



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

TEMA:

Efectividad y seguridad del uso del propranolol oral, en el tratamiento del Hemangioma Infantil en pacientes de 2 meses a 1 año de edad, en el periodo 2018-2020, en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde.

AUTOR:

Cristina Amanda Gómez Ramírez

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

TUTOR:

Dra. Angella Romina López Cedeño

Guayaquil, Ecuador

Mayo 2022



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Gómez Ramírez Cristina Amanda** como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatría**.

TUTOR (A)

f. _____
Dra. Angella Romina López Cedeño

DIRECTOR DEL PROGRAMA

f. _____
Dra. Linna Vincés Balanzátegui Guayaquil, Mayo 2022



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Gómez Ramírez Cristina Amanda**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, Efectividad y seguridad del uso del propranolol oral, en el tratamiento del Hemangioma Infantil en pacientes de 2 meses a 1 año de edad, en el periodo 2018-2020, en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, Mayo 2022

EL AUTOR (A)

f. _____
Gómez Ramírez Cristina Amanda



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

AUTORIZACIÓN

Yo, **Gómez Ramírez Cristina Amanda**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, Efectividad y seguridad del uso del propranolol oral, en el tratamiento del Hemangioma Infantil en pacientes de 2 meses a 1 año de edad, en el periodo 2018-2020, en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, Mayo 2022

EL (LA) AUTOR(A):

f. _____
Gómez Ramírez Cristina Amanda

REPORTE DE URKUND



Document Information

Analyzed document	Tesis Eficacia y seguridad del propranolol oral en el hemangioma infantil.pdf (0129679310)
Submitted	2022-03-07T18:54:00.0000000
Submitted by	
Submitter email	crisrodriguez@icmail.com
Similarity	2%
Analysis address	posgrados.medicina.ucsg@analysis.orkund.com

Sources included in the report

SA	HEMANGIOMA INFANTIL.docx		2
	Document HEMANGIOMA INFANTIL.docx (32535834)		
W	URL: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-04/anomalias-vasculares/		1
	Fetches: 2021-10-20T07:43:32.8100000		
W	URL: https://www.mattelboken.se/lektioner/matte-2/ovnings exempel/polygon		1
	Fetches: 2020-11-17T20:52:24.1200000		
W	URL: https://www.geteasysolution.com/26-11-50x+2=10		1
	Fetches: 2022-01-18T23:39:38.0330000		

AGRADECIMIENTO

A Dios, porque sus tiempos son perfectos, y por llevarme de su mano en este camino.

A mis padres, por ser la pieza más importante de mi vida; con su amor, esfuerzo y apoyo incondicional me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcarme el ejemplo de trabajo y constancia, y por haberme educado con amor y firmeza.

A mi hermano, gracias por disfrutar cada uno de mis logros como los tuyos propios.

A mis sobrinos José Xavier, Victoria, María Carolina, Sofía y Tomás, por llegar a mi vida, y permitirme ser parte de la suya, y por regalarme su amor incondicional.

A mi tutora de tesis Dra. Angella López, por la confianza que depositó en mí para realizar este trabajo, gracias por su tiempo, dedicación y conocimientos.

A mi tutora de Posgrado, Dra. Verónica Idrovo, por ser parte de esta experiencia académica y haberse convertido en la mejor guía en todo este tiempo.

A todos mis maestros, que contribuyeron con sus conocimientos y experiencia, en mi formación académica.

Cristina.

DEDICATORIA

A Dios, pilar fundamental en mi vida.

A mis padres, quienes son los verdaderos dueños de este logro.

A mis pacientes, que representan mi deseo constante de superación.

ÍNDICE

Tabla de contenido

RESUMEN	XIV
ABSTRACT	XV
INTRODUCCIÓN.....	16
ANTECEDENTES	17
MARCO TEÓRICO	19
EPIDEMIOLOGÍA.....	20
PATOGENIA.....	20
Incremento en la actividad angiogénica – vasculogénica:.....	22
Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF):	23
Metaloproteinasas de la matriz (MMP-2 , MMP-9):	23
Factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF):.....	23
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	24
CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.....	25
CLASIFICACIÓN.....	26
Según la extensión de afectación de tejidos blandos:	26
Según el patrón o forma de distribución:.....	28
LOCALIZACIÓN	28
Síndrome PHACE (S):	31
Hemangiomas Viscerales:.....	35
COMPLICACIONES	35
Complicaciones locales:	36
Complicaciones estéticas:	36
Complicaciones funcionales:.....	37
Complicaciones graves:	38
DIAGNÓSTICO	36

