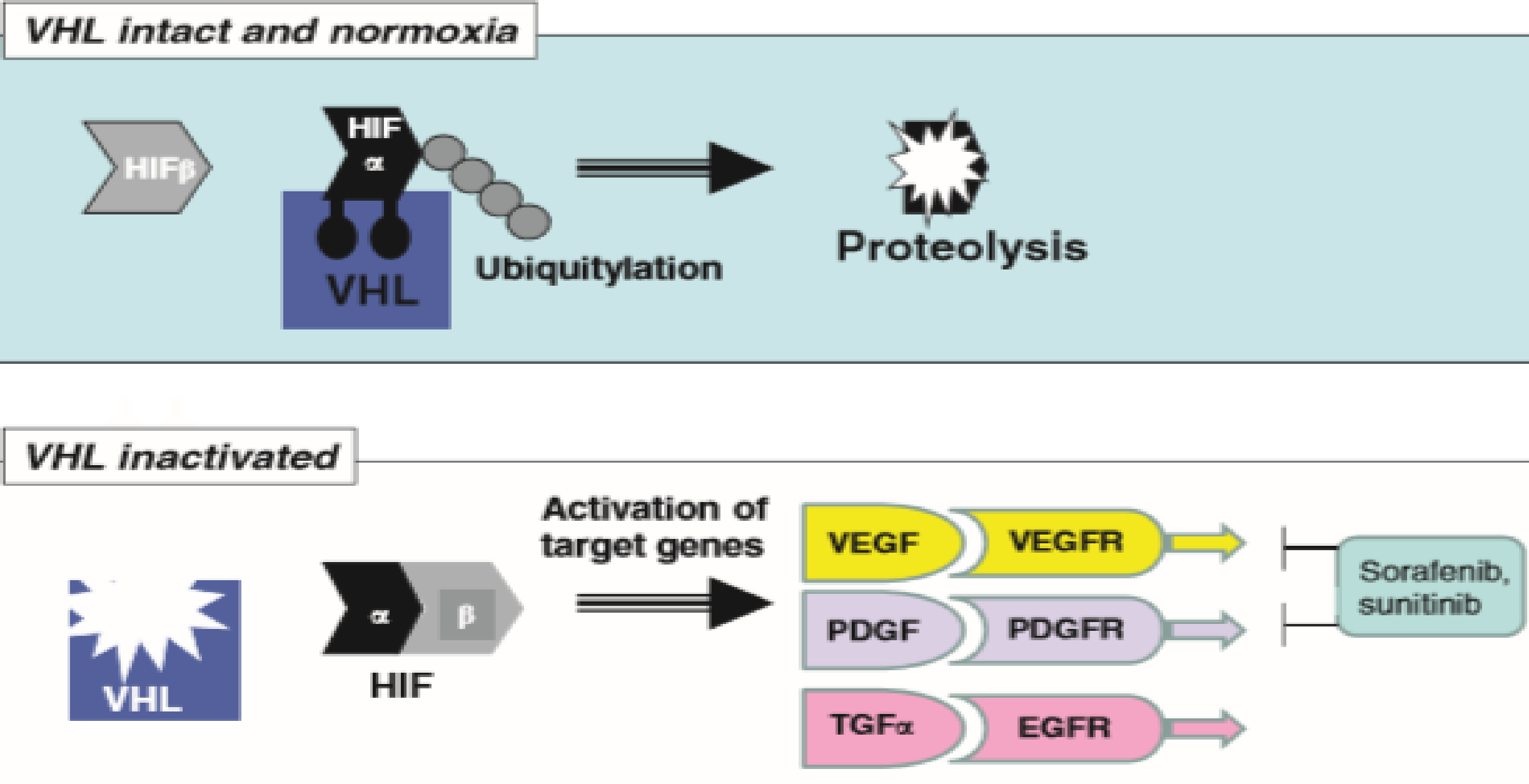
INTRODUCCIÓN

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) es una enfermedad genética rara (1:36.000), producida por una mutación en el gen supresor de tumores *VHL* (3p25-p26). Aunque es principalmente de herencia autosómica dominante, también pueden darse mutaciones *de novo* (20%).

