

Razonando la terapéutica: los Beta-Bloqueadores y su intromisión en Hemangiomas Infantiles

Rosalía Ballona Ch., MD¹

RESUMEN

Los hemangiomas infantiles son los tumores vasculares más frecuentes de la niñez, que afectan en un 80% cara y cuello; el 10% tienen crecimiento agresivo, pueden afectar la función o desfiguración del área afectada por lo que el tratamiento es una necesidad.

El tratamiento clásico con corticoides orales o intralesionales está siendo desplazado por el uso de los beta bloqueadores: Propranolol oral o Timolol tópico.

Reportamos nuestra experiencia, en casos tipo de hemangiomas infantiles: tratamiento previo con corticoides orales, propranolol desde inicio, solo tópico: timolol, ambos: propranolol más timolol. La regresión fué observada en todos los casos (100%)

Con nuestros resultados, concordantes con la literatura, consideramos a los beta-bloqueadores como medicación de primera línea en el tratamiento de los hemangiomas infantiles.²

Palabras clave: Hemangiomas, niños, beta-bloqueadores, propranolol, timolol.

SUMMARY

The Infantile hemangiomas are the most common vascular tumors of childhood, affecting 80% of face and neck, 10% of them have aggressive growth that can affect the function or disfigurement of the affected area so the treatment is a necessity.

The standard treatment with oral corticosteroids or intralesional is being displaced by the use of beta blockers: propranolol oral or topical timolol.

We report about our experience that in special particularities of infantile hemangiomas: previous treatment with oral corticosteroids, propranolol from the beginning, and single topic: timolol, both: propranolol plus timolol. The regression was observed in all cases (100%).

With our results, consistent them with the literature, we consider the beta blockers such as first-line medication in the treatment of the infantile hemangiomas.

Keywords: Hemangioma, children, beta blockers, propranolol, timolol.

1. Jefe del Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Salud del Niño. Docente de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Docente de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Miembro de la The Society for Pediatric Dermatology. Miembro Titular de la Sociedad Peruana de Pediatría. Miembro Titular de la Sociedad Peruana de Dermatología. Miembro Fundador de la Sociedad Latinoamericana de Dermatología Pediátrica. Miembro Titular del Círculo Dermatológico del Perú.
2. Dra. Rosalía Ballona. Jefe de Dermatología Pediátrica del Instituto Peruano de Salud del Niño. Clínica Internacional. Médico Investigador. Miembro del

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas infantiles son lesiones vasculares que ocurren solo en seres humanos y constituyen los tumores vasculares más comunes y benignos de la infancia. Se presentan en 4% a 5% de la población, afectando principalmente a prematuros, de bajo peso al nacer y es 4 veces más frecuente en el sexo femenino. La mayoría tiene como lesión precursora una pequeña mancha vascular, una pápula o una lesión telangiectásica. Su evolución natural es un proceso dinámico que hasta el momento no es claramente explicado pero que está dado por un período de proliferación (6-10 meses), estabilización y regresión o involución (5-10 años).^{1,2,3}

Pueden ser superficiales (afectar hasta dermis superficial), son los clásicos hemangiomas llamados en fresa o tener un compromiso profundo (dermis reticular) dando la apariencia de masa, los llamados “angiomas cavernosos”, las localizaciones mixtas son también descritas. Las formas localizadas son las más frecuentes con mejor pronóstico y las formas segmentarias, son las relacionadas con las complicaciones como: ulceración, sangrado, alteración de función o daño u obstrucción de estructuras anatómicas importantes (en área centrofacial, en genitales o en pliegues, etc.).^{1,2}

En la mayoría de pacientes las lesiones son únicas pero un 20% tienen lesiones múltiples, que pueden estar relacionadas con compromiso visceral (hígado, gastrointestinal, pulmonar, etc.). El 80% de estas lesiones tienden a afectar la cabeza y cuello reportándose un preocupante 10% de crecimiento agresivo, por lo que podemos asumir que en la mayoría de casos la no intervención puede ser la medida correcta.^{1,2,4,5}

La actitud expectante, de no intervención que debe tener el médico tratante en la mayoría de los casos, se ve frecuentemente influenciada por el impacto psicológico que estas lesiones ocasionan tanto en el paciente como en los padres, obligando muchas veces a buscar medidas terapéuticas que brinden algún beneficio con el mínimo riesgo.

