



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA Y PUERICULTURA
HOSPITAL PEDIATRICO ELIAS TORO

**TRATAMIENTO CON PROPRANOLOL EN LOS HEMANGIOMAS INFANTILES:
ANÁLISIS DE LA EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA CLÍNICA**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Pediatría y Puericultura

Arianna Carolina Brito González

Isbelia Del Carmen Páez Moreno

Tutor: Mónica Avendaño

Caracas, diciembre de 2016

Dra. Mónica Avendaño

Tutor

Dra. Juana Salgado

Directora del curso

Dr. Alberto Ramos

Coordinador del curso

Lic. Douglas Angulo

Asesor estadístico

DEDICATORIA

Primeramente a mi Dios. Quien con su amor infinito ha guiado siempre mis pasos, me ha convertido en lo que hoy soy y me bendijo al tener a los seres maravillosos que más amo que son mi familia.

A mis padres Mario y Candida, quienes me criaron en un hogar lleno de amor y valores, siempre lucharon por mi educación y me guiaron para alcanzar mis metas. Gracias a ustedes deje de ser lo que pude para convertirme en todo lo que quiero. Gracias papis por creer en mí, este logro es para ustedes. A mis bellos hermanos Candy y Luis, Siempre le agradeceré a Dios por darme a los mejores hermanos, gracias por ser tan unidos, amorosos e incondicionales.

A mis tias Eme y Mary por consentirme tanto y llenarme de amor. No podría sentirme menos afortunada, mis éxitos son los suyos. A mi abuela Mimi, quien siempre ha sido una madre fiel para nosotros, siempre velando por el cuidado de todos y principalmente por nuestra educación. No dejas de ser el mejor ejemplo para todos. Te amo

A mi querida Doctora Evir. Gracias por enseñarnos tanto, con paciencia y humildad, por ser amiga y confidente, y por siempre hacernos sentir en casa y hacer del equipo una familia.

Arianna Brito

DEDICATORIA

Ante todo te doy gracias a ti mi Dios por regalarme la bendición de vivir, y alcanzar una meta más entorno a mi vida personal y profesional.

A mis padres Lisis Moreno y José A. Páez, y mis abuelos Carmen Moreno y Pedro Páez, quienes han sido siempre mis pilares, gracias por su crianza, los valores inculcados en mí, gracias por apoyarme en cada paso que doy, les estaré eternamente agradecida y deseo que Dios me los bendiga y me les de larga vida, los amo.

A mi amiga Arianna Brito, quien me ha brindado su amistad, apoyo y complicidad incondicional, te quiero, que Dios te bendiga y te haga brillar siempre.

A mi gran amor LATA, gracias por todo tu apoyo, por tanto amor, por ser mí mejor ejemplo de demostrar que el que persevera alcanza y de inculcarme que según sea vuestra fe así serán las cosas que os sucederán, y pues nosotros siempre somos mares de fe. Te amisimo, Dios te bendiga siempre mi gordo.

A la Dra. Mónica Avendaño tutor de este trabajo. Debo agradecer especialmente a la Dra. Patricia Páez y Dr. Muris Saad quienes siempre me apoyaron y brindaron su amistad.

Isbelia Páez

INDICE DE CONTENIDO

Tratamiento con propranolol en los hemangiomas infantiles: análisis de la	
RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
METODOS	18
RESULTADOS	21
DISCUSION	22
REFERENCIAS	26
ANEXOS	28

evaluación de la respuesta clínica

Arianna Carolina Brito Gonzalez, C. I. 19.473.613. Sexo: Femenino, E-mail: ariannabrito13@gmail.com. Telf: 0424-3750189/ 0212-8702091. Dirección: Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro. Residencia de Postgrado de Pediatría y puericultura.

Isbelia Del Carmen Páez Moreno, C. I. 17.578.898. Sexo: Femenino, E-mail: Isbelia1287@gmail.com. Telf: 0414-0470389. Dirección: Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro. Residencia de Postgrado de Pediatría y Puericultura.

Tutor: **Monica Avendaño**, C. I. 6.222.740. Sexo: Femenino, E-mail: monicaavendan1@gmail.com. Telf: 0414-3669933/0212-8702091. Dirección: Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro. Especialista en Pediatría y Puericultura. Sub Especialista en Dermatología.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la respuesta terapéutica con propranolol en los pacientes con diagnostico confirmado de hemangiomas infantiles que acudieron al Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro en el periodo comprendido de julio de 2014 a julio de 2016. Método: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, con una población de 26 pacientes y muestra de 7 pacientes. Resultados y discusión: De los 7 pacientes con diagnóstico de HI, predominó el sexo femenino (57,1%) y con edad de 3-4 meses (71,4%). Las ubicaciones predominantes fueron en extremidades, genitales y tronco (28,6%) respectivamente; prevalecieron los HI superficiales en 4 pacientes (57,1%). 5 pacientes (71,4%) exhibieron HI únicos, no hubo compromiso funcional en ninguno de los casos. La complicación pre-tratamiento fue la ulceración en 4 pacientes (57,1%).

Todos los pacientes presentaron aclaramiento y disminución del tamaño de la lesión en las primeras 24 horas de tratamiento y manteniéndose en el primer mes post-tratamiento. La dosis de propranolol más tolerada en 5 pacientes (71,4%) fue 2.0 mg/kg/día, con una duración del tratamiento menor de 12 meses. No hubo efectos adversos en 4 pacientes (54,1%). Conclusión: la terapia con propranolol resultó eficaz y con excelente respuesta clínica, con seguridad terapéutica en cuanto a efectos adversos.

Palabras claves: hemangiomas infantiles, tratamiento, propranolol.

SUMMARY

Objective: To evaluate the therapeutic response with propranolol in patients with confirmed diagnosis of childhood hemangiomas who attended the Pediatric Hospital Dr. Elías Toro in the period from July 2014 to July 2016. Method: a descriptive, retrospective study of Cross section, with a population of 26 patients and a sample of 7 patients. Results and discussion: Of the 7 patients diagnosed with HI, the female sex (57.1%) and the age group of 3-4 months (71.4%) predominated. The predominant locations were limbs, genitals and trunk (28.6%), respectively; The superficial HIs prevailed in 4 patients (57.1%). 5 patients (71.4%) exhibited single HI, there was no functional compromise in any of the cases. The pre-treatment complication was ulceration in 4 patients (57.1%). All patients presented clearance and decrease of lesion size in the first 24 hours of treatment and remaining in the first month post-treatment. The most tolerated dose of propranolol in 5 patients (71.4%) was 2.0 mg / kg / day, with a treatment duration of less than 12 months. There were no adverse effects in 4 patients (54.1%). Conclusion: Propranolol therapy was effective and with excellent clinical response, with therapeutic safety in terms of adverse effects.

Key words: infant hemangiomas, treatment, propranolol.

INTRODUCCIÓN

Los Hemangiomas de la Infancia (HI) son los tumores de tejidos blandos más frecuentes en la infancia. Entran dentro de los tipos de tumores vasculares benignos que aparecen durante el primer mes de vida producto de la proliferación de células endoteliales inmaduras. ⁽¹⁾ Se caracterizan por evolucionar de una forma predecible, que los hace únicos y permite diferenciarlos de otras lesiones vasculares de la infancia. Tienen una fase inicial proliferativa, de intensidad variable, más activa en los primeros meses de vida, seguida de una involución lenta que puede extenderse por meses hasta años, y en muchos casos terminan por desaparecer sin dejar secuelas. Sin embargo, los HI son muy heterogéneos respecto a su morfología, crecimiento, lesión residual y capacidad de producir complicaciones, por lo que la evaluación y tratamiento debe ser individualizada.