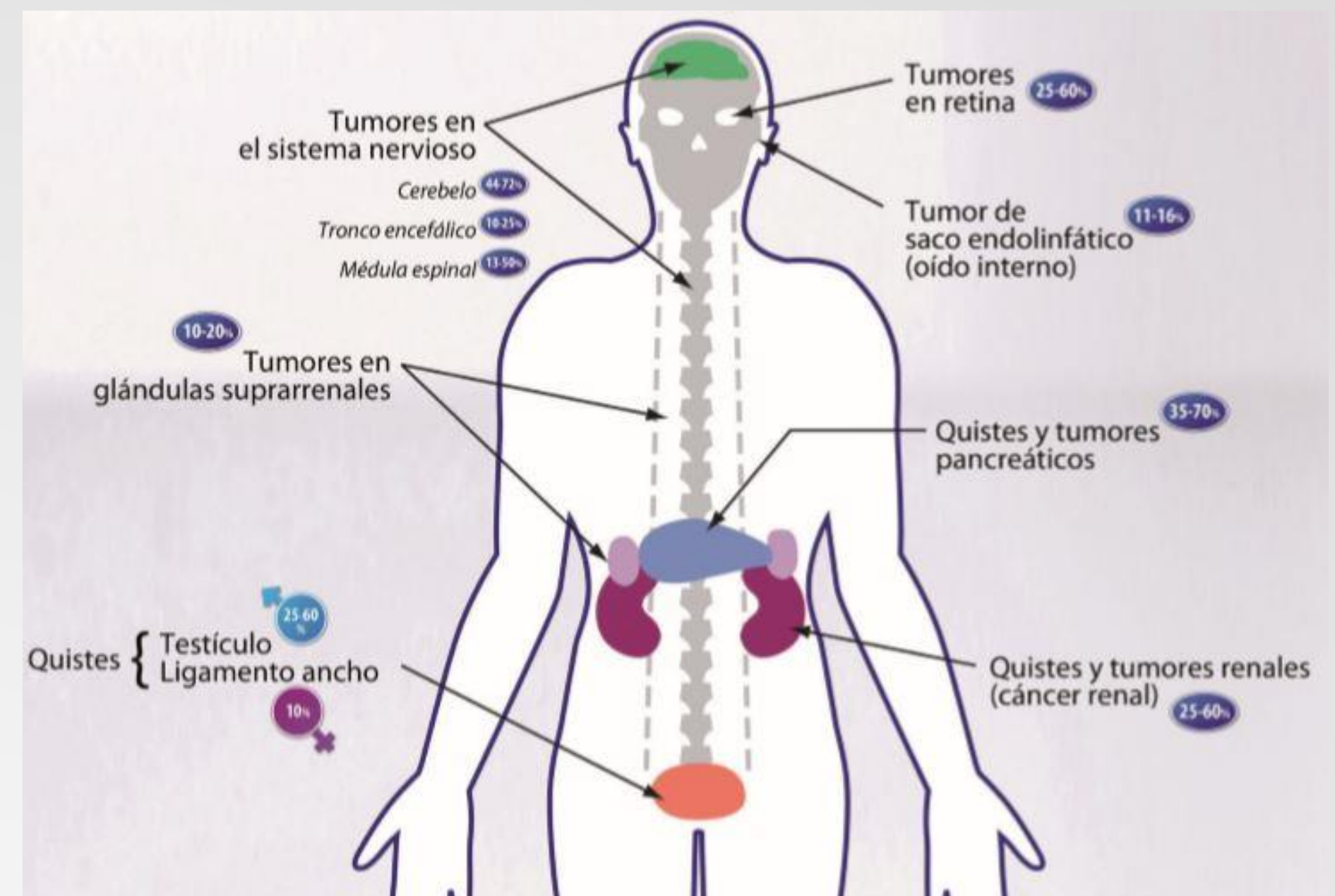
BIOQUÍMICA DE VHL

El gen *VHL* codifica la proteína pVHL, con un papel fundamental en la degradación de las subunidades alfa de los factores de transcripción inducibles de hipoxia HIF-1 y HIF-2, en condiciones normales de oxígeno. Siendo éste cofactor fundamental en la hidroxilación de HIF-1 α y HIF-2 α por hidroxilasas de prolinas, lo que permite la ubiquitinización por pVHL y degradación de dichos factores en el proteosoma.

