



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

**GRADO EN MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO**

**TRATAMIENTO DE LOS
HEMANGIOMAS INFANTILES
CON PROPRANOLOL**

**TREATMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS
WITH PROPRANOLOL**

Autor:

D. Diego Fernández-Samos Fernández

Directores:

**Dr. D. Juan Ramón Sanz Giménez-Rico
Dr. D. Rubén Álvarez García**

Santander, Junio 2017

ABREVIATURAS

AP	Atención Primaria
AV	Aurículoventricular
BFGF	Factor de crecimiento fibroblástico básico
CAULE	Complejo Asistencial Universitario de León
cm	centímetro
csp	cantidad suficiente para
EA	Efectos Adversos
ECG	Electrocardiograma
EMA	Agencia Europea del Medicamento
et al	et alli “y otros”
FC	Frecuencia Cardíaca
gr	gramo
IH	Infantile Hemangioma
h	hora
H	Hembra
HI	Hemangioma infantil
HIF	Factor de inducción de hipoxia
HSS	Escala de Severidad del Hemangioma
ISSVA	Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares
Kg	Kilogramo
lpm	latidos por minuto
mg	miligramo
min	minuto
ml	mililitro
OP	Oral propranolol
ORL	Otorrinolaringología
PA	Presión arterial
PO	Propranolol oral
RM	Resonancia Magnética
SNC	Sistema Nervioso Central
TA	Tensión arterial
TC	Tomografía Computarizada
V	Varón
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

SÍMBOLOS

♂	Varón
♀	Hembra

ÍNDICE

Capítulo	Página
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
A. Definición, incidencia y patogenia del hemangioma infantil (HI)	9
B. Tipos de HI y clasificaciones	10
C. Asociaciones a otros síndromes	11
D. Diagnóstico: características clínicas, pruebas complementarias	12
E. Diagnóstico diferencial	13
F. Complicaciones y comorbilidad del HI	14
G. Tratamiento del HI	14
H. Tratamiento del HI con propranolol	15
OBJETIVOS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	36
A. Indicaciones e introducción del tratamiento. Dosificación	37
B. Efectos adversos y monitorización	39
C. Evaluación del tratamiento	40
D. Patogénesis del HI	41
E. Mecanismo de acción del propranolol	42
F. Plan terapéutico en los HI	44
CONCLUSIONES	48
BIBLIOGRAFÍA	50
AGRADECIMIENTOS	56

RESUMEN

RESUMEN

Introducción. Con una prevalencia del 4-10%, los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores benignos más frecuentes en la infancia.

Objetivo. Valorar la efectividad y seguridad del propranolol oral (PO) para tratar HI. Puesta al día y revisión del tema.

Material y métodos. Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de una serie de HI complejos, en fase proliferativa, tratados con PO en el Servicio de Cirugía Plástica del Complejo Asistencial Universitario de León. Valoración de la respuesta terapéutica: reducción del volumen, ulceración, aclaramiento del color, mejoría de los síntomas, grado de satisfacción paterna, efectos secundarios y secuelas.

Resultados. Se trataron 5 niños con HI (2 niñas y 3 niños). Localización predominante cefálica y un caso además localización poplíteica de gran tamaño. Dos casos focales y tres multifocales. Tres casos ulcerados y sangrantes. El tratamiento se inició entre los dos y los cinco meses de edad adaptando la dosis y duración a cada caso y en función de la respuesta. En todos los casos la respuesta al tratamiento fue muy rápida y excelente, sin efectos adversos.

Conclusión. El propranolol oral es de primera elección y constituye la primera línea de tratamiento en los HI. Puede ser administrado de forma ambulatoria y es bien tolerado.

Palabras clave: Hemangioma infantil, Propranolol

ABSTRACT

Introduction. With a prevalence of 4.5-10%, infantile haemangiomas (IH) are the most common benign tumours of infancy.

Objective. To assess the efficacy and security of oral propranolol (OP) to treat IH. Update and review of the question.

Methods. Observational, descriptive and retrospective study of problematic and proliferative IH treated in the Plastic Surgery Unit of University Hospital of León (Spain). Therapeutic response was valorated about changes in color, reduction in the size of the mass, softening of the texture, ulceration, hemorrhage, symptoms, parents compliance, adverse effects and sequelae.

Results. Five children (two females-three males) suffering from IH were treated with OP. Predominant localization in the head and one case in popliteal region. Two focal and three multifocal cases. Three of them ulcerated. The beginning of treatment was between two and five months. Dosification and duration was adapted for each case. In our series, rapid and excellent therapeutic effects were observed in the children treated with OP without adverse side events.

Conclusions. Oral propranolol is now the first-line agent for the treatment of complicated IH. It should be administered as outpatient therapy and is well tolerated.

Key-words: Infantile hemangioma, Propranolol

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Las anomalías vasculares son un grupo heterogéneo de patologías cuyo denominador común es la alteración de la morfogénesis vascular. Dentro de ellas podemos hacer una distinción entre tumores vasculares (benignos y malignos) y malformaciones vasculares.

Los tumores vasculares son verdaderas neoplasias con proliferación celular endotelial. El tumor vascular más frecuente en la infancia es el hemangioma infantil (HI). Actualmente, la clasificación ISSVA¹ (International Society for the Study of Vascular Anomalies) divide a los tumores vasculares en benignos y malignos, en función de sus hallazgos histológicos (Tabla 1). Los tumores malignos tienen capacidad de metastatizar y tienen un peor pronóstico.

Tumores vasculares benignos	Hemangioma infantil Hemangioma congénito: rápidamente involutivo, no involutivo y parcialmente involutivo Angioma en penacho Hemangioma de células fusiformes Hemangioma epitelioide Granuloma piógeno (hemangioma capilar lobular)
Tumores vasculares localmente agresivos o borderline	Hemangioendotelioma kaposiforme Hemangioendotelioma retiforme Hemangioendotelioma compuesto Sarcoma de Kaposi Tumor de Dabska
Tumores vasculares malignos	Angiosarcoma Hemangioendotelioma epitelioide

Tabla 1. Clasificación ISSVA de los tumores vasculares

Las malformaciones vasculares son consecuencia de alteraciones en la vasculogénesis, sin recambio celular. Presentan un crecimiento progresivo con exacerbaciones en determinadas condiciones (infección, traumatismo y edad puberal). La clasificación ISSVA también divide las malformaciones vasculares en función del tipo de vaso implicado en simples, cuando existe una única malformación vascular, y complejas, cuando dos o más malformaciones vasculares están presentes en la misma lesión (Tabla 2).

SIMPLES	Capilares Linfáticas Venosas Arteriales
COMPLEJAS	Fistula arteriovenosa Malformación arteriovenosa Malformación capilar-linfático-venosa Malformación capilar-venosa ((Klippel-Trenaunay) Malformación linfático-venosa Malformación capilar-arteriovenosa Malformación capilar-linfática-arteriovenosa

Tabla 2. Clasificación ISSVA de las anomalías vasculares

Los tumores vasculares benignos y malignos y las malformaciones vasculares presentan una serie de manifestaciones distinguibles que contribuyen a diferenciarlos (Tabla 3).

TUMORES BENIGNOS	TUMORES MALIGNOS	MALFORMACIONES VASCULARES
Se desarrollan en las primeras semanas de vida	Adquiridos en la edad adulta	Presentes al nacimiento
Crecen en los primeros meses	Crecimiento rápido	Comportamiento estable
Involución espontánea	Agresivos	Curso crónico

Tabla 3. Diagnóstico diferencial

A. Definición, incidencia y patogenia del hemangioma infantil

Los HI son tumores benignos producidos por la proliferación de las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Son los tumores benignos y los tumores vasculares más frecuentes en la infancia, con una incidencia del 4-10% en niños menores de 1 año. Son más frecuentes en la raza caucásica y en el sexo femenino, con mayor incidencia en prematuros y recién nacidos de bajo peso^{2,3}.

La biología de los HI es única, puesto que, a diferencia de otras lesiones proliferativas, tienden a regresar e involucionar espontáneamente, por mecanismos o señales intercelulares que no son del todo conocidos. Por ello, en la mayoría de los casos, la observación y actitud expectante suponen la pauta a seguir.

No obstante, aproximadamente un 10% de los HI deben recibir tratamiento, bien sea por un compromiso de funciones vitales, por ulceración y sangrado o porque van a dejar secuelas⁴.

Por regla general, los HI infantiles tienen 3 fases evolutivas: una proliferativa en la que la lesión crece aceleradamente, un periodo de estabilidad y una involutiva en la que, independientemente del tratamiento, la lesión se atenúa de color y disminuye de tamaño. La duración de cada una de estas fases varía en función del tipo de HI: algunos tipos de HI tienen un periodo proliferativo mínimo o nulo, como en el caso de los abortivos, mientras que esta fase puede prolongarse más de un año en los HI profundos y en los segmentados.

La fase proliferativa comprende el primer año de vida. El periodo de mayor crecimiento del hemangioma suele ocurrir en los 3 primeros meses de vida, alcanzando en muchos casos su tamaño máximo al sexto mes. También se ha observado que algunos HI presentan una fase proliferativa muy larga, pudiendo seguir creciendo más allá de los 12 meses. La fase involutiva suele comenzar en torno al año de vida y se prolonga habitualmente durante años, de forma que a los 7 años hasta un 70% de los HI alcanza la regresión completa. El signo más precoz de involución es un ligero aclaramiento de la lesión hasta un color rosado. Posteriormente comienzan a aparecer áreas blanquecinas o grisáceas inicialmente centrales, con extensión periférica progresiva. Sumado a los cambios en la coloración, también se produce disminución de la tensión y consistencia del hemangioma.

Finalmente llegan a desaparecer o dejan un saco fibroadiposo residual en función del tamaño de la lesión⁵⁻⁶.

La patogenia del HI no se conoce con exactitud. Parece probable que intervengan mecanismos controlados por múltiples genes, así como ciertos factores locales. Actualmente existen 3 hipótesis que no son mutuamente excluyentes ni capaces de explicar la totalidad de la patogénesis. Estas hipótesis, sin entrar en ellas, son la embolización de células endoteliales placentarias, el aumento de la actividad angiogénica y vasculogénica en áreas localizadas, y la hipoxia tisular⁷⁻⁸.

B. Tipos de HI y clasificaciones

Los HI infantiles pueden clasificarse según el estado evolutivo, según la profundidad de afectación en piel y según el patrón de distribución⁹. Según la evolución podemos dividirlos en proliferativos (componente superficial rojo brillante y componente profundo a veces de gran tamaño) y en involutivos (componente superficial con pérdida de coloración, adquiriendo una tonalidad grisáceo-blanquecina con disminución progresiva del volumen). Según la profundidad podemos clasificarlos en superficiales, profundos y mixtos (Tabla 4):

PROFUNDIDAD	ASPECTO CLÍNICO	LOCALIZACIÓN
Superficiales	Pápulas, placas o tumores de color rojo brillante, con superficie lobulada o lisa	Dermis superficial
Profundos	Tumoraciones azuladas o del color de piel normal, presentando a veces telangiectasias en la superficie. Aparición tardía y tienden a proliferar durante más tiempo	Dermis profunda y tejido celular subcutáneo
Mixtos	Componente doble superficial (que causa el color rojo de la lesión) y profundo (que aporta volumen)	Dermis y tejido celular subcutáneo

Tabla 4. Clasificación de los HI por profundidad

Según el patrón de distribución los dividimos en focales, segmentarios, indeterminados y multifocales (Tabla 5):

PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN	ASPECTO CLÍNICO
Focales	Lesiones de límites netos, redondeadas en forma de placas o nódulos
Segmentarios	Distribuidos por un segmento corporal, con límites difusos y con mayor riesgo de ulceraciones y otras malformaciones. Más frecuentes en región cefálica y miembros superiores
Indeterminados	Forma intermedia entre el focal y el segmentario
Multifocales	Varias lesiones focales en distintas localizaciones

Tabla 5. Clasificación de los HI en función del patrón de distribución

C. Asociaciones a otros síndromes

Los HI, especialmente los de cabeza, cuello y de región lumbosacra, pueden estar asociados a alteraciones estructurales subyacentes y presentarse como componentes pertenecientes a otros síndromes según su localización y extensión. Se han descrito dos síndromes típicamente asociados¹⁰:

- Síndrome **PHACES** (*Posterior fossa malformations-Hemangiomas-Arterial anomalies-Cardiac defects-Eye abnormalities-Sternal cleft/Supraumbilical raphe syndrome*).
- Síndrome **PELVIS** (*Perineal hemangioma-External genitalia malformation-Lipomyelomeningocele-Vesicorenal abnormalities- Imperforate anus-Skin tag*).