Planteamiento y delimitación del problema

La Organización mundial de la Salud (OMS) considera los hemangiomas como tumores benignos de los vasos sanguíneos y constituyen una de las causas más frecuentes de consulta durante la infancia en todo el mundo. ⁽²⁾ En Venezuela, según estimaciones realizadas en el 2010 por el consenso de expertos de la Sociedad Venezolana de Dermatología, considera que el HI es el tumor de tejidos blandos más frecuente en la población pediátrica. En un estudio reciente de seguimiento de una cohorte de recién nacidos hasta los 9 meses de vida, la incidencia en general fue 4,5% y casi 10% en prematuros. Son más frecuentes en la raza caucásica, mujeres (relación hembra: varón 1,8-2,4:1) y prematuros, especialmente en recién nacidos con bajo peso al nacer.

Otros factores de riesgo identificados para su aparición incluyen múltiples gestaciones, preeclampsia, edad materna avanzada y la presencia de anomalías placentarias.

Clásicamente los HI se han descrito como lesiones benignas auto-limitadas, pero en ciertas situaciones su localización, extensión o número, conllevan a efectos cosméticos indeseables, ulceración, alteración funcional, efecto de masa, o coagulopatías que hacen indispensable su tratamiento. La Revista Venezolana de Dermatología en su artículo “Actualización en la evaluación y tratamiento de los hemangiomas de la infancia” describe características clínicas para estratificar el riesgo de los HI y decidir inicio de tratamiento donde se incluyen edad del paciente, rapidez de la fase proliferativa, la localización y tipo de hemangioma, presencia o potencial de ulceración, sospecha de HI extracutáneos que pongan en riesgo la vida del paciente.⁽¹⁾

El propranolol ha reemplazado el estándar de oro anterior, permitiendo evadir los esquemas a base de esteroides sistémicos, tópicos o intralesionales, vincristina e interferón-alfa, con una alta tasa de fracaso terapéutico y efectos adversos que en ocasiones superan a los beneficios ; se ha posicionado como el tratamiento de elección para HI cutáneos problemáticos y también se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la HI de la vía aérea ⁽¹⁶⁾ y del hígado ^(17, 18). Es altamente eficaz, con un metanálisis reciente de 41 estudios que incluyeron más de 1.200 pacientes con hemangioma cutáneo que mostraron una tasa de respuesta del 98% ⁽¹⁹⁾. Sin embargo, el propranolol no está exento de efectos secundarios y se requiere una cuidadosa consideración de los riesgos y beneficios antes de iniciar el tratamiento.

En vista de lo anteriormente descrito consideramos la siguiente interrogante:

¿Cuál es la respuesta terapéutica de los hemangiomas infantiles con el uso de propranolol en pacientes con diagnóstico confirmado que asisten a consulta en el Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro durante el periodo comprendido entre julio del 2014 a julio del 2016?

Justificación e importancia

Considerando que los HI constituyen el tumor de tejido blando más frecuente en la edad pediátrica, con diversas pautas terapéuticas y la aparición de un tratamiento efectivo como monoterapia, se considera pertinente el estudio de esta afección en el sector hospitalario.

Las alternativas terapéuticas usadas hasta la fecha suponen efectos adversos que en ocasiones conducen a condiciones clínicas desfavorables que exceden en riesgos los posibles beneficios del tratamiento.

En el año 2008 de manera fortuita, se observa respuesta clínica favorable con el uso de propranolol en el tratamiento de HI, entrando en escena dicho fármaco como alternativa terapéutica de primera línea por poseer un perfil de seguridad superior a sus precedentes, y contar con una amplia experiencia en su empleo dentro de la población pediátrica. Desde la publicación de este importante documento, más de 170 estudios de casos ⁽¹⁰⁾ y un ensayo controlado aleatorizado⁽¹¹⁾ han validado esta asociación, lo que conduce a la reciente aprobación del propranolol en la administración de alimentos y fármacos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de HI; sin embargo se hace necesario por su reciente aprobación, ampliar la evidencia científica de su uso e indicación en el tratamiento de HI para aportar datos que en un futuro permitan evaluar pronóstico y emitir recomendaciones basadas en observaciones como la del presente estudio⁽⁴⁾.

Antecedentes

En primera instancia, Léauté C, Hoeger P, Mazereeuw J y cols.⁽⁵⁾, publicaron un ensayo aleatorio controlado, que lleva por nombre: “uso oral del propranolol en hemangiomas infantiles”. Se trató de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que evaluó la eficacia y seguridad de una solución oral de propranolol específica en lactantes de 1 a 5 meses de edad, con hemangioma infantil en fase proliferativa que requeriría de terapia sistémica. Los lactantes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo o uno de cuatro regímenes de propranolol (1 o 3 mg de base de propranolol por kilogramo de peso por día para 3 o 6 meses). Se realizó un análisis intermedio planificado de antemano para identificar el régimen de estudiar para el análisis final de eficacia. El punto final primario fue el éxito (resolución completa o casi completa del hemangioma) o el fracaso del tratamiento del estudio en la semana 24. Los resultados observados fueron que de 460 lactantes que se sometieron a la aleatorización, 456 recibieron tratamiento. Sobre la base de un análisis intermedio de los primeros 188 pacientes que completaron 24 semanas de tratamiento del ensayo, se seleccionó el régimen de 3 mg de propranolol por kilogramo por día durante 6 meses para el análisis final de eficacia.

La frecuencia de tratamiento exitoso fue mayor con este régimen que con placebo (60% frente a 4%, $P < 0,001$). Un total de 88% de los pacientes que recibieron el régimen seleccionado con propranolol mostraron una mejoría en la semana 5, frente al 5% de los pacientes que recibieron placebo. Un total de 10% de los pacientes en los que el tratamiento con propranolol fue exitosa requiere repetición del tratamiento sistémico durante el seguimiento. Eventos adversos conocidos asociados con propranolol (hipoglucemia, hipotensión, bradicardia y broncoespasmo) ocurrieron con poca frecuencia, sin diferencias significativas en la frecuencia entre el grupo placebo y los grupos que recibieron propranolol. Concluyeron que este ensayo mostró que el propranolol era eficaz a una dosis de 3 mg por kilogramo por día durante 6 meses en el tratamiento de hemangioma infantil. ⁽⁵⁾

Hogeling M, et al. (2011). ⁽²⁰⁾ publicaron un trabajo cuyo objetivo fue el estudio de la eficacia y seguridad del propranolol como tratamiento de hemangiomas infantiles. El estudio fue llevado a cabo por los departamentos de Dermatología Pediátrica y Cirugía Pediátrica del Sydney Children's Hospital, Randwick, Australia. Los resultados fueron sobre 82 posibles participantes, 40 cumplieron con los criterios de inclusión y fueron asignados al azar a un grupo de estudio, con 19 en el grupo de propranolol y 20 en el grupo placebo. El efecto del propranolol se observó al principio del tratamiento. El crecimiento de los HI se detuvo abruptamente en todos los pacientes que fueron tratados con propranolol antes de la semana 4. Hubo una diferencia significativa entre los grupos en el porcentaje de cambio de volumen en todas las semanas, con la mayor diferencia entre grupos en la semana 12. Los HI en el grupo placebo incrementaron el porcentaje de cambio en el volumen inicial que luego cayó en un 20% en promedio, a la semana 16. Hubo una disminución constante en el porcentaje de cambio en el volumen para todas las semanas en el grupo con propranolol. Los HI focales en ambos subgrupos respondieron al propranolol.