En VHL al no ser correcta la expresión del gen, pVHL no ubiquitina HIF α , por lo que las subunidades α y β se unen, activando genes de respuesta a hipoxia implicados en procesos angiogénicos y proliferativos (VEGF, PDGF, TGF α).



MANIFESTACIONES CLÍNICAS



HEMANGIOBLASTOMA SNC

- ✓ Lesión benigna, con tasa de crecimiento variable.
- ✓ Síntomas neurológicos: debilidad, parestesias, ataxia, dismetría, nistagmo, afasia, aumento de la presión intracraneal.
- ✓ Diagnóstico y seguimiento: MRI y TAC.
- ✓ Tratamiento: CIRUGÍA
- ✓ Alternativas: Radiocirugía estereotáctica, inhibidores tirosin-quinasa (Semaxanib, Vatalanib, Sunitinib, Dovitinib o Pazopanib).

OBJETIVOS

Teniendo en cuenta las aplicaciones, efectos adversos y uso actual del propranolol en hemangioma infantil (IH), determinar si este fármaco tiene potencial suficiente, no como antitumoral, sino como tratamiento de la migraña, temblor esencial (ET) y ansiedad, principales síntomas de los hemangioblastomas de SNC en VHL.

MATERIAL Y MÉTODOS

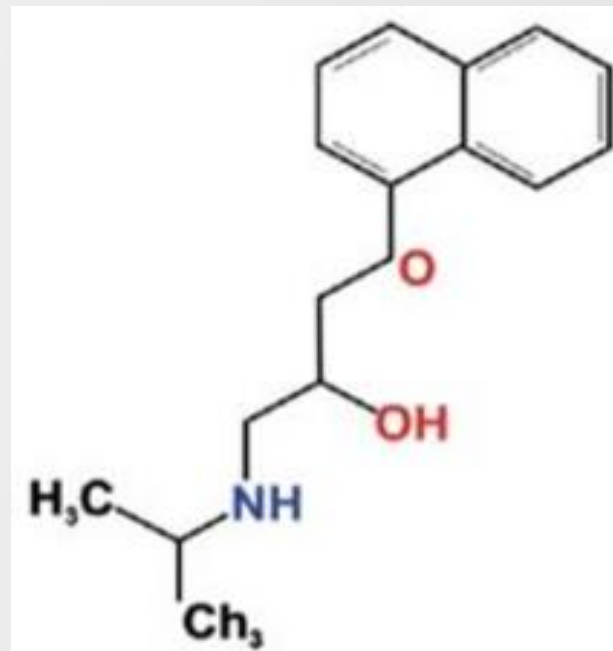
Revisión bibliográfica utilizando las bases de datos PubMed y MedlinePlus. Además, se consultaron la ficha técnica del propranolol en CIMA (AEMPS), el Manual para el paciente y la Guía médica de VHL (Alianza española de familias de von Hippel-Lindau) entre otros.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PROPRANOLOL

Derivado del pronotalol (1960), es un β -bloqueante adrenérgico no cardioselectivo, que actúa como antagonista competitivo de receptores β_1 y β_2 . Impide la unión de las catecolaminas, provocando un efecto cronótrópico e inótrópico negativo.