El síndrome PHACES describe las alteraciones asociadas a los hemangiomas faciales grandes y segmentarios. Entre las malformaciones asociadas al síndrome PHACES encontramos¹¹:

- Malformaciones de estructuras del SNC: pueden ser en fosa posterior (síndrome de Dandy Walker), supratentoriales (displasia cortical y subcortical), hipofisarias (déficit de hormona del crecimiento, hipotiroidismo y diabetes insípida).
- Malformaciones arteriales: disgenesias, trayecto anómalo, estenosis, ectasias, hipoplasias, no visualización de vasos cerebrales.
- Alteraciones cardiovasculares: coartación de aorta, origen aberrante de la arteria subclavia, alteración del septo, persistencia de foramen oval.
- Alteraciones oculares: microftalmia, hipoplasia del nervio óptico y del iris, persistencia de la vasculatura retiniana fetal, cataratas congénitas.
- Hendidura esternal y rafe supraumbilical (defectos de la línea media): fusión de arcos costales, *pectum excavatum* y ectopia tiroidea.

Cuando los hemangiomas faciales se presentan afectando a los segmentos frontal, maxilar superior, submandibular o nasal, el riesgo de asociación a alteraciones del SNC, oculares o cardíacas es alto. En estos casos estaría indicado realizar una resonancia magnética (RM) cerebral, una angio-RM, un ecocardiograma y una exploración oftalmológica.

El síndrome PELVIS se ha propuesto para referirse al conjunto de alteraciones asociadas a los hemangiomas grandes o segmentarios de la región lumbosacra. Entre las malformaciones asociadas al síndrome PELVIS, encontramos¹²:

- Disrafia espinal: lipomeningocele, médula anclada, lipoma intramedular.
- Perineales: ano imperforado, ano anterior ectópico, fístula rectoperineal.
- Genitourinarias: riñón único, reflujo vesicoureteral, alteraciones de la vejiga urinaria, genitales externos ambiguos, escroto bífido, hiper o hipotrofia vulvar.

En caso de sospecha de síndrome PELVIS estaría indicada la realización de una ecografía genitourológica y un cribado de disrafismo oculto.

D. Diagnóstico: características clínicas, pruebas complementarias

El diagnóstico de los HI se realiza fundamentalmente mediante el examen físico y la historia evolutiva de la lesión. Los datos clínicos clave para el diagnóstico de los HI son⁶:

- No están presentes al nacer.
- La lesión se desarrolla en el primer mes de vida con rápido crecimiento en los primeros 2-6 meses.
- Suelen ser lesiones tumorales de consistencia gomosa, de coloración rojo intenso si tienen componente superficial.
- No se palpa pulso ni frémito.
- Entre el 30-50% de los HI presentan una lesión precursora en forma de mácula pálida, rosada o telangiectásica.

En la figura 1 vemos el algoritmo diagnóstico³ del Consenso Español sobre el HI.

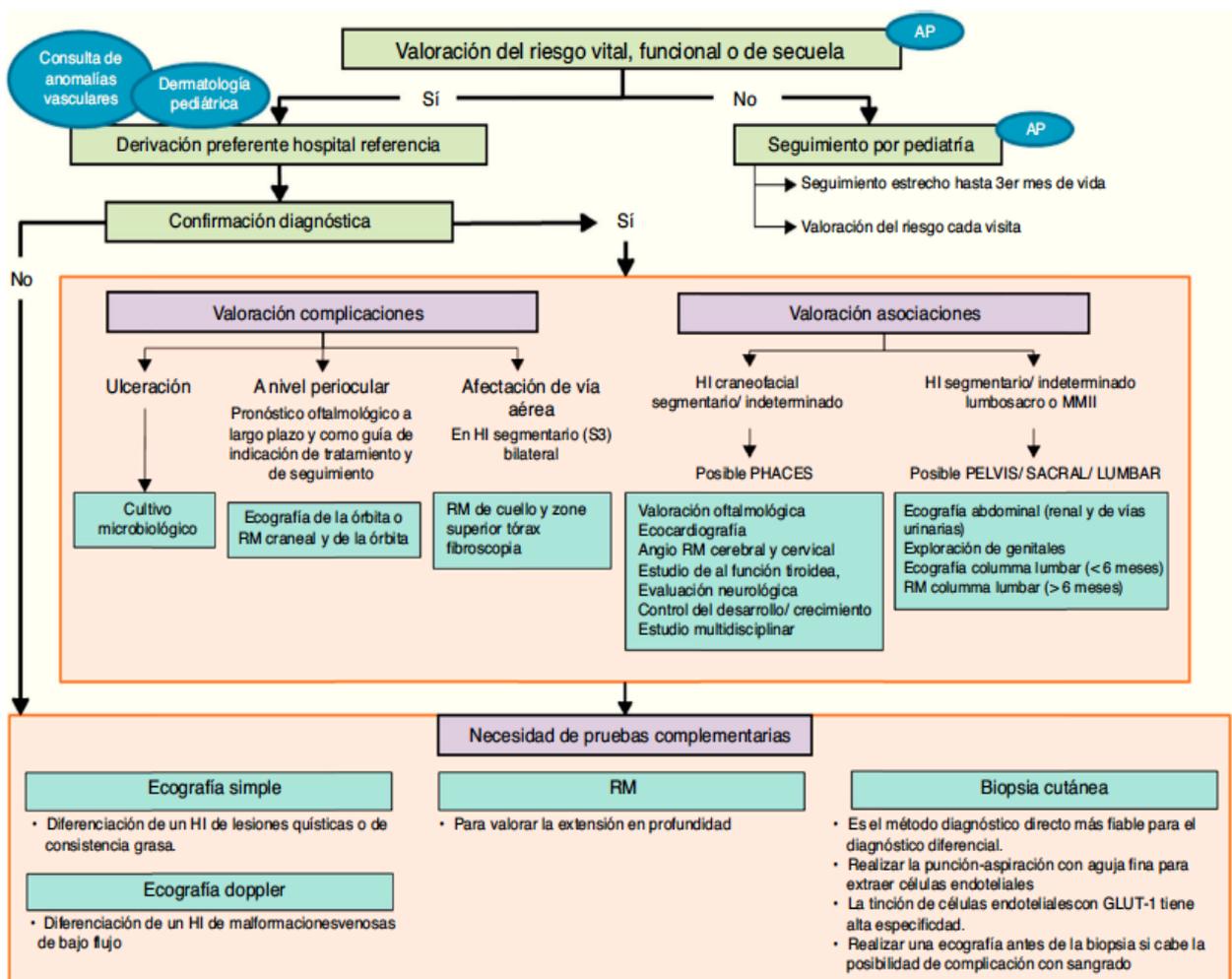


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del hemangioma infantil. Consenso Español.

Las técnicas radiológicas como ecografía, tomografía computarizada (TC) o RM tienen importancia en el diagnóstico de los HI profundos, ya que en los superficiales y mixtos el diagnóstico suele ser clínico. Las características radiológicas pueden variar en función de la fase evolutiva del hemangioma: mientras que en la fase proliferativa presentan un alto flujo, en la fase involutiva el flujo es bajo o ausente. La RM es la técnica más útil para conocer la extensión y características tisulares de las diferentes lesiones vasculares. La afectación interna de un HI no tiene por qué guardar relación anatómica con el hemangioma cutáneo. Los HI viscerales suelen ser asintomáticos y pueden localizarse en diversos órganos, siendo más frecuente en el hígado. Sin embargo, en ocasiones la clínica puede ayudarnos a diagnosticar hemangiomas internos (estridor, tos o afonía en caso de hemangiomas en la vía aérea, hemorragia intestinal en caso de que se localicen en el tracto gastrointestinal, compromiso respiratorio, etc.). En el caso de que no se confirme el diagnóstico con estas técnicas radiológicas podemos recurrir al estudio histológico¹³.

El estudio inmunohistoquímico resulta de utilidad para confirmar el diagnóstico de HI, ya que presentan niveles elevados de inmunorreactividad para la proteína GLUT-1, ausente en otros tipos de tumores y malformaciones vasculares. Las características histopatológicas se relacionan con la etapa del desarrollo en el que se encuentren, pudiendo extenderse la afectación desde la dermis superficial al tejido celular subcutáneo, incluso afectándose tejidos adyacentes como las glándulas salivales o el músculo¹⁴⁻¹⁵.

E. Diagnóstico diferencial

Los hemangiomas pueden compartir características clínicas con otras entidades en función de la fase proliferativa en la que se encuentren o en función de su localización. Así, en los estadios iniciales en los que las lesiones son proliferativas debemos diferenciarlos de las malformaciones capilares y de las telangiectasias. En el caso de los hemangiomas profundos el diagnóstico diferencial se puede hacer con ayuda de técnicas radiológicas, ya que hay entidades que pueden simular un hemangioma profundo como las malformaciones vasculares (especialmente las venosas y linfáticas), el angioma en penacho y el hemangiopitelioma kaposiforme¹⁶.

También se debe plantear el diagnóstico diferencial con otros tumores infantiles como el hemangiopericitoma infantil, el hemangiopitelioma de células fusiformes o el hamartoma angiomatoso ecrino múltiple, aunque todos ellos son muy poco frecuentes en comparación con el HI¹⁷. Otras entidades con las que podemos hacer el diagnóstico diferencial son el granuloma piógeno, el fibrosarcoma congénito, el rhabdomioma, el neuroblastoma, el tumor neuroectodérmico primitivo, la miofibromatosis infantil, el lipoblastoma y el glioma nasal o extranasal¹⁸.

El uso de pruebas complementarias es de gran utilidad a la hora de realizar el diagnóstico diferencial. Tienen gran importancia la ecografía de partes blandas y el eco-doppler, ya que los HI presentarán un alto flujo vascular en el eco-doppler mientras que no se apreciará alto flujo en el resto de lesiones tumorales descritas. Los estudios radiológicos son muy útiles para diferenciar los HI de las patologías expuestas¹⁹.

Los estudios radiológicos (TC y RM) son muy útiles cuando la ecografía y el eco-doppler no nos permiten realizar el diagnóstico de HI. En ocasiones, incluso podemos llevar a cabo un diagnóstico prenatal mediante ecografía fetal durante el segundo o el tercer trimestre.

F. Complicaciones y comorbilidad de los HI

La mayoría de los hemangiomas tienen un curso clínico predecible con tendencia a la involución espontánea, ya sea total o parcial. Sin embargo, en ocasiones se pueden producir complicaciones, que van desde las meramente estéticas, con sus consecuentes secuelas psicológicas, hasta el compromiso de órganos vitales: afectación ocular, afectación de la vía aérea, dificultad de deglución, insuficiencia cardiaca de alto gasto, hipotiroidismo, síndrome PHACES y PELVIS, etc.

Entre las complicaciones destacan la ulceración, siendo ésta la más frecuente, la infección, el sangrado y el dolor. Los factores predisponentes para la ulceración son el tamaño grande del hemangioma, la distribución segmentaria, la aparición de una zona grisácea superficial y la localización en regiones de fricción y humedad mantenida²⁰⁻²¹.