Los eventos adversos incluyeron bronquiolitis, infección del tracto respiratorio superior y trastornos del sueño con episodios de llanto (posiblemente debido a pesadillas). A pesar de que la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la glucemia se midieron cuidadosamente, no hubo episodios de hipotensión, bradicardia o hipoglucemia. ⁽²⁰⁾

Kramer D, et al. (2010). ⁽²¹⁾ En su publicación "propranolol en el tratamiento de los hemangiomas de la infancia". Llevaron a cabo un estudio descriptivo observacional realizado en la Unidad de Dermatología del Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago de Chile donde se analizaron las características clínicas de 30 pacientes con diagnóstico de HI que requerían tratamiento sistémico y que fueron tratados con propranolol entre Julio de 2008 y Junio de 2010. Los HI tratados con propranolol fueron aquellos localizados en regiones con repercusión vital, funcional o cosmética, tales como vía aérea, región peri orbitaria y peri genital, los hemangiomas con distribución segmentaria y aquellos con complicaciones locales tales como ulceración, que en otra terapia debiese haber recibido corticoides orales en altas dosis. Tuvieron como resultados que Treinta pacientes fueron tratados con propranolol, de estos, 23 (77%) fueron de sexo femenino y 7 (23%) fueron de sexo masculino. La edad promedio de inicio del tratamiento con propranolol fue de 4 meses (119 días), con un rango de 1 a 11 meses. En el control a las 24 horas de tratamiento con propranolol se observó disminución del color y brillo del HI en 24 pacientes (80%). Desde el control del séptimo día en adelante se observó en todos los pacientes, a través de la iconografía, que el uso de propranolol frenó el crecimiento del HI durante el tratamiento y disminuyó la intensidad del color y el brillo. Además, aceleró el inicio de la involución en la totalidad de los pacientes. En cuanto a los efectos adversos del tratamiento 13 pacientes (43%) presentaron irritabilidad y trastornos del sueño. Ningún paciente presentó hipoglicemia, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo ni disnea. ⁽²¹⁾

Rivera I, et al. (2011)⁽⁶⁾, realizaron un trabajo el cual lleva por nombre: "Experiencia con el uso de propranolol para el tratamiento de tumores vasculares de la infancia en pacientes de la consulta de Dermatología Pediátrica del Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas, Caracas, Venezuela, entre el periodo mayo 2009 a Agosto 2010." ⁽⁶⁾ Los resultados fueron que se incluyeron un total de 10 pacientes, 9 pacientes con hemangiomas de la infancia y 1 con angioma en penacho. De los 9 pacientes con hemangiomas de la infancia, 89% (8/9) eran del género femenino. En la clasificación por fototipo según Fitzpatrick, 67% pertenecían al fototipo III, 22% FT IV, y 1 paciente FT V. El 89% (8/9 pacientes) tenían un año o menos para el momento del inicio del tratamiento, con un promedio de 5 meses, encontrándose en fase proliferativa o

estables. En un paciente de 27 meses, se inició el propranolol durante la fase involutiva. El 56%(5/9) de los pacientes no había recibido tratamiento previo al inicio del propranolol. Dos pacientes recibieron triamcinolona intralesional, un paciente recibió prednisolona y un paciente recibió prednisolona y se le realizó una sesión de embolización endovascular con partículas de poli vinyl alcohol (PVA); con respuestas variables. Las indicaciones de tratamiento con propranolol oral fueron las siguientes: 4 por localización periorificial y riesgo de compromiso de funciones vitales (1 punta nasal, 1 periorbitario izquierdo, 1 segmentario en hemicara izquierda con compromiso periorbitario y punta nasal, y 1 parotídeo), 2 por fase proliferativa acelerada (1 región frontal izquierda, 1 tórax posterior), 2 por ulceración (1 en tórax anterior, 1 en vulva), y 1 por alteración cosmética por localización (mejilla izquierda). En 89% de los casos se observó una disminución rápida del tamaño de los hemangiomas, desde la primera semana de tratamiento, que se mantiene en forma progresiva. ⁽⁶⁾

Marco teórico

Los HI son tumores vasculares benignos caracterizados por un aumento inicial de tamaño debido a proliferación de las células endoteliales. Son los tumores más frecuentes en la infancia, con una incidencia estimada del 10 al 15% de la población caucásica, se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino, con una relación de 3:1 a 5:1 y en los prematuros de menos de 32 semanas y peso inferior a 1.5 Kg. ⁽⁷⁾

Etiopatogenia de los HI

Sobre su etiopatogenia existen dos teorías. La primera habla acerca del origen trofoblástico, basada en la similitud celular entre los hemangiomas y la placenta, un dato que apoyaría esta teoría es el hecho de que todos los HI expresan GLUT1 (glutamin-transferasa 1) un transportador de la glucosa localizado en el endotelio de zonas “barrera” como la placenta. Y la segunda teoría, se refiere a la vasculogénesis-angiogénesis que menciona ciertos factores angiogénicos, como el factor de crecimiento fibroblástico básico, están involucrados en la proliferación y los factores antiangiogénicos, como el interferón beta y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa, intervienen en la involución. ⁽⁷⁾

La localización de las lesiones, muestra una distribución anatómica que no corresponden al azar. La mayoría de los HI ocurren en la cara, donde muestran dos

patrones diferentes: lesiones tipo tumor focal y lesiones tipo placa segmentarias. Después de estudiar la localización de múltiples lesiones y hacer un mapa de ellas sobre un modelo del rostro humano donde se distinguen las prominencias faciales correspondientes al desarrollo embriológico, se observa que las lesiones focales corresponden a líneas de fusión embrionarias. ⁽⁸⁾

Aspectos Clínicos

Los hemangiomas infantiles están presentes en el momento del nacimiento en un tercio de los casos, aunque la mayoría se manifiesta durante los primeros días o semanas de vida, se caracterizan por su aparición posnatal e involución antes de la pubertad. Suelen comenzar como una mácula rosada que aumenta progresivamente de tamaño, convirtiéndose en una pápula rojiza, cupuliforme, de superficie lisa o mamelonada. Existen generalmente lesiones precursoras a modo de máculas pálidas o azuladas rodeada de un halo pálido o telangiectasias que simulan una malformación vascular capilar. ⁽⁷⁾

Las características del crecimiento de los HI suelen dividirse en cuatro fases principales: nacientes, proliferantes, involutivos, e involucionados. En aproximadamente, un 50% de los neonatos una señal premonitoria puede ser ya evidente en el nacimiento. ^{(9), (10)} Fase naciente: esta lesión suele aparecer como una mácula telangiectásica rodeada con un halo pálido, una mácula pálida, una mácula eritematosa o, menos frecuente, como una lesión equimótica o un arañazo. ⁽¹⁴⁾ La mayoría de los HI inician su fase de crecimiento en las primeras semanas de vida, aunque ocasionalmente hemangiomas más profundos no son detectados hasta varios meses de vida.

Fase de proliferación: el aspecto clínico de los HI varía, dependiendo de la localización del tumor dentro de la piel. Las lesiones en la dermis superficial son sobreelevadas, lobuladas, de color rojo brillante. Los HI profundos, por otro lado se desarrollan en la dermis reticular o en el tejido celular subcutáneo y se manifiestan como masas blandas, sobreelevadas, a menudo con una tonalidad azulada. ⁽¹⁵⁾ Inicialmente presenta un crecimiento rápido, de entre 3 y 6 meses de vida, tras el que alcanza una fase estacionaria y su aspecto típico pero seguirse por un período de crecimiento lento alcanzando su tamaño máximo entre los 9 y 12 meses de vida. Un pequeño porcentaje

de HI casi no presenta una fase proliferativa y las características del crecimiento de cualquier HI individual puede ser extraordinariamente difícil de predecir, señalándose algunos casos excepcionales que siguen esta fase hasta los 18 y 24 meses.