Cuando es necesario instaurar un tratamiento en los hemangiomas (debido a que la autolimitación demora años), la edad del paciente, la localización y tamaño de lesión así como probables sus complicaciones son fundamentales para la elección del mismo y quizás, si estamos frente a una lesión potencialmente agresiva es mejor proponernos objetivos claros de alcanzar como: a) prevenir o mejorar la función alterada o controlar el dolor (los hemangiomas en fase de crecimiento rápido tienden a ser dolorosos), b) prevenir o mejorar la cicatrices o desfiguración y c) evitar las complicaciones que pueden ser de por vida.⁵

No hay terapia “gold standard” en el control de los hemangiomas. Las terapias han sido dirigidas a evitar las complicaciones y el crecimiento rápido de estas lesiones: evitar las ulceraciones con el uso de cicatrizantes o drogas que eviten el crecimiento como el uso de corticoides, Interferón alfa, ciclofosfamida, vincristina, Imiquimod, láser

e intervenciones quirúrgicas, todas con un grado variable de respuesta. El uso de corticoides siempre ha sido lo más recomendado; en un primer momento de aplicación tópica (ejm: Clobetasol),^{1,6} intralesionales como tratamiento efectivo (acetato de Triamcinolona, betametasona, dexametasona) cada 4-6 semanas con un máximo de 6 aplicaciones o corticoides sistémicos en casos de evolución tórpida (Prednisona o Prednisolona en dosis 3 mg/Kg/día por meses hasta el control de la fase proliferativa). La respuesta con los corticoides sistémicos ha sido satisfactoria en un 75% de casos y los efectos adversos severos como insuficiencia suprarrenal se han alcanzado desde la primera semana de su administración.^{1,5}

En la mayoría de pacientes las lesiones son únicas pero un 20% tienen lesiones múltiples, que pueden estar relacionadas con compromiso visceral (hígado, gastrointestinal, pulmonar, etc.).

Como uno de los hallazgos más favorecedores en estos últimos dos años,⁷ ha sido el uso de los beta-bloqueadores sistémicos y tópicos (Propranolol y Timolol) en el tratamiento de estas lesiones. Los reportes de su “uso experimental” en el tratamiento de los hemangiomas son cada vez más satisfactorias y prometen convertir a estas drogas como de primera línea en el tratamiento de los hemangiomas infantiles en general.

En nuestra práctica diaria no estamos exceptos de atender a pacientes con estas lesiones y al igual que en cualquier parte del mundo enfrentamos la problemática de la elección del mejor tratamiento; conocemos lo antiguo y lo nuevo, lo bueno y lo malo de los tratamientos y la necesidad de encontrar el mejor, dado que la población infantil afectada es la más frágil (neonatos o lactantes menores de 3 meses). En este reporte de casos presentamos nuestra experiencia con beta-bloqueadores en el tratamiento de hemangioma en situaciones especiales reportadas sus diferentes respuestas, con lo que esperamos aportar los diferentes comportamientos que pueden tener los hemangiomas (forma de respuesta) frente a los esquemas terapéuticos con los betas bloqueadores (respuesta conseguida de acuerdo a dosis, vía, duración de tratamiento). Se ha considerado un año de estudio debido que es el tiempo en que se pueden evaluar los resultados, de acuerdo a publicaciones internacionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio de casos, observacional; donde se seleccionaron pacientes de la consulta externa de Dermatología

Pediátrica durante los años 2009 al 2010, con diagnóstico de hemangiomas gigantes de crecimiento rápido con o sin tratamiento o con alguna complicación en los que era necesario instaurar alguna medida terapéutica. El objetivo era evaluar la respuesta a tratamientos con beta bloqueadores: Propranolol tabletas vía oral o casos de hemangioma localizados con Timolol 0,5% gel, tópico.