- ✓ Indicaciones: HTA (no de 1ª línea), angina de pecho, taquiarritmias, feocromocitoma, temblor esencial, ansiedad, migraña.
- ✓ Reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): bradicardia, fenómeno de Raynaud, hipoglucemia, fatiga y alteraciones SNC (trastornos del sueño, somnolencia).
- ✓ Contraindicaciones: asma, broncoespasmos, bradicardia, shock cardiogénico, hipotensión, acidosis metabólica, bloqueos cardíacos e insuficiencia cardíaca.



Origen del propranolol en hemangioblastomas de SNC: Hemangioma Infantil

Aplicación en los síntomas de los Hemangioblastomas del SNC en VHL

HEMANGIOMA INFANTIL (IH)	HEMANGIOBLASTOMA SNC
Tumor vascular benigno - células maduras (20% células endoteliales)	Tumor vascular benigno - células estromales poligonales de origen embriológico
Tumor vascular más frecuente de la infancia Aparece al nacimiento	Principalmente a edades tempranas, aunque puede darse a lo largo de toda la vida
Fase involutiva espontánea al año Desaparece a los 4 años de edad	No desaparece con el tiempo permanece y aumenta de tamaño
Vasos sanguíneos de la piel y tejido celular subcutáneo (cabeza y cuello)	Cerebelo, tronco del encéfalo y médula espinal
Propranolol (1ª línea), Corticoides (en desuso), Cirugía	Cirugía + alternativas ¿Propranolol?



- TEMBLOR ESENCIAL (ET):**
- 1ª línea de tratamiento: fármaco con mayor efecto
 - Efecto bloqueante periférico receptores β_2
 - Dosis 120-240mg/día
 - Reduce ET de brazos y extremidades inferiores
 - No relevante en ET de cabeza y voz
 - Inconvenientes: pérdida eficacia y efectos adversos (limitación en determinados grupos)
 - Nueva terapia: ICI 118.551

- ANSIEDAD:**
- Uso para mitigar síntomas físicos
 - Ansiolítico general sin suficiente eficacia para tratamiento único
 - Impide reconsolidación de recuerdos desagradables (nueva terapia en estrés postraumático)
 - Fármaco lipófilo, atraviesa BHE: acción principal en receptor β_1 (en estudio)
 - Estudio de nuevos fármacos como ICI, no más efectivo que placebo

- MIGRAÑA:**
- 1ª línea de tratamiento: β -bloqueante no selectivo más efectivo
 - Efecto vasodilatador de vasos cerebrales
 - Reduce un 50% ataques de migraña
 - Dosis indicadas 40-240mg/2-3 veces día (acción corta) o 1 vez al día (acción prolongada)
 - Uso en profilaxis migraña vestibular

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

- ✓ El propranolol es fármaco de primera línea frente a la migraña y el temblor esencial por su acción vasodilatadora y por bloquear receptores β_2 periféricos, respectivamente. En la ansiedad no se emplea en monoterapia por su menor acción sobre receptores β_1 .
- ✓ Los efectos secundarios que limitarían su uso en los hemangioblastomas de SNC serían los trastornos del sueño o un posible efecto negativo en el neurodesarrollo. Aunque, si dichos efectos fuesen significativos, ya habrían sido identificados al ser el propranolol un fármaco con más de 50 años en el mercado.
- ✓ El propranolol es una prometedora vía de tratamiento en hemangioblastomas de SNC en VHL, con un buen balance beneficio-riesgo. Sin embargo, aún son necesarios más estudios, que avalen su uso particular en VHL.
- ✓ La investigación simultánea de fármacos de experimentación más selectivos (ICI 118-551), puede suponer que el propranolol pase a ser solo un fármaco de transición a nuevas terapias más eficaces y con menos efectos adversos.

1. 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/>.
2. Alianza española de familias de von Hippel Lindau. La enfermedad de von Hippel-Lindau: Guía básica para profesionales de la salud. Toledo; 2011.
3. Maher RE, Neumann H, Richard S. von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. European Journal of Human Genetics. 2011; 19: 617-623.
4. Srinivasan AV. Propranolol: A 50-Year Historical Perspective. Ann Indian Acad Neurol. 2019;22 (1):21-26.
5. 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).