Fase de involución: posteriormente aparecen signos de regresión, como disminución del volumen y cambios en la coloración, con áreas moteadas grisáceas en el centro y posterior extensión centrifuga. Prácticamente todos los hemangiomas remiten de forma espontánea (90-95%). Se estima que un 30% se resuelve a los 3 años, en 50% a los 5 años, un 70% a los 7 años y un 90% entre los 9 y los 12 años. En el 50% de los casos, no hay lesión residual, sobre todo, si se resuelven antes de los 6 años.

Fase involucionada: la involución no es sinónimo de resolución con una piel completamente normal. Originalmente Lister.⁽¹⁷⁾ describió que, aproximadamente, un 50% de los pacientes seguidos no presentaban [rastros] de hemangioma en su resolución, una observación repetida por otros autores.⁽¹³⁾⁽¹⁸⁾ Los cambios residuales mínimos incluyen telangiectasias, arrugas atróficas o decoloración amarillenta. Cambios más significativos incluyen una piel redundante con tejidos fibroadiposos subyacentes o cicatrices, especialmente si ha habido ulceración. Los HI pueden también destruir los folículos pilosos dando lugar a una alopecia. Se hace difícil predecir la frecuencia y la evolución de la involución, aunque los HI que se resuelven tras los 6 años de edad poseen una mayor tendencia a dejar cicatrices residuales, una piel redundante o telangiectasias que aquellos que involucionan antes de los 6 años de edad.⁽¹¹⁾

La historia natural es característica, con una fase proliferativa, que generalmente se prolonga durante el primer año de vida, estabilización y posteriormente una fase involutiva lenta. A pesar de ser lesiones benignas y con un curso autolimitado, su comportamiento es muy heterogéneo y pueden comprometer funciones vitales y/o causar deformidad importante, que requieren intervención terapéutica.⁽⁹⁾

La mayoría son únicos (80%) aunque en un 20% de casos, muestran una localización multifocal (hemangiomatosis). El área más frecuentemente afectada es la cabeza y el cuello (60%), seguida por el tronco (25%), sobre todo, el área perineal y las extremidades (15%), afectando raramente las mucosas.⁽⁷⁾

Clasificación

En relación con la profundidad se clasifican en: superficiales, si se localizan en la dermis papilar (50-65%) se presentan como placas o tumoraciones de color rojo intenso y bordes bien definidos; profundos, en la dermis reticular o el tejido celular subcutáneo (15%) se manifiestan como nódulos azulados, mal delimitados, de consistencia elástica y con telangiectasias en superficie; o mixtos comprometen toda la dermis y el subcutáneo, apareciendo clínicamente como lesiones que mezclan las dos morfologías anteriores, con un componente profundo, encima del cual se observa el componente superficial (20-35%). ⁽⁷⁾

En cuanto a la distribución pueden ser: 1) Focales: lesiones confinadas espacialmente a un área específica. Estos además pueden ser superficiales, profundos o mixtos. 2) Segmentarios: lesiones que comprometen un territorio anatómico, con un patrón lineal o geográfico. Casi siempre, corresponden a HI superficiales, aunque se pueden presentar lesiones mixtas. Indeterminados: la extensión de la lesión es intermedia entre una lesión focal y una segmentaria 3) Multifocales: presencia de varias lesiones focales; se suele reservar este término cuando se encuentran en un número ≥ 5 , ya que en ese caso se debe descartar hemangiomas viscerales. ⁽¹⁰⁾

Complicaciones y asociaciones

La mayoría de los hemangiomas infantiles son asintomáticos. Un 20% da lugar a complicaciones durante su fase proliferativa, generalmente locales, y sólo un 1% supondrá un riesgo vital importante. ⁽⁷⁾

Complicaciones relacionadas con el propio hemangioma. Comprenden las siguientes:

1. Ulceración: es la más frecuente se produce en un 5 a 10% de los casos, sobre todo en segmentarios y localizados en áreas periorificiales o de roce. Se caracteriza por ser muy dolorosa, existe riesgo de sobreinfección bacteriana y destrucción de tejidos blandos o cartílago, que ocasiona secuelas. En la patogenia están implicados factores como traumatismos, infecciones y la hipoxia. Las áreas perineal y labial son las que se ulceran con más frecuencia. Hemorragia. Es poco frecuente, y cuando ocurre, lo hace a modo de sangrado leve o moderado ante mínimos traumatismos. Se resuelve con medidas compresivas, siendo poco común la necesidad de realizar una hemostasia quirúrgica. Secuelas estéticas. En torno al 40% pueden dejar lesiones

residuales: cicatrices, piel atrófica, telangiectasias o tejido fibroadiposo redundante. Son más frecuentes en las lesiones de gran tamaño y profundidad, en las localizadas en la nariz, los labios o el pabellón auricular y en las que sufren ulceraciones. ⁽⁷⁾

2. Complicaciones relacionadas con la localización y anomalías asociadas: la localización es un factor fundamental en el pronóstico, ya que puede existir un riesgo vital si se ven afectadas estructuras importantes y, a veces, conlleva asociaciones a ciertas malformaciones. Existe un 20% de hemangiomas cervicofaciales extensos que pueden suponer un riesgo vital por destrucción tisular, compromiso de orificios naturales o de funciones vitales. ⁽⁷⁾ En mentón y cuello: los hemangiomas de mentón, labio inferior, región preauricular y cara cervical anterior se asocian con frecuencia a hemangiomas en la vía aérea superior. Los hemangiomas subglóticos obstruyen la vía aérea provocando tos, ronquera, estridor bifásico, cianosis, disnea y dificultad respiratoria entre la séptima y duodécima semana (síndrome BEARD). Cuando se localiza a nivel nasal ocasionan sintomatología respiratoria, sobre todo, durante la ingestión. Periorbitarios. Pueden provocar afectación del eje visual por compresión y deformidad del globo ocular, sobre todo, los localizados en el párpado superior. Cuando se dificulta la apertura palpebral, pueden aparecer ptosis, estrabismo y ambliopía. La complicación más frecuente es el astigmatismo secundario o deformidad corneal. Parotídeos o periauriculares. Pueden ocasionar hipoacusia de transmisión por compresión del conducto auditivo. Si hay afectación bilateral, puede interferir en el desarrollo del lenguaje. Las lesiones de gran tamaño pueden producir deformidad ósea por el efecto de masa o hipertrofia de huesos, mandibulares y pabellones auriculares. ⁽⁷⁾ Labiales. Los hemangiomas localizados en la semimucosa labial se ulceran con frecuencia, requiriendo tratamiento precoz. Punta nasal (hemangioma de Cryano). Pueden causar una deformidad importante del cartílago nasal, con las consecuentes repercusiones psicosociales. Perineales. Debido a la maceración, se ulceran con facilidad, ocasionando importante dolor y lesiones de difícil cicatrización. Lumbosacros y pélvicos. Se

pueden considerar marcadores de anomalías urogenitales, gastrointestinales (ano imperforado, fístulas) y axiales (médula anclada, lipomeningocele): síndrome de pelvis o lumbar. Síndrome PHACES. Síndrome neurocutáneo, más frecuente en niñas, caracterizado por la presencia de un hemangioma segmentario o de gran tamaño, generalmente, facial, junto a manifestaciones extracutáneas (cerebrovasculares, cardiovasculares, oculares). ⁽⁷⁾

Localización y morfología de los HI y riesgos asociados⁽¹¹⁾. (Anexo 1)

Aproximación Diagnóstica

Los HI tienen un aspecto clínico y evolución característicos que permiten realizar el diagnóstico con sólo la anamnesis y el examen físico en la mayoría de los casos siempre que el médico tenga el entrenamiento adecuado. ⁽¹⁾