G. Tratamiento del HI

El tratamiento de los HI es complejo y requiere una atención multidisciplinar. Con frecuencia se recomienda una actitud expectante junto a un estrecho seguimiento. Sin embargo, existen 3 situaciones que son indicación absoluta de tratamiento. En estas 3 situaciones es necesario iniciar el tratamiento sin demora²²:

- Hemangioma potencialmente mortal o que pone en peligro la capacidad funcional.
- Hemangioma ulcerado con dolor y/o ausencia de respuesta a las medidas básicas de cuidado de las heridas.
- Hemangioma con riesgo de cicatrices permanentes o desfiguración.

A finales de los años sesenta se descubrió que los hemangiomas respondían al tratamiento con corticoides sistémicos. Éste fue quizás el primer gran hito en el tratamiento de esta entidad, ya que fueron utilizados hasta el año 2008 para tratar los HI. Los corticoides se administraban en dosis de 2-3 mg/kg/día. Sin embargo, una de las principales desventajas es que sólo actúan en la fase proliferativa, por lo que, si se tiene en cuenta que los hemangiomas han alcanzado el 80% de su crecimiento en los primeros 3 meses, la ventana de oportunidad para iniciar con mayor garantía de éxito este tratamiento es muy corta.

El tratamiento con corticoides orales consigue un cese del crecimiento de los hemangiomas en cerca del 80% de los casos. Sin embargo, la disminución rápida del volumen sólo se consigue en un 33% de los casos. Por otro lado, la dosis de corticoides a utilizar es elevada pudiendo producir efectos secundarios tales como retrasos del crecimiento, trastornos gastrointestinales, insomnio e irritabilidad, aumento de la presión arterial, aspecto cushingoide y supresión del eje hipofisario-suprarrenal. El mayor motivo de preocupación es la inmunosupresión, que puede ocasionar un mayor riesgo de contraer infecciones oportunistas graves.

Otro de los problemas aún sin resolver es la interacción con el calendario de vacunación: se desconoce en la actualidad si la inmunización de estos pacientes es la correcta o si debiera esperarse o volver a vacunarse una vez finalizada la corticoterapia²³.

En los años noventa, a partir del conocimiento de los mecanismos de angiogénesis, se descubrió la eficacia del tratamiento con interferón-alfa en los HI, incluso en aquellos casos que no respondían a corticoides, pero tiene un alto riesgo de producir displejía espástica en lactantes (10%), por lo que su uso se restringe a casos excepcionales²⁴.

Otra modalidad de tratamiento alternativo es el uso de terapia con láser, la cual estaría indicada en tres situaciones: en la fase proliferativa, en los hemangiomas ulcerados y como tratamiento de telangiectasias y alteraciones cutáneas residuales. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento con láser como primera opción terapéutica²⁵⁻²⁶.

Finalmente, existe también de la posibilidad de recurrir a la cirugía para el tratamiento de las secuelas, o bien para la corrección de los resultados derivados de un tratamiento tardío con propranolol o derivados de una ausencia de respuesta al mismo (aunque actualmente está estimada en sólo un 1% de los casos). No obstante, gracias a la introducción del propranolol en la práctica clínica, la incidencia de secuelas que necesitan corrección quirúrgica ha disminuido radicalmente. Aun así, a veces puede ser necesaria la corrección quirúrgica de un residuo fibroadiposo significativo, piel expandida que no ha recuperado su elasticidad o cicatrices secundarias a la ulceración. La cirugía también puede ser la primera opción de tratamiento en HI pedunculados, con ulceración dolorosa y persistente, con compresión sobre el globo ocular, o con deformidad progresiva facial. En caso de que se haya establecido la indicación quirúrgica, el niño debe ser intervenido preferiblemente antes de los 4 años de edad²⁷.

H. Tratamiento del HI con propranolol

El descubrimiento de la eficacia del propranolol en 2008, ha revolucionado el tratamiento de los hemangiomas. Este fármaco está presente en el mercado desde 1964 y son bien conocidos su farmacocinética y efectos secundarios. El propranolol es un antagonista beta adrenérgico no selectivo puro, que inhibe competitivamente los receptores β_1 y β_2 adrenérgicos con la misma afinidad que los ligandos naturales de estos receptores. El mecanismo de acción del propranolol en los HI aún no se conoce del todo, pero se postula que su acción se debe a vasoconstricción secundaria a la disminución de la síntesis de óxido nítrico, inhibición de la angiogénesis por disminución de factores proangiogénicos y a la inducción de la apoptosis por activación de las caspasas²⁸.

Los efectos adversos potenciales del propranolol son cardiovasculares (bradicardia e hipotensión), bronquiales (broncoespasmo e incremento de la resistencia de las vías aéreas de mediano calibre), renales (disminución del filtrado glomerular), metabólicos (hipoglucemia) y neurológicos (insomnio, agitación, sudoración nocturna y manos frías).

Se describe que entre 3-18% de los pacientes sometidos a tratamiento con propranolol presentan efectos adversos a esta terapia, siendo mejor tolerado que los corticoides sistémicos²⁹⁻³⁰. Podemos agrupar los diferentes efectos secundarios en función de su frecuencia (Tabla 6)³¹.

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia desconocida
Infecciones e Infestaciones	Bronquitis	Bronquiolitis		
Trastornos del metabolismo y de la Nutrición		Disminución del apetito		
Trastornos psiquiátricos	Trastornos del sueño	Agitación Pesadillas Irritabilidad		
Trastornos del sistema nervioso		Somnolencia		Convulsión hipoglucémica
Trastornos cardíacos			Bloqueo AV	Bradicardia
Trastornos vasculares		Frialdad periférica		Hipotensión Vasoconstricción Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos	Estreñimiento Dolor abdominal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema	Urticaria Alopecia	

Tabla 6. Efectos secundarios del propranolol por orden de frecuencia

El tratamiento con propranolol ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de hemangiomas de cualquier tipo y localización. El tratamiento debe iniciarse en lactantes de 5 semanas a 5 meses de edad, aunque no hay contraindicación para la administración tardía de propranolol en un hemangioma que teóricamente se encuentre en la fase final proliferativa o incluso que ya la haya finalizado.

La dosis inicial recomendada es de 3 mg/kg/día por vía oral, administrándose directamente en la boca utilizando una jeringa dosificadora para uso oral o diluyéndolo en una pequeña cantidad de leche infantil o zumo. El tratamiento debe administrarse en 2 dosis separadas de 1,5 mg/kg, una por la mañana y otra a última hora de la tarde, con un intervalo mínimo de 9 horas entre las dos³². No se conocen las dosis tóxicas exactas de propranolol, pero se han documentado casos con dosis de 5 mg/kg/día con escasa incidencia de complicaciones. En cambio, la ingesta de dosis 2 o 3 veces superiores a la terapéutica sí que puede suponer una amenaza para los pacientes³³⁻³⁴.

Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una correcta historia y exploración clínica para descartar problemas cardiovasculares y respiratorios asociados, siendo recomendable realizar un ECG en caso de sospecha de problema cardíaco. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico del niño, y el reajuste de la dosis al menos cada mes, además de una monitorización de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca preadministración y postadministración de la primera toma tras cada cambio de dosis. El propranolol debe administrarse durante un periodo de 6 meses. La suspensión del tratamiento no precisa una disminución progresiva de la dosis. En algunos pacientes (10-20%) se producen recaídas de

los síntomas; en estos casos no hay ningún problema en reiniciar el tratamiento con propranolol en las mismas condiciones, obteniéndose una respuesta satisfactoria.

Actualmente existe un preparado comercial de propranolol conocido como Hemangiol®. 1 ml de esta solución contiene 4,28 mg de hidrocloreuro de propranolol, equivalentes a 3,75 mg de propranolol base.

A raíz del descubrimiento de la efectividad del propranolol, se ha demostrado que el maleato de timolol, un betabloqueante administrado de forma tópica, es también útil en el tratamiento de los hemangiomas superficiales de pequeño tamaño, tanto en fase proliferativa como involutiva. Este fármaco tiene la ventaja de no presentar efectos secundarios locales o sistémicos significativos³⁵.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

- **VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL PROPRANOLOL ORAL EN EL TRATAMIENTO DE CASOS COMPLEJOS DE HEMANGIOMAS INFANTILES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA PLÁSTICA DEL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN.**
- **REVISIÓN Y PUESTA AL DÍA DEL ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LOS HEMANGIOMAS INFANTILES CON PROPRANOLOL.**

***MATERIAL
Y
MÉTODOS***

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes con HI tratados por el Servicio de Cirugía Plástica del Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE).

Se consideraron criterios para el inicio del tratamiento con propranolol en HI en fase proliferativa: el riesgo de afectación funcional, compromiso de alguna estructura vital, la presencia de deformidad o complicaciones locales (ulceración o sangrado); los HI sin complicaciones, pero cuyo desarrollo rápido hacía previsible un posible problema de tipo funcional o estético y que el paciente tuviera más de un mes de vida. Tras informar a los padres de la opción terapéutica, si estos estaban de acuerdo, firmaban un documento de consentimiento informado. En ese consentimiento se aceptaba también la recogida de fotografías de los pacientes y su uso para fines científicos.

Todos los niños fueron sometidos a una evaluación cardiológica previa que incluyó un ECG, además de control de peso, constantes, tensión arterial, frecuencia cardíaca y analítica completa.

Para la recogida de datos se elaboró una hoja en la que se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros para cada paciente tratado (Tabla 7): edad, sexo, antecedentes gestacionales y personales, antecedentes familiares, edad de diagnóstico del HI en meses, localización y tamaño (nasal, labio, párpado, mejillas, auricular, cuero cabelludo, tronco, miembros), fotografía, método diagnóstico complementario (ecografía, eco-doppler, resonancia magnética), edad y peso al inicio del tratamiento, clasificación morfológica (segmentado, localizado, indeterminado), componente superficial (leve, moderado, marcado, ulcerado), componente profundo, afectación funcional, fecha de inicio de tratamiento, dosis, monitorización con pulsioximetría, electrocardiograma (ECG), tensión arterial (TA) y glucemia, efectos adversos no atribuibles al propranolol, efectos adversos atribuibles al propranolol (hipotensión, bradicardia, broncoespasmo, hipoglucemia), otros efectos adversos (diarrea, trastornos del sueño, bronquitis, vómitos, agitación, frialdad de manos y pies, apetito, etc.), fechas de revisión y de repetición del tratamiento, tolerancia al tratamiento, tiempo de seguimiento, respuesta (excelente, buena, mínima, nula) y resultado final (crecimiento, estabilización, curación parcial, curación completa).

Preparación del propranolol para administración por vía oral. Se encargó su preparación como fórmula magistral a las oficinas de farmacia, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria³⁶. Propranolol en solución oral de 1mg/ml, líquido homogéneo de color amarillento libre de partículas extrañas: Propranolol 100 mg, Agua conservans 20 ml, Ácido cítrico 25% 0,4ml, Jarabe simple csp 100 ml. El pH se ajusta a 3 con el ácido cítrico. El envasado y etiquetado se hace en jeringas o frascos sin burbujas de aire. Conservación en nevera, protegiendo de la luz y el aire.

Para disminuir la cantidad global de ingesta oral, en función de la respuesta al tratamiento y del peso de los pacientes, se varió la concentración del preparado hasta alcanzar un máximo de 3mg/ml.