Se seleccionó un paciente tipo para cada caso

1. Reemplazo a corticoides orales
2. Inicio de propranolol con dosis graduales
3. Respuesta lenta a propranolol por el momento de inicio
4. En reactivación de lesión
5. En hemangioma ulcerado
6. En lesiones pequeñas

7. Necesidad de respuesta rápida por daño de función

En los casos donde era necesario el tratamiento sistémico se solicitó: Hemograma completo, pruebas de coagulación, glucosa sanguínea, evaluación por cardiólogo pediatra, electrocardiograma basal y evaluación pediátrica general.

El tratamiento sistémico fué con Propranolol tabletas a 2 mg/Kg/día cada 8 horas con ingesta de lactancia materna o artificial; de acuerdo a la dosis requerida se preparaban sobres del medicamento. En el caso de beta bloqueador tópico fué Timolol 0,5% gel, dos veces al día. La primera dosis era administrada y luego observada en el consultorio y los controles eran mensuales. El tratamiento se mantenía hasta conseguir la remisión de la lesión. Se consideró comunicación telefónica permanente con los familiares.

Caso 1: Lactante mujer de 1m 22 días con diagnóstico de Hemangioma superficial gigante de hemicara izquierda, recibe tratamiento inicial con Prednisolona 2.5 mg/Kg/día. Después de dos meses de tratamiento presenta apertura ocular limitada y fascie cushignoide marcada. Ante la pobre respuesta a los 4 meses de edad se inicia tratamiento con Propranolol 2mgr /kg/día con mejoría evidente a los 7 meses de tratamiento.(Figuras 1, 2 y 3)

Figura 1. Fascie cushinoide por tratamiento con corticoides orales.



Figura 2. Lesión vascular confluyente algo abultada.



Figura 3. Lesiones telangiectásicas residuales.



Caso 2: Lactante mujer que desde los 15 días de recién nacida es diagnosticada de hemangioma hemicara izquierda de crecimiento rápido, recibiendo tratamientos incompletos con Imiquimod 5% crema y crioterapia. Al 1er mes de vida inician tratamiento Propranolol a 0,8 mg/Kg/día con aumentos graduales semanales sin ninguna respuesta evidente. A los dos meses de edad, se inicia Propranolol a 2 mg/Kg/día con respuesta favorable hasta 7 meses de tratamiento. (Figuras 4 y 5)

Figura 4. Lactante de 2 meses de edad, recibió 1 mes de tratamiento gradual con propranolol.



Figura 5. Después de 7 meses de tratamiento



Caso 3: Lactante mujer de 2 meses con lesión angiomatosa que compromete ángulo interno y párpados de ojo izquierdo. Recibe tratamiento con Propranolol 2 mg/Kg/día. Tratamiento administrado en forma regular observándose respuesta buena a partir del 4to mes de tratamiento y es favorable a los 11 meses de tratamiento. (Figuras 6 y 7)

Figura 6. Lactante de 2 meses de edad, inició tratamiento con propranolol.



Figura 7. Paciente 13 meses de edad, después de 11 meses de tratamiento.



Figura 8. Lesión vascular rojo vinoso, uniforme, abultada.



Figura 9. Lesión vascular con áreas claras y telangiectásicas.



Caso 4: Lactante varón que desde nacimiento presenta lesión vascular amplia en labio superior, tabique y ala nasal, mejilla izquierda. Ulceración de mucosa oral amplia. Desde los 20 días de recién nacido recibe Metilprednisolona 3 mg/Kg/día por 4 meses en forma irregular, con mejoría parcial. A los 7 meses de edad se le inicia con Propranolol 2 mg/Kg/día, lo recibe por 5 meses en forma regular y luego lo suspende bruscamente. Un mes después se evidencia reactivación de lesión por lo que se reinicia medicación con buena respuesta. (Figuras 8 y 9)

Caso 5: Lactante mujer, nace a las 34 semanas, 2da gemelar, que desde nacimiento presenta hemangioma segmentario que compromete cara interna de muslo, zona inguinal y genital: labio mayor lado derecho, con ulceración en glúteo del mismo lado. A partir del 1er mes de vida, recibe Propranolol a 2 mg/Kg/día, con respuesta muy satisfactoria a los 5 meses de tratamiento. (Figuras 10 y 11)

Figura 10. Hemangioma segmentario con ulceración amplia



Figura 11. Lesión vascular residual, tenue con tejido de cicatrización.