El término “hemangioma” se ha utilizado e incluso se sigue utilizando en forma inapropiada para designar cualquier lesión vascular. Es indispensable un conocimiento sólido de la definición de HI y de la clasificación actual de las lesiones vasculares, ya que el abordaje diagnóstico y terapéutico de otros tumores y malformaciones vasculares es totalmente diferente. El otro aspecto fundamental en la aproximación diagnóstica ante un paciente con HI es reconocer cuando se debe sospechar la presencia de hemangiomas extracutáneos y/o malformaciones estructurales asociadas y solicitar los estudios paraclínicos pertinentes. ⁽¹⁾

Estudios de imagen en la evaluación de los HI

Como mencionábamos anteriormente, el diagnóstico de la mayoría de los HI se realiza clínicamente y no siempre es necesario solicitar estudios para confirmar el diagnóstico. Sólo en casos atípicos, en los que queremos hacer el diagnóstico o cuando se trata de lesiones que por su localización (ej. cabeza, cuello), o una fase proliferativa muy acelerada queremos evaluar la extensión a estructuras vecinas, podemos complementar con estudios de imagen. ⁽¹⁾

Podemos resumir la indicación de los estudios de imagen de la siguiente forma:

- Confirmar el diagnóstico clínico
- Evaluar la extensión de la lesión
- Evaluar la presencia de malformaciones asociadas

Los estudios indicados para estos casos son el ECO doppler color, la angio-TAC y/o la angioresonancia.⁽¹⁾, su uso se justifica en las siguientes condiciones:

ECO doppler color: en la evaluación de los HI. El ultrasonido con efecto doppler es un método no invasivo y de menor costo para confirmar el diagnóstico de HI cuando sea requerido, sin embargo, tiene la limitación de ser operador dependiente.⁽¹⁾ Durante la fase proliferativa, los HI se muestran en la ultrasonografía como una masa bien circunscrita de ecogenicidad variable, con efecto doppler color se observa una alta densidad de vasos dentro y en la periferia de la lesión. Utilizados como criterios diagnósticos, la alta densidad de vasos (5/cm²) y pico alto arterial doppler shift (>2 kHz), muestran una sensibilidad de 84% y un especificidad de 98%.⁽¹⁾

Tomografía (Angio-TAC): Usada en grandes hemangiomas en fase proliferativa donde se comportan como: Masas homogéneas que se impregnan en forma intensa y persistente con el contraste e.v., organizadas en un patrón lobulillar. La angio-TAC es útil para una adecuada representación de la anatomía vascular.⁽¹⁹⁾

Angioresonancia en la evaluación de los HI. En caso de ser necesario evaluar la extensión, profundidad e irrigación de una lesión, la angioresonancia es el estudio de elección. Los HI preauriculares con componente profundo, son un ejemplo de ésta indicación, donde es indispensable realizarla para descartar compromiso de la glándula parótida. ⁽¹⁾ Durante la fase proliferativa, los HI se muestran como masas lobuladas hiperintensas en relación al músculo en las secuencias T2 e isointensas al músculo en las secuencias T1. Típicamente presentan venas de drenaje prominente, así como vasos de alto flujo tanto en el centro como en la periferia de la lesión. Posterior a la administración de contraste se observa una captación intensa y difusa en toda la lesión; en la fase involutiva los HI adquieren un aspecto de masa heterogénea, con menos captación de contraste y áreas de hiperintensidad en

relación al músculo en T1, debido a la presencia de tejido fibroadiposo en sustitución de los vasos sanguíneos. ⁽¹⁾ En el caso de HI donde sospechamos que pueden existir malformaciones estructurales asociadas, se solicitan estudios de imagen específicos según el caso. Es importante tener en cuenta que para la realización de angioresonancia en niños se requiere sedación, por lo que se debe tener claro cuáles estudios se tienen que solicitar y ordenarlos en un solo tiempo para evitar procedimientos (anestesia) múltiples. ⁽¹⁾

Diagnóstico diferencial entre hemangiomas y malformaciones vasculares. (Anexo 1).

Opciones terapéuticas

Conducta expectante “observación activa”. La mayoría de los HI se comportan de forma benigna, no son agresivos en su crecimiento y no dejan secuelas por lo que pueden ser manejados bajo ésta conducta. Sin embargo, no se debe plantear como observación pasiva, por el contrario, debe ser un seguimiento cercano, documentado con fotografías, y dar el soporte necesario a los padres. Lo más importante es tener el conocimiento y experiencia para decidir cuáles lesiones son susceptibles de seguimiento sin causar complicaciones inmediatas o a futuro. ⁽¹⁾

Tratamiento sistémico. En el caso de HI que estén causando o tengan el potencial de causar complicaciones que pongan en riesgo el funcionamiento de un órgano, causen deformidad, ulceración o pongan en riesgo la vida del paciente es necesario una intervención terapéutica efectiva y segura para detener el crecimiento y minimizar la secuelas. β -bloqueantes vía oral. La utilidad de los β bloqueantes en el tratamiento de los HI se descubrió en forma fortuita con el uso efectivo de propranolol en un caso reportado en el año 2008. La disponibilidad de un tratamiento médico efectivo, de fácil administración, seguro, y de bajo costo, era una necesidad en el tratamiento de los HI, es por ello que el descubrimiento de la efectividad del propranolol en ésta indicación revolucionó el tratamiento de éstas lesiones, la dosis descrita es de 2mg/Kg/día. En vista de su rapidez de acción, efectividad y pocos efectos secundarios, mejor en comparación a tratamientos previos, y el antecedente de haber sido utilizado por años en la población pediátrica con otras indicaciones, el

uso de propranolol se extendió rápidamente a nivel mundial. Posterior al reporte del primer caso, múltiples casos y reportes de casos confirmaron su eficacia y posteriormente se han ido completando estudios clínicos controlados con rigidez científica que han respaldado su uso, hasta obtener la aprobación por la FDA en marzo 2014, con una presentación comercial Hemangiol® (4mg/mL), ya disponible comercialmente en Europa y EEUU. El propranolol es un β -bloqueante sintético no selectivo, actuando sobre receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . Las respuestas cronotrópicas, inotrópicas y vasodilatadoras disminuyen proporcionalmente al bloqueo de los receptores, resultando en disminución de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. El mecanismo de acción del propranolol en el tratamiento de los HI no se conoce exactamente pero existen diferentes hipótesis para explicar su efectividad: ⁽¹⁾

- a. Vasoconstricción: lo cual explica el efecto de aclaramiento del componente superficial los primeros días de tratamiento.
- b. Inhibición de factores pro-angiogénicos: como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF).
- c. Inhibición de la vasculogénesis: impidiendo la diferenciación de células madres precursoras a células endoteliales del hemangioma. En un estudio reciente se demostró que los β - bloqueantes (tanto los no selectivos como los selectivos β_1 y β_2) fueron capaces de inhibir la vasculogénesis en células madre embrionarias mediante la disminución de la producción de óxido nítrico e interferencia en la cascada de señalización VEGF.
- d. inducción de apoptosis de las células endoteliales: por lo que puede ser efectivo incluso cuando se inicia durante la fase involutiva.
- e. Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En la mayoría de los casos los efectos secundarios con el uso de propranolol para el tratamiento de HI son leves o inexistentes; eventos fatales aislados sólo han ocurrido posterior a sobredosis y en el contexto de administración endovenosa. Respecto a

los efectos adversos severos, es posible la aparición de bradicardia, hipotensión, hipoglicemia y broncoespasmo. Según los estudios reportados hasta la actualidad la bradicardia e hipotensión son infrecuentes y asintomáticas. La hipoglicemia se produce porque los β -bloqueantes no selectivos como el propranolol bloquean la glucogenolisis, neoglucogenesis y lipólisis, inducidas por catecolaminas, y además existe el agravante que se puede ver bloqueada la respuesta simpática compensadora, enmascarando los síntomas iniciales. Los casos reportados de hipoglicemia han sido en relación a la administración del medicamento en el contexto de hiporexia por enfermedad concomitante o en ayuno prolongado, es por ello que se debe insistir en dar el medicamento posterior a las comidas y asegurar una ingesta de alimentos frecuente. ⁽¹⁾

Objetivos

General

Evaluar la respuesta terapéutica con propranolol en los pacientes con diagnóstico confirmado de hemangiomas infantiles.