Caso nº	
Nº Historia	
Iniciales	
Sexo (V/H)	
Antecedentes personales	
Antecedentes familiares	
Edad diagnóstico hemangioma en meses	
Diagnóstico: eco-doppler, RM, ecocardio, etc.	
Edad al inicio del tratamiento	
Peso al inicio del tratamiento	
Localización y Tamaño. FOTOGRAFIAS	
Nasal	
Labio	
Párpado	
Mejilla	
Cuero cabelludo	
Auricular	
Tronco	
Miembros	
Clasificación morfológica	
Segmentado, localizado, indeterminado	
Componente superficial	
(leve, moderado, marcado, ulcerado)	
Componente profundo (si/no)	
Inicio Tratamiento fecha	
Dosis	
Monitorización (ECG, pulsioximetría, TA, glucemia)	
Efectos adversos no atribuibles al propranolol (citar)	
Efectos adversos graves atribuibles al propranolol	
• Hipotensión	
• Bradicardia	
• Broncoespasmo	
• Hipoglucemia	
Otros efectos adversos:	
• Diarrea, trastornos del sueño, bronquitis, vómitos, agitación, frialdad de manos y pies, apetito, etc.	
Fechas de siguientes tratamientos - dosis	
Fecha de revisión y fotografía	
Respuesta (crecimiento, estabilización, curación parcial, completa)	
Fecha de revisión y fotografía	
Respuesta (crecimiento, estabilización, curación parcial, completa)	
Fecha de revisión y fotografía	
Respuesta (crecimiento, estabilización, curación parcial, completa)	
Fecha de revisión y fotografía	
Respuesta (crecimiento, estabilización, curación parcial, completa)	
Seguimiento (meses)	
Resultado final (crecimiento, estabilización, curación parcial, completa). Fotografía.	
Tolerancia al tratamiento	
VALORACIÓN PATERNA	

Tabla 7. Hoja de recogida de datos

La dosis de fármaco inicial se incrementaba o disminuía, tanto para adaptarse al peso del paciente como a la respuesta al tratamiento hasta alcanzar la dosis recomendada de 2mg/kg/día e incluso 3mg/kg/día, administrada vía oral mediante una jeringa. Cuando se decidía finalizar el tratamiento se pautaba una disminución progresiva de la dosis que se reducía habitualmente a 1 mg/kg/día durante dos semanas y a 0,5 mg/kg/día en las siguientes dos semanas antes de dar por finalizado el tratamiento.

La administración del tratamiento se hizo en todos los casos de forma ambulatoria. Los pacientes fueron revisados adaptando los intervalos individualmente en base a la respuesta obtenida durante el tratamiento. En cada visita se tomaban imágenes fotográficas de control. Se registró el momento de inicio de la respuesta terapéutica y el momento en que se producía la respuesta máxima, a partir de la cual ya no se observaba ninguna modificación en el hemangioma.

Antes de cada tratamiento y revisión se controlaba la TA, la frecuencia cardiaca (FC), la glucemia y el peso. En cada consulta de revisión se registraban en una gráfica las anteriores cifras, que eran comparadas con los percentiles de las gráficas estándar ajustadas por edad y sexo y los parámetros de anteriores controles. Se anotaban los cambios de color, temperatura, tamaño o consistencia observados por los padres, así como si referían algún acontecimiento adverso. Posteriormente se exploraba al paciente, teniendo en cuenta las modificaciones en el tamaño, color, consistencia o características funcionales relacionadas con el HI. Al finalizar el tratamiento se anotaba si existía alguna secuela y de qué tipo.

La evaluación de la efectividad del tratamiento se efectuaba en cada revisión. En esta evaluación se tenía en cuenta el componente de satisfacción manifestado por los padres. Se consideraron 4 categorías de respuesta que debían cumplir los siguientes requisitos.

Respuesta excelente, cuando existía: a) una reducción estimada de más del 75% de volumen del HI; b) un 75% de aclaramiento en su color; c) una recuperación del déficit funcional, sangrado o ulceración; d) mínimas secuelas (eritema, telangiectasias o pequeña cicatriz); y e) una respuesta 4 a 5 en el grado de satisfacción manifestado por los padres (en una escala de 0 a 5, en que 0 era insatisfacción total y 5 satisfacción máxima).

Respuesta buena si: a) la reducción del volumen era entre el 50 y el 75%; b) el aclaramiento del color era entre el 50 y el 75%; c) existía una recuperación del déficit funcional, ulceración o sangrado; d) había secuelas mínimas o evidentes; y e) un grado de satisfacción paterna entre 3 y 4.

Respuesta mínima cuando se consiguió una ausencia de progresión del hemangioma o una reducción menor al 50%, o una falta de recuperación funcional o de la ulceración o sangrado y un grado de satisfacción paterna menor de 3.

Respuesta nula si el HI progresaba en su crecimiento o aparecían efectos adversos importantes que obligaran a suspender la medicación definitivamente.

CASO Nº 1

Niña de 4 meses de edad. Gestación de 30 semanas con peso al nacer de 1.240 gr. Nacimiento por cesárea por pre-eclampsia. Ductus arteriovenoso persistente asintomático. Pie equinovaro izquierdo congénito. Lipoma en región lumbosacra intradural. Vejiga neurógena. Hemangioma localizado en región poplítea izquierda de 9,5 x 4,3 cm., ulcerado (Figura 2), y en mejilla izquierda de 1,5x2 cm., diagnosticado en el momento del nacimiento (Figura 3). El diagnóstico se confirmó mediante eco-doppler color.



Figura 2. Gran hemangioma en región poplítea izquierda



Figura 3. Hemangioma de gran tamaño en mejilla izquierda

Se inició el tratamiento con dosis de 0,5mg/Kg/día de peso. No hubo ningún efecto adverso atribuible al propranolol en la primera administración. No hubo alteraciones en la monitorización de TA, FC y glucemia. En las siguientes revisiones y durante 5 meses consecutivos se incrementó la dosis a 1mg/kg/día, 1.5mg/kg/día, 2mg/kg/día y 2.6mg/kg/día. A partir del cuarto tratamiento el HI poplíteo comenzó a aplanarse, con áreas blanquecinas, buena calidad de piel y sin ulceración. En la mejilla, en HI disminuyó de grosor. Al octavo mes de tratamiento se decide incrementar la dosis a 3mg/kg/día. Al cumplir el año de tratamiento se administró una dosis final de 2mg/kg/día durante diez días.

CASO Nº 2

Niña de dos meses de edad. Gestación y parto normal. Presentaba HI en canto interno de ojo derecho de 1,8x1,3 cm., ciliar derecho de 0,8x0,5 cm. y espalda de 1,2x0,65 cm., todos diagnosticados al nacer (Figura 4).



**Figura 4. Hemangioma de gran tamaño en canto interno del ojo.
Hemangioma en ceja y en espalda**

Se inició tratamiento con propranolol a dosis de 2mg/kg/día. A lo largo de un año se administraron 6 tratamientos más, a una dosis de 1mg/kg/día. A partir del año de tratamiento se administró propranolol oral a dosis de 1,5mg/kg/día para finalizar al mes siguiente a la dosis de 0,5mg/kg/día durante 15 días.

CASO Nº 3.

Niño de cinco meses de edad. Gestación y parto normal. Presentaba HI de gran tamaño, profundo y sobreelevado de 4x3,5 cm. en cuero cabelludo, región parietal derecha, bien delimitado y ulcerado. Diagnosticado al nacimiento. Figura 5.

Como prueba de imagen complementaria se realizó ecodoppler color y ecografía cerebral. Se inició tratamiento a dosis de 2mg/kg/día. Al mes siguiente el HI se había reducido se tamaño con la úlcera completamente cerrada y regresión central progresiva en los siguientes seis meses. Al séptimo mes, para finalizar el tratamiento, se decide administrar una dosis de 1mg/kg/día durante dos semanas y a dosis de 0,5mg/kg/día durante otras dos semanas.



Figura 5. Gran hemangioma localizado en cuero cabelludo. Ulcerado y sangrante

CASO Nº 4.

Niño de cuatro meses de edad. Gestación y parto normal. Presentaba HI en región parotídea derecha de 2x2,5 cm., profundo, sobre elevado, con pre oclusión de conducto auditivo externo (Figura 6). Valorado por el Servicio de ORL por posible afectación auditiva, parotídea y facial. Se inició tratamiento con propranolol a dosis de 2mg/kg/día durante tres días. A los dos meses se disminuye la dosis a 1mg/kg/día durante tres días ante la buena respuesta inicial. A los cinco meses se administra una dosis de 1mg/dg/día durante dos semanas seguida a continuación de 0,5mg/kg/día durante dos semanas más.



**Figura 6. Hemangioma en región parotídea derecha
Voluminoso, profundo y con afectación de conducto auditivo externo**

CASO Nº 5.

Niño de tres meses de edad. Gestación y parto normal. HI diagnosticado al nacer en región frontal de 2,5x1,5 cm., de gran volumen, ulcerado y con tendencia al sangrado (Figura 7).

Se inició tratamiento con propranolol a dosis de 0,5mg/kg/día. Al mes del inicio del tratamiento el HI se había aplanado y aclarado mucho. Se incrementa la dosis a 2mg/kg/día y al mes siguiente a 3mg/kg/día. A los siete meses del inicio del tratamiento se administró de nuevo propranolol a dosis de 2mg/kg/día durante dos semanas y a dosis de 1mg/kg/día durante otra semana más para dar por finalizado el tratamiento.



Figura 7. Gran hemangioma ulcerado y sangrante en región frontal

RESULTADOS

RESULTADOS

Se trataron 5 pacientes, tres niños y dos niñas. Todos los casos tenían localización en la cabeza y cara (mejilla, canto interno del ojo, región supra ciliar, cuero cabelludo, preparotídeo, frontal), pero, además, en un caso había localización en miembro inferior y en otro caso en la espalda. Solo uno de los casos (nº 1) presentaba comorbilidad severa. Dos casos presentaban distribución multifocal y en tres casos el hemangioma infantil presentaba aspecto clínico profundo. Tres casos presentaban ulceración y sangrado.

El inicio del tratamiento con propranolol tuvo lugar en todos los casos antes de los cinco meses de edad. Ninguno de los casos había recibido tratamiento previo (Tabla 8).

Nº	Sexo	Localización	Tratamiento Previo	Comorbilidad	Distribución	Aspecto Clínico	Ulceración	Edad meses
1	♀	Poplítea Mejilla	No	Severa	Multifocal	Profundo	Si	4
2	♀	Periorbitario Supraciliar Espalda	No	No	Multifocal	Superficial	No	2
3	♂	Cuero Cabelludo	No	No	Focal	Profundo	Si	5
4	♂	Parotídea	No	No	Focal	Profundo	No	4
5	♂	Frontal	No	No	Focal	Superficial	Si	3

Tabla 8. Características de los HI tratados

La duración del tratamiento varió entre los 6 y los 14 meses, con una media de 10 meses. No se asistió a ningún efecto adverso grave. La tolerancia al tratamiento en todos los casos fue muy buena. La reducción del volumen de los hemangiomas fue en todos los casos superior al 70%. El aclaramiento del color fue en todos los casos superior al 80% (Tabla 9).

Nº	Duración meses	Efectos adversos	Tolerancia	Reducción Volumen	Aclaramiento Color	Resolución Funcional Ulceración - Sangrado
1	12	No	Buena	75%-95%	90%	Completa
2	14	No	Buena	90%	90%	Completa
3	8	No	Buena	95%	90%	Completa
4	6	No	Buena	75%	90%	Completa
5	9	No	Buena	90%	90%	Completa

Tabla 9. Resultados del tratamiento de los HI

Desde el punto de vista funcional, la resolución en todos los casos fue completa, con remisión de la ulceración y el sangrado (Tabla 10).

Nº	Seguimiento meses	Lesiones Residuales	Valoración Médica	Valoración Paterna	Respuesta Global
1	55	Cicatriz media	4	4	excelente
2	14	Coloración Rosada	4	4	excelente
3	12	Coloración Rosada	5	5	excelente
4	24	Coloración Rosada	4	4	excelente
5	9	Coloración Rosada	5	5	excelente

Tabla 10. Seguimiento y valoración de los resultados

CASO Nº 1

La tolerancia al tratamiento fue buena. A los 55 meses de seguimiento total, el hemangioma de la región poplíteea, por su gran volumen, involucionó y se redujo mucho, se aclaró completamente y dejó de estar ulcerado, con un resto fibroadiposo residual susceptible de tratamiento quirúrgico posterior (Figuras 8 y 9). El hemangioma de la mejilla se aplanó y aclaró completamente (Figura 10). El resultado final y la respuesta al tratamiento, según la escala empleada, se consideró excelente.