Figura 12. Lactante de 1 mes de edad inicia tratamiento tópico con timolol gel 0,5%.



Figura 13. A dos meses de tratamiento, involución de lesión.



Caso 6: Lactante mujer de 1 mes de vida, presenta desde nacimiento lesión vascular localizada en área preauricular izquierda. Recibe Timolol 0,5% gel, aplicación dos veces al día, con disminución marcada de lesión a 3 meses de tratamiento. (Figuras 12 y 13)

Caso 7: Lactante varón de 3 meses de vida con hemangioma capilar que compromete el parte media del dorso de la nariz y con estrabismo evidente. Recibe solo Propranolol 2 mg/Kg/día por 2 meses respuesta lenta y luego terapia combinada Propranolol más Timolol por 2 meses con respuesta muy rápida. (Figuras 14 y 15)

Figura 14. Lactante varón, hemangioma dorso de nariz y estrabismo.



Figura 15. A 4 meses de tratamiento con propranolol y dos meses con timolol.



El análisis histológico de los hemangiomas infantiles, muestra que son tumores altamente celulares, que incluyen mayormente células endoteliales, pericitos, células dendríticas y células mastoides.

RESULTADOS

Los casos correspondieron a 5 lactantes mujeres y 2 lactantes varones. La edad de inicio del tratamiento con Propranolol fué lo más temprano al 1er mes de vida y lo más tardío a los 7 meses. En todos los casos tratados con Propranolol a 2 mg/Kg/día se evidenció una respuesta favorable a partir del 4to mes de tratamiento y el tiempo más largo de administración fué hasta 11 meses de medicación. No hubo necesidad de reajustar dosis del medicamento y se suspendía cuando en dos meses continuos no había respuesta, la lesión se mantenía telangiectásica sin mayor variación.

En los casos que recibían previamente corticoides sistémicos (casos 1 y 4) la respuesta fué más rápida, dentro de las primeras semanas comparada con los que reciben desde el inicio solo Propranolol, lo que concuerda con reportes previos.

Cuando se inicia Propranolol a dosis bajas y aumentos graduales la respuesta es más lenta como en el caso 2. En algunas localizaciones como las áreas periorificiales la tendencia es a una respuesta lenta, como lo observado en nuestra paciente caso 3.

En el caso 4, hay dos hechos a resaltar, primero la buena respuesta a pesar de iniciar tardíamente el tratamiento cuando el paciente tenía 7 meses de edad y segundo hay reactivación de lesión cuando es suspendido bruscamente.

Otro hallazgo, que concuerda con la literatura, es lo observado en la paciente caso 5, con hemangioma ulcerado donde el tratamiento conduce no solo a involución de lesión sino también a una cicatrización rápida, no observada con tratamientos clásicos.

En el caso de hemangioma localizado, la paciente caso 6, tratada con Timolol 0,5% gel la respuesta de involución

fué muy sorprendente a los 3 meses de tratamiento, quedando muy reducida.

Comprobamos que la terapia combinada, oral y tópica como está reportada en algunos casos, es efectiva, sobre todo cuando se necesita una respuesta rápida como nuestro paciente del caso 7, donde la lesión estaba condicionando un estrabismo.

En todos los casos, se evidencia que la mejoría de la lesiones queda hasta un estado de lesión telangiectásica.