Específicos

1. Describir la incidencia según edad y sexo de pacientes al momento del diagnóstico.
2. Clasificar los hemangiomas infantiles más frecuentes según su localización y tipo.
3. Señalar los efectos adversos, dosis mejor tolerada y complicaciones asociados al tratamiento con el uso de propranolol.

Aspectos éticos

En el presente trabajo se resguarda la confidencialidad de la información de los pacientes, y se cumplen los principios establecidos en la declaración de Helsinki para

la investigación en seres humanos, los cuales son: autonomía, beneficencia y justicia y no maleficencia. Se realizó carta de compromiso de confidencialidad (Anexo 5).

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, de corte transversal.

Población y muestra

Población

Pacientes con sospecha de hemangiomas que consultan al Hospital Pediátrico Dr. Elia Toro en el periodo comprendido entre julio de 2014 a julio de 2016.

Muestra

La muestra seleccionada en esta investigación estuvo conformada por todos los pacientes con diagnóstico confirmado de hemangioma infantil que consultaron al Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro, durante el período comprendido entre julio de 2014 a julio de 2016, que recibieron tratamiento con propranolol.

Criterios de inclusión:

1. Haber sido tratados con propranolol.
2. evaluación cardiovascular y glicemia sérica previa.
3. Hemangiomas que provocan compromiso funcional: periorbitarias con riesgo de ambliopía; perioral; labiales: segmentarios (área de barba) y cuello central.
4. Hemangiomas ulcerados o necrosados.
5. Hemangiomas con riesgo de ulceración: perioral, labiales, perineal, axilares y cuello.
6. Hemangiomas faciales deformantes.
7. Hemangiomas con impacto estético considerable: labio; nariz; cara (no deformantes); región mamaria y difícil de disimular.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de hemangioma infantil sin indicación de tratamiento sistémico.
2. Pacientes cuya comorbilidad suponga contraindicación absoluta para el uso de propranolol (broncoespasmo, hipoglicemia, bradicardias).
3. Pacientes con hemangiomas infantiles no deformantes (sin impacto estético considerable).

Procedimientos.

Luego de que se autorizó la revisión de historias, por parte del servicio de historias médicas del Hospital Pediátrico “Elías Toro”, se procedió a recolectar la información en base a las historias clínicas de los pacientes cuyo diagnóstico confirmado fue de hemangioma infantil. La revisión se realizó por los autores del presente proyecto, y el valor de las variables se vació en un instrumento de recolección de datos diseñado para este trabajo (anexo 3).

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes, por ser un estudio descriptivo, los resultados se resumieron en tablas de una o dos entradas, según el criterio de selección de las variables implicadas, siendo que no se requirieron pruebas de significación estadística en este caso. Se utilizó la aplicación SPSS 24.0 en el análisis de datos.

Recursos humanos

Humano:

Autores del trabajo, tutor, asesor estadístico y personal de archivo de historias médicas.

Materiales:

- Fuentes como libros, revistas y direcciones electrónicas relacionadas en orden de consulta en la bibliografía del documento.
- Historias clínicas de pacientes del Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro en el periodo comprendido entre julio 2014 a julio de 2016.
- Papel, bolígrafo, lápiz, computadora, impresora, fotocopidora.

Financiamiento.

Mixto: por los autores y el Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro.

RESULTADOS

De los 26 pacientes ingresados con diagnóstico de Hemangioma infantil, en el periodo entre julio de 2014 a julio 2016 en el Hospital Pediátrico Doctor Elías Toro, 7 cumplieron con el criterio para el tratamiento con propranolol. De esta muestra los hemangiomas infantiles predominan en el sexo femenino (57,1%) con una frecuencia en edad en el rango de 3-4 meses (71,4%). De los pacientes estudiados, 3 pacientes (28,6%) presentaron HI en extremidades, 2 pacientes (28,6%) en genitales y en menor medida en cuello, cabeza y tronco con 1 paciente (14,3%) para cada caso. Sobre el tipo de hemangioma, fueron superficiales en 4 pacientes (57,1%), mixto en 2 pacientes (28,6%) y profundos en 1 paciente (14,3%) En relación al número de hemangiomas evidenciados por paciente 5 (71,4%) exhibieron HI únicos, 2 pacientes (28,6%) exhibieron HI múltiples. No hubo compromiso funcional en ninguno de los casos evaluados. Sobre las complicaciones antes del tratamiento, 4 pacientes (57,1%) presentaron ulceración. Todos los pacientes presentaron aclaramiento, disminución del tamaño de la lesión en las primeras 24 horas de tratamiento y manteniéndose en el primer mes post tratamiento. Respecto a la característica de la terapia, la dosis más tolerada en 5 pacientes (71,4%) fue 2.0 mg/kg/día, 1 paciente (14,3%) a 1,5mg/kg/día, y 1 paciente (14,3%) a 2,5mg/kg/día. En la misma proporción la duración del tratamiento fue menor de 12 meses. No se reportó efectos adversos en 4 pacientes (57,1%) y 3 pacientes manifestaron: vómito (14,3%), insomnio (14,3%) y broncoespasmo (14,3%).

DISCUSION

Los Hemangiomas son los tumores de tejidos blandos más frecuentes en la infancia según la Organización Mundial para la Salud ⁽²⁾.

En la investigación de Kramer D, et al ⁽²¹⁾ describe que la edad promedio de inicio del propranolol fue a los 4 meses, con un rango de 1-11 meses, coincidiendo con los hallazgos en este estudio donde la edad promedio de inicio del tratamiento estuvo entre los 3 y 4 meses de edad.

En cuanto al sexo, se observó predominio del sexo femenino, concordando con lo señalado por Rivera I, et al ⁽⁶⁾ donde el sexo frecuentemente más afectado corresponde al femenino.

Por otro lado, la ubicación de la lesión más frecuentemente encontrada en nuestro estudio fue en extremidades y genitales (71,4%) de los casos, esto difiere de los estudios descritos en el tratado de Dermatología para pediatras Cuevas J, et al ⁽⁷⁾ y Hernández M, et al ⁽⁷⁾ donde el área más frecuentemente afectada es la cabeza y el cuello, y difiere con la mayoría de la literatura donde los hemangiomas suelen tener su ubicación más frecuente en cabeza y cuello, llamando la atención que los hemangiomas infantiles ubicados en extremidades y genitales, recibieron tratamiento con propranolol por haber presentado ulceración.

En relación con el tipo de hemangioma, en 5 de los pacientes fueron únicos (71,4%) y fueron múltiples en 2 pacientes (28,6%); encontramos el superficial como el más frecuente en (57,1%) de los casos, concordando con Cuevas J, et al ⁽⁷⁾, sobre la prevalencia de los de tipo superficial.

En este estudio, ninguno de los pacientes presentó algún compromiso funcional con relación a la lesión, coincidiendo con estudios de Cuevas J, et al ⁽⁷⁾ donde la mayoría de los hemangiomas infantiles no se acompañan de ninguna limitación funcional.

Por otro lado, encontramos que la mayoría de los pacientes, 4 de ellos (57,1%) presentaron ulceración como complicación pretratamiento, concordando con los estudios publicados por Cuevas J, et al ⁽⁷⁾ donde la ulceración es la más frecuente.