Figura 8. Resto fibroadiposo en región poplíteea



Figura 9. Resto fibroadiposo poplíteo



Figura 10. Telangiectasia residual en mejilla

CASO Nº 2

El hemangioma del canto interno del ojo redujo mucho su volumen hasta convertirse en una pequeña mancha residual al cabo de 14 meses de tratamiento (Figura 11). El hemangioma de la ceja desapareció completamente y el de la espalda prácticamente también, quedando una mínima mácula residual. La tolerancia a los tratamientos fue buena siempre y sin efectos adversos. El resultado final y la respuesta al tratamiento, según la escala empleada, se consideró excelente.



Figura 11. Telangiectasia residual en canto interno del ojo, ceja y espalda

CASO Nº 3

A los ocho meses del inicio del tratamiento el enorme hemangioma de cuero cabelludo se había aplanado completamente y con aclaramiento evidente de su coloración. El pelo podía cubrir completamente el defecto. La tolerancia a los tratamientos fue buena siempre y sin efectos adversos. El resultado final y la respuesta al tratamiento, según la escala empleada, se consideró excelente (Figura 12).



Figura 12. Hemangioma de cuero cabelludo al mes, tres y seis meses de tratamiento

CASO N° 4

A los seis meses el HI había disminuido mucho de tamaño, con apertura completa del conducto auditivo externo derecho. La tolerancia a los tratamientos fue buena siempre y sin efectos adversos. El resultado final y la respuesta al tratamiento, según la escala empleada, se consideró excelente. En los dos años de seguimiento posterior la deformidad se ha estabilizado y el eco-doppler de control demuestra ausencia completa de flujos (Figura 13).



Figura 13. Hemangioma parotídeo a los dos meses del tratamiento y dos años después

CASO Nº 5.

La tolerancia a los tratamientos fue buena siempre y sin efectos adversos. El resultado final y la respuesta al tratamiento, según la escala empleada, se consideró excelente a los 9 meses del inicio del mismo, con aplanamiento e involución completa (Figura 14).



Figura 14. Telangiectasia residual en región frontal

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El descubrimiento de la eficacia del propranolol para el tratamiento de los HI fue gracias al azar y la capacidad de observación de unos dermatólogos franceses, al comprobar que un gran HI de un paciente tratado con propranolol por una miocardiopatía, experimentaba un rápido cambio de color y de tamaño. Desde entonces se ha revolucionado el tratamiento de los HI³⁷. La respuesta al tratamiento con propranolol es tan eficaz y tan rápida que desde esa primera publicación en el año 2008 y hasta la fecha se han publicado cientos de artículos al respecto³⁸⁻⁴³.

El reconocimiento de que los β -bloqueantes son un tratamiento efectivo y la reciente aparición del propranolol en el arsenal terapéutico de los HI no sólo ha abierto unas mejores expectativas de respuesta terapéutica, sino que estudiar el mecanismo de acción de este fármaco ha permitido un conocimiento más profundo de la patogénesis de estos tumores benignos del endotelio y de la biología vascular.

Los HI son los tumores vasculares más frecuentes de la infancia, llegando a afectar al 10% de los recién nacidos, especialmente a las niñas. La biología de los HI es única, puesto que, a diferencia de otras lesiones proliferativas, tienden a regresar e involucionar espontáneamente, por mecanismos o señales intercelulares que no son del todo conocidos.

Aproximadamente un 10% de los HI deben recibir tratamiento, bien sea por un compromiso de funciones vitales, ulceración o porque se anticipa que van a dejar secuelas⁴⁴. Si bien es cierto que los hemangiomas involucionan, ello no significa que desaparezcan sin dejar secuelas. La involución espontánea puede tardar años en completarse, por lo que la secuela psicológica que pueden ocasionar durante la etapa de primera socialización del niño es impredecible.

El campo del tratamiento de los HI es un área muy dinámica y en continua revisión, tal y como reflejan los cambios experimentados en los últimos años. Los factores de riesgo y el conocimiento de la fisiopatología están mejor identificados, habiéndose descrito una gran variedad de presentaciones clínicas.

Las características epidemiológicas de nuestros pacientes se corresponden con los de los HI en general y los incluidos en otras series: la localización en la cabeza-cuello, la distribución focal, el tipo superficial y la fase proliferativa. La edad predominante en la que se inició el tratamiento fue entre los 2 y los 5 meses. Los niños de nuestra serie no habían recibido ningún tratamiento previo.

A. Indicaciones e introducción del tratamiento. Dosificación.

La justificación para instaurar el tratamiento con propranolol en nuestra serie fue el crecimiento rápido del HI con ulceración y sangrado (casos 1-3-4-5), evitar el compromiso de estructuras adyacentes y deformidad en región poplítea (caso 1) y región parotídea-conducto auditivo externo (caso 4), la afectación peri ocular y riesgo de ambliopía (caso 2), y en todos ellos por motivo cosmético. Estos hallazgos coinciden con la tendencia actual de utilización del propranolol para HI de alto riesgo: minimizar las secuelas a largo plazo.

A pesar de que la mayoría no causan serias morbilidades, algunos pueden causar desfiguración o compromiso funcional permanente y ocasionalmente amenaza para la vida⁴⁵⁻⁷.

Existe un amplio consenso de que antes de iniciar el tratamiento con propranolol debe efectuarse una valoración cardiológica⁴⁸. Las recomendaciones incluyen también investigar historia de patología pulmonar y una completa exploración para identificar pacientes con riesgo de bloqueo AV, arritmias y procesos reactivos pulmonares o de vía aérea. La mayor parte de eventos comunicados son transitorios y asintomáticos. Si se efectúa una completa valoración pre-terapéutica se minimizan los riesgos y se pueden excluir a los pacientes con alto riesgo.

El estudio cardiológico previo al inicio del tratamiento fue predominantemente normal en nuestra serie, a excepción del caso 1, afectado de severa comorbilidad, en que se detectó un ductus arterioso persistente; estos hallazgos no impidieron el inicio del tratamiento tras la consulta con cardiología infantil.

Al no estar comercializado el propranolol para su uso en HI cuando se trataron nuestros pacientes, fue necesario recurrir a su preparación mediante fórmula magistral. Esta circunstancia permitió adecuar la concentración al progresivo incremento de peso del lactante, y por tanto ha garantizado su correcta administración y posología. La fórmula magistral permite administrar el fármaco sin incorporar posibles sustancias alergénicas que podrían ser nocivas para niños de tan corta edad⁴⁹. En cuanto a la posología, las dosis se individualizaron en función de cada caso, la afectación, la evolución y el seguimiento, en general.

Asimismo, se recomienda su administración en 3 tomas diarias teniendo en cuenta la farmacocinética del fármaco. Algunos autores han utilizado dosis de 3 mg/kg/día, mientras que otros proponen empezar con dosis más bajas e incrementarlas progresivamente, según los controles⁵⁰, e incluso ir doblando la dosis hasta 4 mg/kg/día si no existe respuesta.

Se sabe que la respuesta es dosis-dependiente, puesto que al aumentar ésta se observa una mejor respuesta. Sin embargo, se desconoce si el uso de dosis superiores puede permitir tratamientos más cortos o, por el contrario, si el uso de dosis inferiores durante periodos más prolongados de tiempo puede dar resultados similares con menores riesgos. La duración óptima del tratamiento también se desconoce. Aunque existe la impresión de que si se interrumpe el tratamiento antes de los 6-9 meses de edad es más probable que exista una recidiva del hemangioma, no existen estudios clínicos en los que se comparen regímenes de tratamiento de diferente duración. En nuestros casos, no hubo recidiva después de la suspensión del tratamiento.

En un estudio multicéntrico⁵¹ publicado recientemente, se evidenciaba una amplia variabilidad en la dosificación del propranolol, pero se demostraba su eficacia en un amplio rango de dosis (1-3 mg/kg/día). Las dosis más altas no reducían el riesgo de recurrencia. La dosis óptima todavía permanece en discusión, sobre todo porque la posibilidad de efectos secundarios parece más alta a dosis más elevadas.

Una cuestión importante por resolver⁵² es la edad a la que debe iniciarse el tratamiento, aunque parece que cuanto más temprano se inicie, mejores resultados se consiguen. Los

hemangiomas alcanzan el 80% de su tamaño final hacia los 3 meses de vida y el 80% han completado su crecimiento completo hacia los 5 meses. El mayor crecimiento tiene lugar entre las 5 y las 7 semanas de vida, lo que apoyaría el inicio del tratamiento lo más precozmente posible.

B. Efectos adversos y monitorización.

Los efectos adversos, como trastornos del sueño (20–25%), broncoespasmo, bronquiolitis e hipotensión (>1%), son reversibles y benignos. Otros efectos colaterales son muy raros, pero potencialmente muy graves: bradicardia, bloqueo AV, hipoglucemia, reflujo gastroesofágico.

Se han adoptado diferentes protocolos para monitorizar estos efectos indeseables que puede producir el tratamiento con propranolol, principalmente hipotensión, bradicardia, broncoespasmo, hipoglucemia e hipercalemia: ingreso hospitalario los primeros días, control en hospital de día, control ambulatorio, toma de presión arterial por los propios padres, etc.

El seguimiento analítico para descartar hipoglucemia, así como la monitorización de la TA y la FC son premisas ineludibles. El debate se centra en la mejor manera de monitorizar el uso de propranolol. Según algunos autores el riesgo de hipotensión y bradicardia, sobre todo en lesiones voluminosas o múltiples, puede comprometer el gasto cardíaco. Asimismo, se ha hablado del riesgo de hipoglucemia provocando secuelas neurológicas permanentes⁵³.

Los escasos efectos secundarios que han presentado nuestros pacientes han sido de poca relevancia, inespecíficos, leves y previsibles a la dosis empleada. En nuestros pacientes optamos por un tratamiento ambulatorio, y en ninguno de ellos se observaron efectos adversos atribuibles a una posible hipoglucemia. De hecho, se podría evitar administrando el fármaco con las comidas y evitando su uso en lactantes menores de un mes. En este sentido, sería aconsejable advertir a los padres de los posibles síntomas de la hipoglucemia para que acudieran al hospital en caso de presentarlos.

La revisión sistemática⁵⁴ más exhaustiva publicada hasta la fecha por Léaute-Labrèze et al. sobre la seguridad del propranolol oral en el tratamiento del HI en 5862 pacientes que requirieron terapia sistémica, confirmó que la mayoría de efectos secundarios relacionados con el tratamiento son leves y transitorios. Los efectos más graves pueden prevenirse con screening preterapéutico, monitorización adecuada, educación de los padres y suspensión del tratamiento si es necesario.

La posibilidad del tratamiento ambulatorio ha sido destacada en un amplio estudio prospectivo⁵⁵ publicado recientemente por Chang et al. La colaboración de los padres es esencial para conseguirlo, sobre todo teniendo en cuenta la corta edad de los pacientes, que evidentemente se encuentran mejor en su entorno familiar antes que ingresados en un hospital⁵⁶.

En la monitorización a la que se sometieron nuestros pacientes, las cifras de TA, tanto sistólica como diastólica, la FC y la glucemia se han mantenido en todas las revisiones dentro de los percentiles normales por edad y sexo. El riesgo de que se desencadene una crisis asmática ha de tenerse muy en cuenta. El propranolol estaría formalmente contraindicado en el asma establecido, en el que sea necesario el uso continuado de broncodilatadores.

C. Evaluación del tratamiento

Aunque nuestra serie de casos es limitada, la respuesta global obtenida ha sido excelente. Es importante destacar en este punto que no existe un consenso en cuanto a la forma de medir y ponderar la respuesta al tratamiento. El tipo de valoración⁵⁷ que hemos realizado es similar a la de Bayliss et al., si bien hemos sido más exigentes al incluir la escala de valoración paterna. Desde nuestro punto de vista es importante tener en cuenta la apreciación de los padres para la valoración final de la eficacia del tratamiento, ya que son una pieza fundamental en el adecuado seguimiento y la adherencia al tratamiento.