COMENTARIO

En el tratamiento de los hemangiomas agresivos o complicados los corticosteroides orales han sido de elección, estos medicamentos son efectivos cuando son indicados en fase de crecimiento de la lesión: fase proliferativa (durante los primeros meses de vida del lactante afectado), a altas dosis y por varios meses, reportándose una respuesta satisfactoria solo en el 75% de casos. Cabe resaltar que con los corticosteroides orales, la asociación entre “buena respuesta de la lesión” y los “efectos adversos que presenta el paciente” (desde trastornos neurológicos: irritabilidad, fascie cushingnoide, retardo del crecimiento, entre los más saltantes) han hecho que esta medida terapéutica, sea siempre muy discutida, más aún si se reporta que en el 25-30% de casos no hay respuesta importante.^{4,5}

El análisis histológico de los hemangiomas infantiles, muestra que son tumores altamente celulares, que incluyen mayormente células endoteliales, pericitos, células dendríticas y células mastoides; las que adoptan apariencias arracimadas y expresan marcadores propios, con pequeños canales vasculares con luz apenas visible. La expresión de factores angiogénicos incluyendo el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) colocan a los hemangiomas como resultado de un cuadro angiogénico; pero por hallazgo dentro de ellos de células inmaduras sugiere un origen a partir de células progenitoras cuyo reservorio sería la placenta o medula ósea. Hasta el momento los hemangiomas son un conglomerado de células endoteliales de origen no preciso.^{8,9}

En los hemangiomas hay un aumento de VEGF y en sus células endoteliales existe una mayor actividad de los receptores de VEGF-R2 (receptores relacionados con la proliferación celular), debido a que la expresión de VEGF-R1, que es la contraparte, es suprimida por la actividad del NFAT (nuclear factor of activated T cells), el cual también regula la actividad de la b1-integrina y de marcador 8 del endotelio tumoral (TEM8), los cuales forman complejos con el VEGF-R2. Por lo tanto los tratamientos que actúen a estos niveles, ya sea interfiriendo la unión con el receptor (VEGF-VEGF.R2) o con la liberación de b1-integrina o TEM8, alterarían la actividad de las células endoteliales, disminuirían el proceso de proliferación y por ende disminuirían el crecimiento de los hemangiomas. El NFAT también, es un

inductor de la secreción de metalo -proteína 9 (MMP-9), la cual induce angiogénesis en células endoteliales de la microvasculatura humana.⁸⁻¹²

Mientras las sofisticadas investigaciones se centran en el entendimiento de los mecanismos celulares y moleculares que contribuyen al crecimiento e involución de los hemangiomas, el día menos esperado en forma fortuita aparece el control del crecimiento de los hemangiomas con el uso del propranolol.^{7,8}

El uso de propranolol está indicado en los casos de hemangiomas de crecimiento agresivo, localización interna como el caso de los hemangiomas hepáticos, en hemangiomas agresivamente obstructivos como los laríngeos o subglóticos;^{13,14} pero hasta el momento no hay consenso en cuanto a dosis ni hay esquema definido a seguir, las experiencias personales abundan y los resultados excelentes obtenidos son invalorable, comparado con los resultados obtenidos con la terapia clásica de corticoides orales.

Hasta el momento los hemangiomas son un conglomerado de células endoteliales de origen no preciso.^{8,9}

Su mecanismo de acción en los hemangiomas no es del todo claro, conocemos que el propranolol es un beta bloqueador no selectivo de receptores adrenérgicos cuyo posible efecto terapéutico en hemangiomas incluye vasoconstricción que es visible inmediatamente con cambio de color y ablandamiento de la lesión. Sus efectos mayores y más importantes están relacionados con su ligazón a receptores beta adrenérgicos incluyendo B2-AR (VEGF-R2) limitando de esta forma la actividad de los factores angiogénicos VEGF y bFGF y regulando la apoptosis de células endoteliales, también está relacionado con la disminución de la producción de VEGF, bFGF. Tiene un rol selectivo en inhibir la expresión de MMP-9, con lo que aumenta sus propiedades anti angiogénicas.^{8,9} Estas explicaciones en hemangiomas son producto de la extrapolación de todas las actividades del propranolol en diferentes tejidos.¹¹

Y mientras en la comunidad dermatológica no terminamos de sorprendernos con los resultados obtenidos con el propranolol vía oral, en la literatura como para cerrar el círculo, se reporta el uso de los beta bloqueadores tópicos como el Timolol 0,5% gel, sin riesgos de efectos adversos,¹⁴ y el cual pudimos comprobar en un hemangioma pequeño, localizado.