De igual forma, llama la atención que la respuesta clínica obtenida en las primeras 24 horas de tratamiento con propranolol no sólo fue aclaramiento sino también disminución del tamaño del hemangioma, y comparando dicho hallazgo con el estudio de Kramer D, et al ⁽²¹⁾ en el cual solo obtuvo disminución del color y brillo del hemangioma a las 24 horas de tratamiento y la disminución del tamaño se observó desde el séptimo día en adelante.

Se concluyó, que la dosis de propranolol más usada en promedio fue de 2mg/kg/día coincidiendo con la dosis descrita por Cuevas J, et al ⁽⁷⁾ en sus estudios. Sin embargo, hubo 2 pacientes que recibieron dosis menores (1.5 a 1.8 mg/kg/día) por haber presentado efectos adversos como vómitos e insomnio y a pesar de ello también se obtuvo respuesta clínica similar. Cabe destacar, que el tratamiento se administró mediante la preparación de una fórmula magistral, en vista de no contar con una presentación en suspensión pediátrica en el país, a pesar de ello se obtuvo una respuesta clínica satisfactoria.

Así mismo, el tiempo de uso del propranolol fue menor de 1 año, en promedio de 6 meses, coincidiendo con el estudio de Léauté C, Hoeger P, Mazereeuw J y cols. ⁽⁵⁾ donde los lactantes fueron asignados para recibir regímenes de propranolol para 3 o 6 meses.

Se demostró que la mayoría de los pacientes no mostraron efectos adversos al tratamiento, sin embargo los que se desencadenaron en 3 pacientes (42,8%) fueron broncoespasmo, insomnio y otros (vómitos), lo cual coincide con lo descrito en el Tratado de Dermatología para pediatras Cuevas J, et al ⁽⁷⁾ y Hernández M, et al ⁽⁷⁾ donde los efectos secundarios con el uso de propranolol para el tratamiento de HI son leves o inexistentes y respecto a los efectos adversos severos, es posible la aparición de broncoespasmo, hipoglicemia, hipotensión e insomnio.

Conclusiones

En nuestro estudio el propranolol fue una excelente herramienta terapéutica, eficaz y segura en el manejo de los hemangiomas de la infancia, ya que induce una mejoría

rápida y mantenida en la gran mayoría de los HI, acortando considerablemente su evolución natural y con escasos efectos secundarios.

Recomendaciones

1. Se recomienda captar la mayoría de pacientes en la edad pediátrica con hemangiomas no tratados y enfatizar a los padres la importancia de un tratamiento precoz para minimizar las secuelas a largo plazo.
2. Aconsejamos a los médicos generales y/o pediatras, remitir a los pacientes a Unidades de Dermatología especializadas en anomalías vasculares para confirmar el diagnóstico y establecer la indicación del tratamiento, así como para la realización de un mejor seguimiento y tratamiento completo.
3. Ampliar el conocimiento sobre la eficacia del uso del propranolol como terapia de primera línea para el tratamiento de HI recientemente aprobado por la FDA, ya que produce bajos efectos adversos, es seguro si se recibe fuera del ámbito hospitalario y la preparación magistral (suspensión) es efectiva y muy bien tolerada.

AGRADECIMIENTO

El apoyo general brindado por el personal de archivos e historias médicas del Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro.

A nuestro asesor estadístico Licenciado Douglas Angulo, por la ayuda y orientación recibida.

A la Dra. Mónica Avendaño y al Hospital Pediátrico Dr. Elías toro por permitir el desarrollo de la investigación.

REFERENCIAS

1. Kanne C, Actualización en la evaluación y tratamiento de los hemangiomas de la infancia. Revista de la Sociedad Dermatología Venezolana 2013: vol 51.
2. Hering S, Sarmiento F, Valle L. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de los hemangiomas. Rev. Argentina de Dermatología 2006: vol 87. Pag 475-498.
3. Abanobi C, et al. Uso de medicamentos esenciales. Séptimo informe del Comité de Expertos de la OMS, Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1997: Serie de Informes Técnicos, N° 867. Pag.10-24.
4. Drolet B, Peter C. Initiation and Use of propranolol For infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. Pediatrics January 2013: vol 151. Pag.83.
5. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. The new england journal of medicine, february 2015: 372. Pag. 735-746.
6. Rivera I, Kannee C: Experiencia con el uso de propranolol para el tratamiento de tumores vasculares de la infancia. Rev. Dermatología Venezolana 2011: vol 51 n°2 Pag. 8-23
7. Cuevas J, Hernández M. Hemangiomas infantiles, Dermatología para pediatras. 1° edición ed. Madrid- España: Panamericana 2012: Pag 46-68
8. Haggstrom A, Lammer E, Schneider R, Marcurio R, Frieden I. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embrionic facial development. Peditrics. 2006. Pag. 5-14.
9. Barrio V, Drolet B. Treatment of hemangiomas of infancy. Dermatol Therapy 2005;18. Pag. 151-159.
10. Chiller K, Passaro D, Frieden I. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relacion ship torace, ethnicity, and sex. Archive Dermatology 2002 Dec;138(12). Pag. 1567-76.
11. Mattassi R, et al. Hemangiomas and vascular malformations: an atlas of diagnosis and treatment. Italy 2009. Pag 82-106.
12. Mulliken J, Fishman S, Burrows PE. Vascular anomalies: hemangiomas and beyond. Pediatric Surgery 2000: 37. Pag. 517–584.
13. Finn C, Glowacki J, Mulliken J. Congenital vascular lesions: clinical application of new classification. Pediatric Surgery 1983.

14. Hidano A, Nakajima S. Earliest features of the strawberry mark in the newborn. *Pediatric dermatology* ,2008;14. Pag. 1236–1246.
15. Martinez D, Fein N, Boon L, Mulliken J. Not all hemangiomas look like strawberries: uncommon presentations of the most common tumor of infancy. *Pediatric Dermatol* 2012: Pag. 1708.
16. Anna L, Bruckner M, Ilona J. Hemangioma of the infancy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003: Pag 48-56.
17. Lister A, et al. The natural history of strawberry nevus. *JAMA dermatology*. November 1960;Vol 82, No. 5. Pag. 76-89.
18. Smolinski K, Yan A. Hemangiomas of infancy: clinical and biological characteristics. *Clinical pediatrics, Sage journals*. November 2005; v 44: Pag. 747-766.
19. Rauch R, Silverman P, Korobkin M et al. Hemangiomas and vascular malformation. *American Journal of Neuroradiology* 1993; 14: Pag. 307-314.
20. Hogeling M, Adams S, Wargon O. Estudio de la eficacia y seguridad del propranolol como tratamiento de hemangiomas infantiles. *Dermatología Pediátrica y Cirugía Pediátrica del **Sydney** Children's Hospital, Randwick, Australia* 2011 *Pediatrics* 2011; Pag. 128-168.
21. Kramer D, Muloz P, Alfaro P. Propranolol en el Tratamiento de los Hemangiomas de la Infancia *Revista pediátrica de Chile*. Diciembre 2010; v.81 n.6. Pag. 1-23.

ANEXO 1

Tablas relacionadas con la clasificación de los hemangiomas

Localización y morfología de los HI y riesgos asociados. (Tabla 1)

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA Y MORFOLOGÍA	RIESGO ASOCIADO
Facial segmentario de gran tamaño	Síndrome de PHACE
Punta nasal, oreja, facial de gran tamaño (especialmente con prominente componente dérmico)	Deformación y cicatrización permanente
Periorbitario y retrobulbar	Oclusión del eje ocular, astigmatismo, ambliopía, oclusión de conductos lacrimales
Segmentario [área de la barba] y cuello central	Hemangiomas de las vías aéreas
Perioral, labios	Ulceración, deformación
Columna Lumbosacra	Médula espinal enclavada, alteraciones génito-urinarias
Perineal, axila, cuello, perioral	Ulceración
Hemangiomas múltiples	Afectación visceral (especialmente hepática, del tracto gastrointestinal) con elevado riesgo de ICC.