En el seguimiento de los casos a lo largo del tratamiento se hizo además con tomas fotográficas previo consentimiento familiar⁵⁸. Hay que destacar que con los dispositivos actuales, son los padres quienes más pueden contribuir a la valoración y seguimiento por imagen de los pacientes.

Hemos comprobado una rápida resolución de la ulceración y el sangrado en todos los casos, independientemente de la localización. Queremos destacar la rapidez de acción, ya percibida por los padres a los pocos días del inicio del tratamiento, que ya notaban cambio de color y disminución de la turgencia del hemangioma.

En nuestro estudio, el tratamiento con propranolol fue efectivo en todos los casos. Los resultados fueron evidentes en las primeras horas de tratamiento en forma de cambios en el color y la consistencia de las lesiones, lo que sugiere que el tratamiento con propranolol debe instaurarse durante la fase proliferativa, y antes de que la mayoría de las lesiones alcancen su tamaño máximo en torno a los 5 meses de vida. Esta acción fue especialmente llamativa en los hemangiomas localizados en el párpado, el cuero cabelludo y la punta nasal.

En nuestra serie, siguiendo la tendencia existente, hemos prolongado el tratamiento hasta finalizada la fase proliferativa para evitar la recidiva. Un dato remarcable es que el propranolol oral no sólo consiguió la estabilización del crecimiento, como ocurre con los corticoides, sino que la mejoría continuó en muchos casos hasta conseguir la regresión completa en edades muy tempranas, acortando considerablemente la evolución natural de estas lesiones. En nuestra experiencia es aconsejable suspender el propranolol de forma paulatina, ya que en algunos casos puede observarse una recoloración o aumento volumétrico de las lesiones al reducir la dosis, lo que hace que el tratamiento se prolongue. En nuestra casuística, tras su suspensión completa no fue necesaria su reintroducción.

Hay que tener en cuenta que el propranolol produce una mejoría importante y global de los HI evitando el progreso de la fase proliferativa y acelerando su involución, sin que se consiga su desaparición completa en ciertos casos, ya que puede persistir el hemangioma, pero con mucho menor volumen y un color más claro. Algunas secuelas, como el cambio de color, las telangiectasias o las cicatrices pueden observarse incluso en los casos en que la respuesta al tratamiento haya sido excelente. A pesar de estas secuelas, probablemente, una vez alcanzada la respuesta máxima al tratamiento y estabilizada la lesión, el HI no conseguiría mejorar, aunque se alargara indefinidamente el tratamiento con propranolol.

En el metaanálisis⁵⁹ publicado por Chinnadurai et al., el propranolol es efectivo para reducir el HI comparado con placebo, con el tratamiento conservador y otros tratamientos, incluidos esteroides. A las mismas conclusiones llegó otro metaanálisis⁶⁰ publicado exclusivamente en población china.

D. Patogénesis del HI

El HI es el resultado de una desregulación de la vasculogénesis y la angiogénesis, pero los mecanismos que desencadenan su aparición son todavía materia de debate⁶¹. Se ha demostrado que los HI en fase de crecimiento sobreexpresan varios factores y receptores implicados en la angiogénesis, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores, así como el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF). El VEGF cumple un papel central al inducir la proliferación, la supervivencia y la migración de las células endoteliales.

Este fenómeno de angiogénesis podría ser inducido por un fenómeno de hipoxia que actuaría por medio de un factor de transcripción (factor inductor de hipoxia [HIF-1 α]), que regula sobre todo el gen que codifica el VEGF. En este sentido, varios datos clínicos habían hecho sospechar el papel de esta hipoxia fetal o neonatal en la génesis de los hemangiomas.

Por eso, estas lesiones se observan más a menudo en niños con bajo peso al nacer y tras embarazos patológicos (placenta previa, preeclampsia). En estos niños, la prevalencia de la retinopatía de los prematuros es más elevada y también estaría relacionada a una hipoxia fetal, responsable de una neovascularización retiniana. Se ha demostrado que las patologías placentarias (hematomas retroplacentarios, infartos isquémicos extensos, etc.) serían más frecuentes en prematuros con HI. Estas anomalías se acompañan de un bajo flujo de perfusión placentaria y podrían, por tanto, ser la causa de un estrés hipóxico perinatal. Para explicar esta hipoxia fetal se ha planteado además otra hipótesis, la del factor traumático cutáneo. En este sentido, los HI son más frecuentes en las zonas convexas de la cara, que son las que sufren aplastamiento al pasar por el canal del parto.

Sin embargo, la aparición y crecimiento de HI probablemente responda a una compleja combinación de predisposición genética, desregulación del receptor VEGF, factores ambientales y locales y trauma externo.

En lo que se refiere a la involución de los hemangiomas, estaría relacionada con una apoptosis de las células endoteliales. Además, el hallazgo de células madre mesenquimatosas con potencial de diferenciación adipocítica, entre los progenitores de las células endoteliales de los HI en proliferación, es una pista para entender los residuos adiposos que a veces se observan al final de la involución de la lesión.

En la figura 15 se resume gráficamente la historia natural del HI.

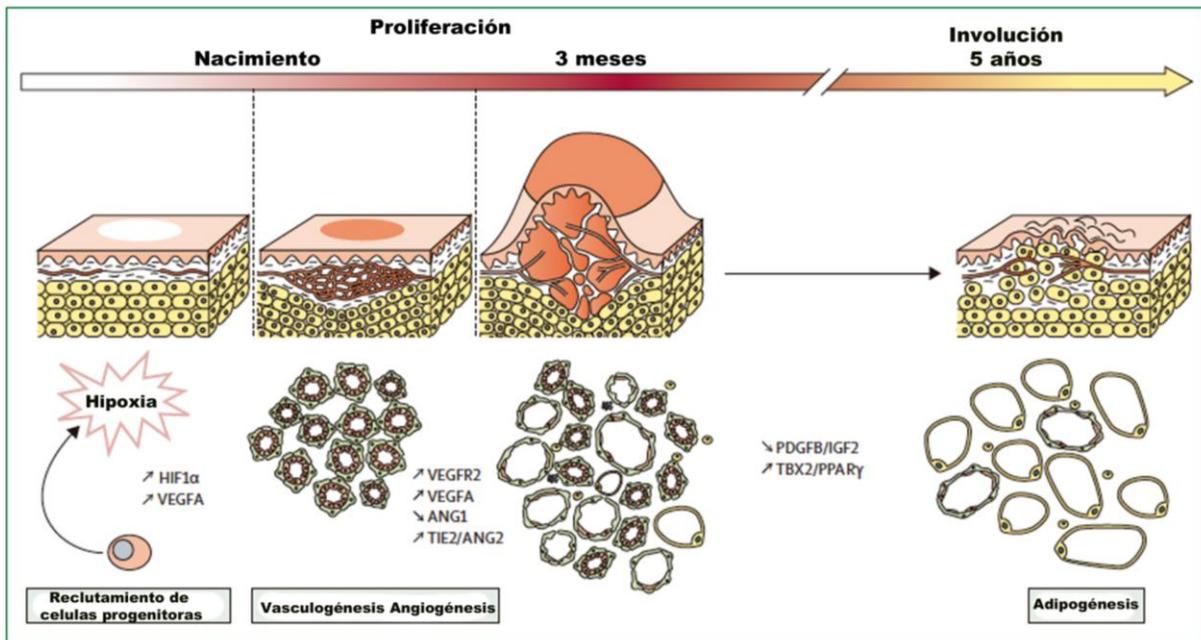


Figura 15. Historia natural del hemangioma infantil⁷⁶. Después del nacimiento, la proliferación y diferenciación de las células progenitoras son inducidas por factores angiogénicos, como el VEGF. El factor desencadenante más probable es la hipoxia, responsable de la activación de la vía $HIF1\alpha$. Durante la fase de crecimiento, las células endoteliales predominan, con la formación de masas sincitiales sin una arquitectura vascular definida. Más tarde, estructuras similares a capilares aparecen con membranas basales multilaminadas, envolviendo a las células endoteliales y a los pericitos. Luego, después de los 2 o tres años de edad, los HI involucionan, la luz capilar se adelgaza y los vasos son reemplazados por residuos fibroadiposos, debido a la presencia de células mesenquimales con potencial adipogénico.

E. Mecanismo de acción e indicaciones del tratamiento con propranolol

El mecanismo de acción del propranolol en los HI todavía no es bien conocido, se ha propuesto que puede estar relacionado con⁶²⁻⁶³:

- Control de la hipoxia.
- Vasoconstricción, secundaria a la disminución de la síntesis de óxido nítrico.
- Inhibición de la angiogénesis por disminución de factores proangiogénicos.
- Inducción de la apoptosis por activación de las caspasas.
- Actuación a través del sistema renina-angiotensina en el propio endotelio del hemangioma.
- Disminución del factor de crecimiento endotelial o fibroblástico (VEGF, FGF- β).

Como el propranolol es un β -bloqueante altamente lipofílico y capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, hay dudas de su posible influencia sobre el desarrollo cognitivo o neurológico⁶⁴.

La recurrencia después de suspender el tratamiento es del 10–15% de casos⁶⁵. La recurrencia es más común en hemangiomas segmentarios y profundos y probablemente puede ser reducido alargando el tratamiento. Se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con propranolol en casos de desnutrición, diarrea y bronquitis obstructiva⁶⁶.

La Comisión Europea⁶⁷ a través de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el medicamento Hemangirol® el 23 de abril de 2014. El Hemangirol es la fórmula comercializada de propranolol por Pierre-Fabre Dermatologie para el tratamiento de los HI por vía oral. Autorizado en España el 10 de abril de 2014 y comercializado el 20 de octubre de 2015. Presentado en frascos de 120 ml de solución: 1 ml de solución contiene 4,28 mg de hidrocloreuro de propranolol, equivalentes a 3,75 mg de propranolol base.

La ficha técnica recomienda una dosis inicial de 1mg/kg/día, dividida en dos dosis de 0.5 mg/kg. La mayor eficacia y mejor tolerancia se alcanza con una dosis de 3mg/kg/día durante 6 meses. La dosis puede ser incrementada 1mg/kg cada semana hasta alcanzar los 3mg/kg/día. Se recomienda monitorizar a los pacientes en las primeras 2 horas, con observación clínica y ritmo cardiaco. Si el ritmo cardiaco o la presión arterial disminuye entre dos controles sucesivos, el tratamiento debe suspenderse. El tratamiento debe administrarse después de las comidas para evitar la hipoglucemia.

La prestigiosa revista *Prescrire* situó a Hemangirol en el Palmarés de Oro de medicamentos de 2015, colocándola en el número 1 de su tabla de honor⁶⁸. La solución oral de propranolol para el tratamiento de HI ha demostrado ser además coste-efectiva⁶⁹.

El tratamiento con propranolol ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de hemangiomas de cualquier tipo y localización incluyendo hemangiomas laríngeos, hepáticos y hemangiomas ulcerados. La respuesta es muy rápida, de manera que en pocas horas se puede observar un cambio en la coloración, tamaño y volumen de los hemangiomas, aunque para conseguir los mejores efectos se recomienda completar el tratamiento durante 6 meses. Las principales indicaciones del tratamiento con propranolol son:

- Hemangiomas con potencial amenaza para la vida, que causen fallo cardiaco afectación respiratoria.
- Hemangiomas con afectación funcional (obstrucción visual, ambliopía).
- Hemangiomas que causen dificultades para la alimentación.
- Hemangiomas ulcerados y con riesgo de sangrado.
- Hemangiomas que causen deformidad o distorsión anatómica.
- Todos los Hemangiomas que afecten a la cabeza y a la cara.

Algunos casos de HI complicados o con escasa respuesta al tratamiento requerirán una intervención multidisciplinaria, que debe incluir a dermatólogos, cirujanos plásticos y otras especialidades quirúrgicas y radiólogos intervencionistas para un apropiado tratamiento⁷⁰. La intervención quirúrgica tiene la ventaja teórica de ser una solución rápida, pero con las desventajas de requerir anestesia general y dejar una cicatriz permanente. La cirugía tardía después de la regresión del HI puede ser necesaria sola o en combinación con otras terapias para reparar secuelas cutáneas y distorsiones anatómicas.