Estos bloqueadores no selectivos, Propranolol como Timolol convertidos actualmente en tratamiento de primera línea en el tratamiento de los hemangiomas infantiles, han superado largamente al uso de corticoides orales pero en

este momento se enfrentan a drogas anti-hipertensivas beta bloqueadoras selectivas como el Acebutolol,¹⁵ que también está siendo probado en el tratamiento de estas lesiones vasculares.

Solo nos cabe mencionar que estos fármacos no están libres de efectos adversos que hay que mencionar como: Bradicardia, hipotensión e hipoglucemia como los más relevantes, motivo por el cual debe fraccionarse la dosis y debe indicarse a los familiares que la administración con alimentos, es obligatoria.⁵

Consideramos necesario el reporte de nuestra experiencia y su difusión el mundo de nuestros pediatras, ya que son ellos los receptores iniciales de estos pacientes y sus indicaciones oportunas son vitales para iniciar un tratamiento precoz en casos necesarios.

CONCLUSIONES

En caso de tratamiento de hemangiomas con propranolol:

- Respuesta más rápida, si recibió tratamiento previo con CTS orales.
- Resultados son lentos, con dosis iniciales bajas y aumentos graduales.
- El retiro brusco está asociado con reactivación de lesión.
- Las localizaciones periorificiales son de respuesta lenta.
- Se estimula la cicatrización rápida.

Con timolol tópico: En lesiones pequeñas puede ser terapia única o como coadyuvante o al retirar tratamiento con propranolol.

Acebutolol una nueva alternativa, con menos efectos que está en fase de prueba.

Los betabloqueadores son medicación de primera línea en el tratamiento de hemangiomas infantiles.

Referencias

1. Schwartz RA, Sidor MI, Musumeci ML, Lin RL, Micali G. Infantile haemangiomas: a challenge in Paediatric Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:631-638.
2. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin S, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Nopper AJ, Frieden IJ. Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics* 2008;122:360-367.
3. Frieden IJ, Haggstrom, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L. Infantile hemangiomas: Current knowledge, future directions: Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:383-406.
4. Haggstrom AN, Frieden IJ. Hemangiomas: Past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S50-S52.
5. Maguiness SM, Frieden IJ. Current Management of Infantile Hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29:106-114.
6. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, and Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:281-286.
7. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-2651.
8. Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, Lipsker D, Dupuis E, Ezzedine K, Vergnes P, Taïeb A, Léauté-Labreze C. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report. *Pediatrics* 2009;124:e423-e431.
9. Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis* 2009;12:197-201.
10. Acevedo LM, Cheresch DA. Suppressing NFAT increases VEGF signaling in Hemangiomas. *Cancer Cell* 2008;14:429-430.
11. Annabla B, Lachambre MP, Plouffe K, Moumdjian R, Beliveaub R. Propranolol adrenergic blockade inhibits human brain endothelial cells tubulogenesis and matrix metalloproteinase-9 secretion. *Pharmacol Research* 2009;60:438-445.
12. Frieden IJ, Drolet BA. Propranolol for Infantile Hemangiomas: Promise, Perfil, Pathogenesis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:642-644.
13. Truong MT, Chang KW, Berk DR, Heerema-McKenney A, Bruckner AL. Propranolol for the Treatment of a Life-Threatening Subglottic and Mediastinal Infantile Hemangioma. *J Pediatr* 2010;156:335-338.
14. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical Timolol Gel for Infantile Hemangiomas: A Pilot Study. *Arch Dermatol* 2010; 146:564-565.
15. Blanchet C, Nicollas R, Le Bigorre M, A Pascal, Mondain M. Management of infantile subglottic hemangioma: Acebutolol or propranolol? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:959-961.