Diagnóstico diferencial entre hemangiomas y malformaciones vasculares. (Tabla 2)

HEMANGIOMAS	MALFORMACIONES VASCULARES
-------------	---------------------------

Aparición en las primeras semanas	Presentes desde el nacimiento
Fase proliferativa rápida	Lento crecimiento
Fase involutiva espontánea con los años	Persistencia y empeoramiento
Alta incidencia	Baja incidencia
Predominio femenino (3-5:1)	Ambos sexos (1:1)
Infrecuente efecto de masa	Frecuente efecto de masa
Proliferación del endotelio (hiperplasia endotelial)	Defectos en el desarrollo vascular (hipertrofia vascular)
Alto flujo en ecografía Doppler	Capilares, venosas y linfáticas: bajo flujo Arteriales: alto flujo

ANEXO 2

Operacionalización de variables

Variable independiente	Concepto	Categorías	Indicadores	Técnicas e instrumentos
Cuantitativa – discreta Edad	Tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació	1 – 4 años 5 – 9 años 10 – 14 años 15 – 19 años	Lactantes- preescolares. Escolares- adolescentes. Temprano adolescentes. Tardío.	Historia clínica
Cualitativa- nominal- dicotómica Sexo	Condición por la que se diferencian los machos y las hembras en la mayoría de las especies y vegetales superiores	Hombre Mujer	Masculino Femenino	Historia clínica
Cualitativa- nominal Ubicación	Es el lugar en que está ubicado algo o la acción y efecto de ubicar (situar, localizar o instalar en determinado lugar o espacio)	Cuerpo	Cabeza y cuello Tronco Extremidades Genitales Mucosas	Historia clínica.
Cualitativo- nominal Cuantitativo: continua Diagnóstico definitivo	Identificación de una enfermedad según estudios de exámenes de laboratorio e imagen	Imagenológico	Malformaciones vasculares Hemangiomas	Historia clínica.
Cualitativa- nominal Tipos	Clasificación, discriminación o diferenciación de diversos aspectos que forman parte de un todo.	Dermis superficial Dermis profunda	Superficiales Profundos Mixtos	Historia clínica.

ANEXO 3

**Investigación: Tratamiento con propranolol en los hemangiomas infantiles:
análisis de la evaluación de la respuesta clínica**

Autoras: Arianna Brito e Isbelia Páez

Instrumento de recolección de datos

Ítem	
1.	1.1 Rango de edad 3-4 meses _____ 5-6 meses _____ 7-8 meses _____ 9-10 meses _____ 11-12 meses _____
	1.2 Sexo Femenino _____ Masculino _____

2.	2.1 Ubicación del hemangioma infantil Cabeza____ Cuello____ Tronco____ Genitales____ Extremidades____ Mucosas____
	2.2 Tipo Superficiales____ Profundos____ Mixtos____ Únicos____ Múltiples____
	2.3 Compromiso funcional Si____ No____
	2.4 Complicaciones de la lesión pre-tratamiento Ulceración____ Hemorragias____

	Otras_____
3	3.1 Tipo de respuesta al tratamiento a las 24 horas (Cambio de color de la lesión) Aclaramiento____ Oscurece____ No varia____ 3.2 Tipo de respuesta al tratamiento a las 24 horas (tamaño) Disminuye ____ Aumenta ____ No varia ____ 3.3 Dosis usada de propranolol 1 mg Kg Día _____ Otras _____ 1,5 mg Kg Día _____ 2 mg Kg Día _____ 2,5 mg Kg Día _____ 3.3 Tiempo de uso del tratamiento con propranolol 3 meses _____ 6 meses _____ 1 año _____ Otros _____ 3.4 Comportamiento en el 1° mes post tratamiento con propranolol COLOR: Aclara_____ Aumenta _____ No varia _____ TAMAÑO: Disminuye _____ Aumenta _____ No varia _____
4	4.1 Efecto adverso del Propranolol Hipotensión____ Bradicardia____ Broncoespasmo____ Hipoglicemia____ Hipersensibilidad____ Insomnio____ Otros_____

ANEXO 4

Tabla 3.

Distribución de pacientes según indicadores epidemiológicos.

Variables	N	%
Sexo		
Masculino	3	42,9
Femenino	4	57,1
Edad		
3-4 meses	5	71,4
5-6 meses	1	14,3
7-8 meses	1	14,3
Ubicación de la lesión		
Extremidades	2	28,6
Genitales	2	28,6
Cabeza	1	14,3
Cuello	1	14,3
Tronco	1	14,3

Tabla 4.

**Distribución de pacientes tratados con propranolol en hemangiomas infantiles.
Características según manifestaciones clínicas.**

Variables	n	%
Tipo según número de presentación		
Único	5	71,4
Múltiple	2	28,6
Tipo según profundidad		
Superficial	4	57,1
Mixto	2	28,6
Profundo	1	14,3
Compromiso funcional		
No	7	100,0
Si	0	0,00
Complicaciones pre tratamiento		
Ulceración	4	57,1
Ninguna	3	49,2

Tabla 5.

Distribución de pacientes tratados con propranolol en hemangiomas infantiles.

Características según respuesta clínica.

Variables	N	%
Dosis empleada		
1.5 mg/kg/día	1	14,3
2.0 mg/kg/día	5	71,4
2.5 mg/kg/día	1	14,3
Tiempo de tratamiento		
≤ 12 meses	5	71,4
> 12 meses	2	28,6
Efectos adversos		
Ninguno	4	57,1
Broncoespasmo	1	14,3
Insomnio	1	14,3
Otros	1	14,3

Tabla 6.

Cambios en el color y en el tamaño en las primeras 24 horas y 1er mes.

Variables	24 horas		Al mes	
	n	%	n	%
Cambios en color				
Aclaramiento	7	100,0	7	100,0
Oscurece	0	0,0	0	0,0
No varia	0	0,0	0	0,0
Cambios en tamaño				
Disminuye	7	100,0	7	100,0
Aumenta	0	0,0	0	0,0
No varia	0	0,0	0	0,0

ANEXO 5

COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

Por medio de la presente, yo ISBELIA DEL CARMEN PÁEZ MORENO, identificada con la cédula de identidad número V- 17578898, de nacionalidad venezolana y ARIANNA CAROLINA BRITO GONZÁLEZ, identificada con la cédula de identidad número V- 19473613, de nacionalidad venezolana, en condición de médicos residentes pertenecientes a la Coordinación de Estudios de Postgrado de Pediatría y Puericultura de la Universidad Central de Venezuela, nos comprometemos a guardar confidencialidad de los datos de los pacientes registrados en las historias clínicas, que se revisaran para la realización del proyecto de trabajo especial de grado del Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro.

Isbelia Del Carmen Páez Moreno

Arianna Carolina Brito González

C. I. N° 17.578.898

C. I. N° 19.473.613

ANEXO 6

SOLICITUD DE PERMISO

En el Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro” del IVSS se realizara el proyecto de investigación titulado: **Tratamiento con propanolol en los hemangiomas infantiles: análisis de la evaluación de la respuesta clínica**. Por tal motivo solicitamos su valiosa colaboración y permiso para revisar las historias de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de Hemangioma infantil en este periodo. La información obtenida será empleada exclusivamente para este estudio. Agradeciendo de antemano su colaboración.

Isbelia Del Carmen Páez Moreno

C. I. N° 17.578.898

Arianna Carolina Brito González

C. I. N° 19.473.613