Algunos estudios preliminares⁷¹⁻⁷² indican que el uso de β -bloqueantes hidrofílicos como nadolol, atenolol, y acebutolol pueden ser tan efectivos como el propranolol. Debido a su hidrofilia tendrían menos efectos secundarios sobre el sistema nervioso central y podrían ser una alternativa al propranolol.

El uso reciente de β -bloqueantes en forma tópica, ya sea el propranolol o el timolol⁷³, parece tener un efecto potencial en hemangiomas muy superficiales y peri oculares. El maleato de timolol en forma de gel puede usarse además en niños menores de un mes y si hay buena respuesta puede utilizarse hasta conseguir la regresión completa o reintroducirse si la lesión reaparece, o bien adoptar terapia sistémica⁷⁴.

F. Plan terapéutico en los HI

Ante la presencia de un HI y antes de plantear cualquier tratamiento, es necesario establecer siempre un diagnóstico diferencial⁷⁵ con otras lesiones que aparecen en la infancia (Tabla 11):

Presentes al nacimiento o precozmente
Tumores o anomalías vasculares
Hemangioma congénito
Hemangioendotelioma Kaposiforme
Malformaciones capilares (manchas rojovinosas)
Malformaciones linfáticas macrocísticas
Anomalías venosas
Otras (miofibromatosis, quiste dermoide, teratoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, pápulas purpúricas)
Aparecidas después del nacimiento
Tumores o anomalías vasculares
Granuloma piogénico
Malformaciones linfáticas macrocísticas
Anomalías venosas y glomus
Hemangioendotelioma Kaposiforme
Tumores malignos (sarcoma, linfoma, localizaciones cutáneas de neuroblastoma o leucemia)
Otros: hematomas, tumores benignos (pilomatrixoma, nevus de Spitz, miofibromatosis, neurofibroma, granuloma eosinofílico, mixoma, lipoblastoma, siloblastoma)

Tabla 11. Diagnóstico diferencial del HI

El *Consenso Español sobre el Hemangioma Infantil*³ y las recomendaciones y que contiene suponen una herramienta útil en el manejo adecuado de los pacientes con HI. Se resume en el algoritmo de la figura 16.

- Inicio del tratamiento (entre las 5 semanas-5 meses de vida). Realizar una historia y exploración clínica para descartar problemas cardiovasculares y respiratorios. Realizar ECG si la FC es < 100 latidos por minuto (lpm) en menores de 3 meses, < 90 lpm entre los 3 y los 6 meses y < 80 lpm entre los 6 y los 12 meses; si existe historia familiar de cardiopatía congénita o arritmias, historia materna de conectivopatía, historia personal de arritmia o si ésta se detecta durante la exploración. No se considera necesaria la evaluación exhaustiva cardiológica en pacientes asintomáticos sin patología cardíaca previa
- El tratamiento con propranolol debe iniciarse a dosis de 1 mg/kg/día administrado en 2 dosis. Se incrementa semanalmente a razón de 1 mg/kg/día hasta alcanzar la dosis recomendada en 3 semanas. La dosis terapéutica de propranolol recomendada es 3 mg/kg/día, administrada en 2 dosis separadas de 1,5 mg/kg, por la mañana y a última hora de la tarde, con un intervalo mínimo de 9 h entre ambas
- Debe administrarse durante un periodo de 6 meses, realizando seguimiento clínico y reajuste de dosis por peso, al menos cada mes. En algunos pacientes, el tratamiento debe prolongarse más allá de los 12 meses. Debe administrarse durante la alimentación del niño o inmediatamente después, para evitar el riesgo de hipoglucemia. Administrar en la boca utilizando una jeringa dosificadora para uso oral o diluir en una cantidad de leche infantil o zumo (5 ml en niños < 5 kg de peso y 15 ml en niños de más de 5 kg de peso). Se puede administrar en el biberón con leche, si bien es aconsejable no ponerlo en el biberón lleno. Utilizar la mezcla en las 2 horas siguientes
- En caso de vómito, no querer comer o no tomar todo el medicamento, debe omitirse la dosis y no administrar otra antes de la siguiente dosis programada. La suspensión del tratamiento no precisa una disminución progresiva de la dosis y en caso de recaída de los síntomas, después de la suspensión del tratamiento, puede reiniciarse en las mismas condiciones. Se considera prudente la observación ambulatoria tras la primera administración en cada cambio de dosis, monitorizando la PA y la FC antes de la administración del fármaco y después cada 60 min, hasta pasadas 2 h, con el fin de descartar complicaciones cardiovasculares
- Durante el tratamiento con propranolol deben evitarse periodos de ayuno prolongado, de manera que, en caso de ser necesario ayuno prequirúrgico o si la ingesta del lactante es inadecuada, debe suspenderse temporalmente el tratamiento. Evitar el ayuno del lactante tras la administración del fármaco. No existe la necesidad de realizar glucemias capilares seriadas, salvo en pacientes diabéticos insulino dependientes. En el resto de los pacientes, sería suficiente la instrucción a los padres para reconocer precozmente los signos asociados a hipoglucemia.

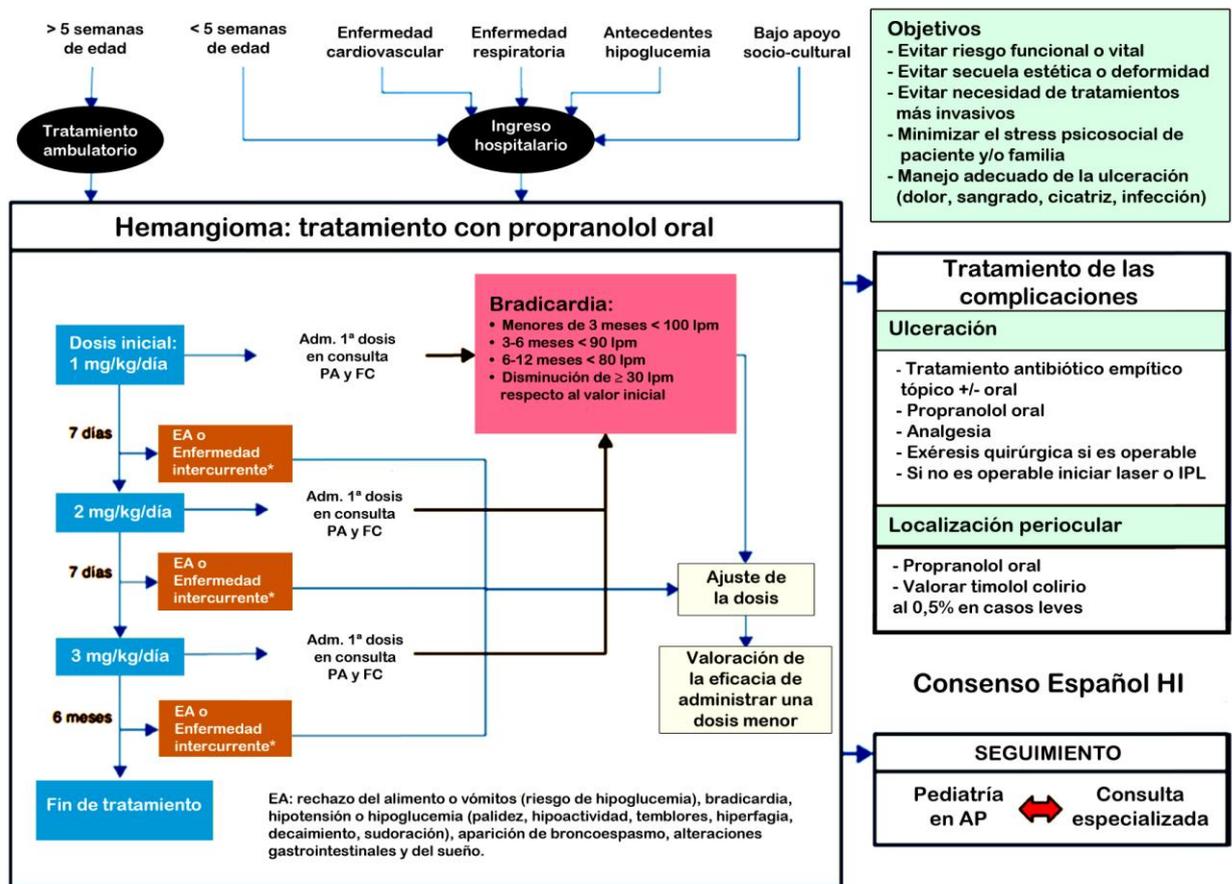


Figura 16. Algoritmo terapéutico en el tratamiento de los HI³

Para conseguir resultados óptimos es necesario iniciar el tratamiento de los HI en su etapa proliferativa más precoz, por lo que se precisa identificar las lesiones de alto riesgo en las etapas más tempranas de la vida. Por este motivo se ha publicado⁷⁶ recientemente la escala HSS (Hemangioma Severity Scale), herramienta de triaje y predicción de la necesidad de tratar los HI. Ha demostrado ser práctica, fácil de administrar y completar. Los pacientes con una puntuación de 6 o más deben ser tratados precozmente (Tabla 12).

Es necesaria una mayor educación e investigación en esta patología, porque su detección precoz es fundamental. Para eso se requiere un mayor conocimiento e implicación de las especialidades médicas que tratan a estos pacientes, y, especialmente a los padres, para identificar los HI potencialmente complejos en las 2 o 3 primeras semanas de vida y comenzar el tratamiento lo más precozmente posible, durante la etapa temprana de proliferación, con el objetivo de conseguir los mejores resultados.

Clinical Features	Point Value	Category Subscore
Size (measured in longest dimension) FACIAL, EAR		Record single value
• ≤ 1 cm	1	
• >1 and ≤ 5 cm	2	
• >5 and ≤ 10 cm	3	
• >10 cm and ≤ 20 cm	4	
• >20 cm	5	
Size (measured in longest dimension) NONFACIAL, INCLUDING SCALP AND NECK		Record single value
• ≤ 5cm	1	
• >5 and ≤ 15 cm	2	
• >15 cm	3	
Location		Record single value
• Mucous membranes (oral excluding lip)	1	
• Extremity or trunk, non-perineal	1	
• Breast	2	
• Perineal/perianal/genital	3	
• Lumbosacral	2	
• Scalp/neck	2	
• Peripheral face	3	
• Central face, excluding nasal tip, lip, or periocular	5	
• Nasal tip, vermilion or cutaneous lip, or periocular (within orbital rim), ear	6	
Risk for Associated Structural Anomalies		Record single value
• None	0	
• Hemangioma is facial AND ≥ 5 cm in longest dimension	6	
• Hemangioma is ≥ 2.5 cm and overlying midline lumbosacral spine	5	
• Hemangioma is segmental involving the perineal/perianal/genital area	5	
Complications (present at time of exam)		Record all that apply
• None	0	
• Infection, bacterial	1	
• Ulceration	2	
• Feeding difficulties	2	
• Torticollis	2	
• Cartilage Distortion or Destruction	3	
• Airway involvement	3	
• Visual compromise	3	
• Hypothyroidism	2	
• Anemia	2	
• Congestive heart failure	2	
• GI bleed	2	
• Hepatic dysfunction, including synthetic dysfunction	2	
Subjective Items		
Pain		Record single value
• None	0	
• Mild/intermittent and/or not requiring systemic medication	1	
• Moderate or requiring OTC systemic pain medications	2	
• Severe or requiring systemic Rx pain medications	3	
• Severe requiring hospitalization for pain control	4	
Risk/likelihood of Disfigurement -- FACIAL or EAR		Record single value
• None	0	
• Minimal skin textural change and or telangiectasia	2	
• Redundant fibrofatty tissue or scar without distortion of anatomic landmarks	3	
• Permanent deformity of normal anatomic landmarks	4	
Risk/likelihood of Disfigurement -- NON-FACIAL, INCLUDING SCALP AND NECK		Record single value
• None or Minimal skin textural change and or telangiectasia	0	
• Redundant fibrofatty tissue, alopecia or scar without distortion of anatomic landmarks	1	
• Permanent deformity of normal anatomic landmarks	2	
TOTAL SEVERITY SCORE:		

Tabla 12. Escala HSS (Hemangioma Severity Scale)

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El propranolol por vía oral, en nuestra serie clínica inicial, ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de los hemangiomas infantiles.
2. Este tratamiento resultó seguro a las dosis establecidas, sin haberse referido efectos secundarios, y con buena tolerancia en nuestros pacientes.
3. La reducción volumétrica franca fue la norma (rango 75%-95%), con desaparición casi completa de la coloración característica.
4. La respuesta global resultó excelente con escalas de valoración de 4-5/5 tanto para padres (paciente) como profesional sanitario (facultativo especialista).
5. La utilización de otros β -bloqueantes hidrofílicos (nadolol, atenolol, y acebutolol), con menor efecto neurotóxico, está en fase de estudio e investigación, así como la aplicación de β -bloqueantes en forma de geles tópicos (propranolol, timolol) para hemangiomas superficiales.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. ISSVA Board and Scientific Committee. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136:203-14.
2. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: How common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:168-73.
3. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, Febrer Bosch MI, Carrasco Sanz Á, de Lucas Laguna R et al. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr* 2016;85:256-65.
4. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Clinical Characteristics Predicting Complications and Treatment. *Pediatrics*. 2006;118:882-7.
5. Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg*. 2000;37:517- 84.
6. Holland KE, Drolet BA. Infantile hemangioma. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57:1069-83.
7. Hoeger PH. Infantile haemangioma: new aspects on the pathogenesis of the most common skin tumour in children. *Br J Dermatol*. 2011;164:234-5.
8. Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol*. 2010;146:1295-9. □
9. Redondo P. Vascular malformations (I). Concept, classification, pathogenesis and clinical features. *Actas Dermosiliogr*. 2007;98:141-58.
10. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations; Part II: associated syndromes. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:541-64.
11. Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haggstrom A, Frommelt P, et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics*. 2009;124:1447-56.
12. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mulliken JB, Mancini AJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr*. 2010;157:795-801.
13. Dubois J, Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatr Radiol*. 2010;40:895-905.
14. North PE, Mihm MC. Histopathological diagnosis of infantile hemangiomas and vascular malformations. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2001;9:505-24.
15. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC, Jr. GLUT1: a newly discovered immunohisto-chemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol*. 2000;31:11-22.
16. Dubois J, Garel L, Grignon A, David M, Laberge L, Filiatrault D, et al. Imaging of hemangiomas and vascular malformations in children. *Acad Radiol*. 1998;5:390-400.
17. Enjolras O, Soupre V, Picard A. Uncommon benign infantile vascular tumors. *Adv Dermatol*. 2008;24:105-24.
18. Frieden IJ, Rogers M, Garzon MC. Conditions masquerading as infantile haemangioma: Part 1. *Australas J Dermatol*. 2009;50:77-97.
19. Dubois J, Patriquin HB, Garel L, et al. Soft-tissue heman- giomas in infants and children: diagnosis using Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenology*. 1998;171:247-52.
20. Leaute-Labreze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: Part II. Risks, complications and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1254-60.

21. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118:882-7.
22. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008; 122:360-7.
23. Hermans DJ, Zweegers J, Evers AW, van der Vleuten CJ. Parental experiences with propranolol versus oral corticosteroids for complicated infantile hemangioma, a retrospective questionnaire study. *Eur J Dermatol*. 2013;23:857-63.
24. Ricketts RR, Hatley RM, Corden BJ, Sabio H, Howell CG. Interferon-alpha-2a for the treatment of complex hemangiomas of infancy and childhood. *Ann Surg*. 1994;219:605-14.
25. Bruscano N, Bonan P, Cannarozzo G, Moretti S, Lotti T, Campolmi P. Laser use in infantile hemangiomas, when and how. *Dermatol Ther*. 2012;25:314-21.
26. Kwon SH, Choi JW, Byun SY, Kim BR, Park KC, Youn SW, et al. Effect of early long-pulse pulsed dye laser treatment in infantile hemangiomas. *Dermatol Surg*. 2014;40:405-11.
27. Daramola OO, Chun RH, Nash JJ, Drolet BA, North PE, Jensen JN, et al. Surgical treatment of infantile hemangioma in a multidisciplinary vascular anomalies clinic. *International J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:1271-4
28. Storch CH, Hoeger PH: Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *B J Dermatol* 2010; 163:269-74.
29. Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, Parpounas K: A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:455-60.
30. Menezes M, McCarter R, Greene E, Bauman NN. Status of Propranolol for Treatment of Infantile Hemangioma and Description of a Randomized Clinical Trial. *Ann Oto Rhinol Laryngol*. 2011;120:686-95
31. Leaute-Labreze 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.
32. Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: Improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1813-22.
33. Benowitz NL. Beta-adrenergics and blockers. En: Olson kr, FACEP, FACMT, FAACT, editores. *Poisoning & drug overdose*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 131-3.
34. Moehrle M, Leaute-Labreze C, Schmidt V, Röcken M, Poets CF, Goelz R. Topical timolol for small hemangiomas of infancy. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:245-9.
35. Semkova K, Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile hemangiomas: preliminary results of a prospective study. *Clin Exp Dermatol*. 2012;38:143-6.
36. gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/.../INF_PROPRANOLOL-ORAL.pdf
37. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Täieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358:2649–51.
- 38.

39. Cushing SL, Boucek RJ, Manning SC, Sidbury R, Perkins JA. Initial experience with a multidisciplinary strategy for initiation of propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144:78–84.
40. De Graaf M, Breur J, Raphaël MF, Vos M, Breugem CC, Pasmans SG. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: A case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:320-7.
41. Manunza F, Syed S, Laguda B, Linward J, Kennedy H, Gholam K, et al. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. *Br J Dermatol* 2010;162:466-8
42. Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, Subotic U, Forster-Kuebler I, Michels R, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr.* 2011;170:493-501.
43. Bagazgoitia L, Torrelo A, Gutiérrez JC, Hernández-Martín A, Luna P, Gutiérrez M, et al. Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:108-14.
44. Bernabeu-Wittel J, Pereyra-Rodríguez JJ, Mantrana-Bermejo ME, Fernández-Pineda L, de Agustin JC, Conejo-Mir J. Tratamiento con propranolol oral para hemangiomas infantiles graves: serie de 28 pacientes. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:510–6.
45. Stringari G, Barbato G, Zanzucchi M, Marchesi M, Cerasoli G, Tchana B et al. Propranolol treatment for infantile hemangioma: a case series of sixty-two patients. *Pediatr Med Chir.* 2016;38:113.
46. Villamil V, Méndez Aguirre NA, Martínez Menchón T, Girón Vallejo O, Fernández Ibieta M, Reyes Ríos PM et al. Uso neonatal del propranolol en hemangiomas segmentarios faciales *Cir Pediatr* 2015; 28:142-47
47. Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N, Cox A, Van Den Abbeele T, Carrabin L, et al. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64:445-51.
48. Cheng CE, Fallon Friedlander S Infantile hemangiomas, complications and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2016;35:108-16
49. Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, et al. Propranolol vs Corticosteroids for Infantile Hemangiomas: A Multicenter Retrospective Analysis. *Arch Dermatol.* 2011;147:1371-6.
50. Castaneda S, Melendez-Lopez S, Garcia E. The Role of the Pharmacist in the Treatment of Patients with Infantile Hemangioma Using Propranolol. *Adv Ther* 2016; 33:1831–9
51. Tan ST, Itinteang T, Leadbitter P. Low-dose propranolol for infantile haemangioma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64:292-9.
52. Wedgeworth E, Glover M, Irvine AD, Neri I, Baselga E, Clayton TH et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European Propranolol In the Treatment of Complicated Haemangiomas (PITCH) Taskforce survey. *British Journal of Dermatology* 2016;174:594-601
53. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol. and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:182-91.
54. Holland KE, Frieden IJ, Frommelt PC, Mancini AJ, Wyatt D, Drolet BA. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. *Arch Dermatol.* 2010;146:775-8.

55. Léaute-Labrèze C, Boccard O, Degrugillier-Chopin C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbé G et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20160353
56. Chang L, Ye X, Qiu Y, Ma G, Jin Y, Chen H et al. Is Propranolol Safe and Effective for Outpatient Use for Infantile Hemangioma? A Prospective Study of 679 Cases From One Center in China. *Ann Plast Surg* 2016;76:559-563
57. Betlloch-Masa I, Martínez-Miravete MT, Lucas-Costa A, Martín de Lara AI, Selva-Otalauruchi J. Tratamiento de hemangiomas infantiles con propranolol en régimen de control ambulatorio. Estudio prospectivo *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:806-15
58. Bayliss SJ, Berk DR, Van Hare GF, Balzer D, Yamada K, Lueder G, et al. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:319-20.
59. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile Hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics* 2012;130:e314-20.
60. Chinnadurai S, Fannesbeck C, Snyder KM, et al. Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153896
61. Li LL, Yan L, Luo MX, Cai YX, Mi XB, Zhang TD. Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis in Chinese Patients. *Pediatr Dermatol*. 2015;32:210-4.
62. Léaute-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1245-60.
63. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010;163:269-74.
64. Ji Y, Chen S, Xu C, Li L, Xiang B. The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action *British Journal of Dermatology* 2015;172:24-32
65. Langley A, Pope B. Propranolol and central nervous system function: potential implications for pediatric patients with infantile hemangiomas. *Br J Dermatol* 2015; 172:13-23.
66. Bagazgoitia L, Hernández-Martín A, Torrelo A. Recurrence of infantile hemangiomas treated with propranolol. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 658-62.
67. Peter H, Hoeger, John I, Harper, Eulalia Baselga, Damien Bonnet, Laurence M. Boon, Marta Ciofi Degli Atti, et al Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015;174:855-65
68. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002621/human_med_001752.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
69. Les Palmarès Prescrire 2015. *Rev Prescrire* 2016;36:85-6
70. El Hachem M, Bonamonte D, Diociaiuti A, Mantuano M, Teruzzi C. Cost-utility analysis of propranolol versus corticosteroids in the treatment of proliferating infantile hemangioma in Italy *PharmacoEcon Ital Res Artic* 2015;17:2
71. Menapace D, Mitkov M, Towbin R, Hogeling M. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment. *Pediatr Radiol* 2016;46:1494-506
72. Nguyen HP, Pickrell BB, Wright TS. Beta-Blockers as Therapy for Infantile Hemangiomas. *Semin Plast Surg* 2014;28:87-90

73. Ge J, Zheng J, Zhang L, Yuan W, Zhao H. Oral propranolol combined with topical timolol for compound infantile hemangiomas: a retrospective study. *Sci Rep.* 2016 28;6:19765.
74. Navarro-Triviño FJ, Ruíz-Villaverde R, Naranjo-Sintes R. Infantile hemangioma and β -blockers: When, how, and why? *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:601-2
75. Weibel L, Barysch MJ, Scheer HS et al. Topical timolol for infantile hemangiomas: evidence for efficacy and degree of systemic absorption. *Pediatr. Dermatol.* 2016; 33: 184–90.
76. Mull JL, Chamlin SL, Lai JS, Beaumont JL, Cella D, Rancour EA et al. Utility of the Hemangioma Severity Scale as a Triage Tool and Predictor of Need for Treatment *Pediatr Dermatol* 2017;34:78-83.
77. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017, en prensa. Online January 12, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00645-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00645-0)

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

- **A mi padre, la principal razón de que hoy en día sea médico. A mi madre, por su impagable apoyo constante durante todos estos años.**

- **Al Dr. D. Juan Ramón Sanz Giménez-Rico y al Dr. D. Rubén Álvarez García por aceptar ser los directores de este Trabajo Fin de Grado y por orientarme en todo el proceso de elaboración del mismo.**

- **A todos los mentores que han contribuido con su tiempo y conocimientos a mi formación.**