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	39
TRATAMIENTO	39
Modalidades de tratamiento:.....	42
Mecanismo de acción del Propranolol:	45
Efectos secundarios:	47
PRONÓSTICO	48
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	49
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	51
DISCUSIÓN.....	63
CONCLUSIONES.....	65
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	70
REGISTROS ICONOGRÁFICOS	71
BIBLIOGRAFÍA	75

Índice de Gráficos:

GRÁFICO 1. FASES EVOLUTIVAS DEL HEMANGIOMA	21
GRÁFICO 2. HISTORIA NATURAL DEL HEMANGIOMA	25
GRÁFICO 3. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL HEMANGIOMA	26
GRÁFICO 4. CLASIFICACIÓN SEGÚN LA EXTENSIÓN DE AFECTACIÓN DE TEJIDOS BLANDOS	27
GRÁFICO 5. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL PATRÓN O FORMA DE DISTRIBUCIÓN	28
GRÁFICO 6. DISTRIBUCIÓN DE LOS HI FACIALES	29
GRÁFICO 7. RIESGOS DE COMPLICACIONES SEGÚN LA UBICACIÓN DE LOS HEMANGIOMAS	30
GRÁFICO 8. CRITERIOS MAYORES Y MENORES SÍNDROME DE PHACE. FUENTE: POSIBLE SÍNDROME DE PHACE(S)	32
GRÁFICO 9. HEMANGIOMA INFANTIL SEGMENTARIO, A DESCARTAR SÍNDROME DE PHACES	33
GRÁFICO 10. HEMANGIOMA DE LA REGIÓN LUMBOSACRA	34
GRÁFICO 11. COMPLICACIONES DE LOS HEMANGIOMAS	35
GRÁFICO 12. PROCESOS MOLECULARES EN HI QUE SE VEN AFECTADOS POR EL PROPANOLOL	47
GRÁFICO 13. RESULTADOS: DATOS TOPOGRÁFICOS (CABEZA)	55
GRÁFICO 14. RESULTADOS: DATOS TOPOGRÁFICOS (TRONCO)	56
GRÁFICO 15. RESULTADOS: DATOS TOPOGRÁFICOS (EXTREMIDADES)	56
GRÁFICO 16. RESULTADOS: DATOS TOPOGRÁFICOS (GENITALES)	57
GRÁFICO 17. RESULTADOS: EFECTOS SECUNDARIOS	62

Índice de Tablas:

TABLA 1. PERCENTILES DE SIGNOS VITALES SEGÚN EDAD – PARÁMETROS DE LABORATORIO NORMALES	52
TABLA 2. RESULTADOS: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	53
TABLA 3. RESULTADOS: LOCALIZACIÓN DE LOS HEMANGIOMAS	54
TABLA 4. RESULTADOS: DOSIS DE PROPRANOLOL	58
TABLA 5. ESCALA DE EVALUACIÓN DE LA MEJORÍA DEL HEMANGIOMA	58
TABLA 6. RESULTADOS: TAMAÑO DEL HEMANGIOMA AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO	59
TABLA 7. RESULTADOS: COMPLICACIONES DE LOS HEMANGIOMAS	61

Índice de Anexos:

ANEXO 1. HEMANGIOMA SEVERITY SCALE (HSS) FUENTE: PROPRANOLOL FOR INFANTILE HEMANGIOMA	68
ANEXO 2. HEMANGIOMA ACTIVITY SCORE (HAS): FUENTE: PROPRANOLOL FOR INFANTILE HEMANGIOMA	69
ANEXO 3. IHRES: INFANTILE HEMANGIOMA REFERRAL SCORE	70

ABREVIATURAS

AMPc	Monofosfato de adenosina cíclico
ATP	Trifosfato de Adenosina
b-FGF	Factor de crecimiento básico de los fibroblastos
CPE	Células progenitoras endoteliales derivadas de la placenta
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
GLUT -1	Proteína transportadora de glucosa 1
HAS	Escala de actividad de Hemangioma
HASI	Escala de actividad y severidad de Hemangioma
HI	Hemangioma Infantil
HSS	Escala de severidad de Hemangioma
IHETF	Grupo de trabajo europeo sobre hemangioma infantil
IHRES	Puntaje de referencia de hemangioma infantil
ISSVA	Sociedad para el Estudio de Anomalías Vasculares
MAPK	Quinasas relacionadas con señales extracelulares
MMP	Metaloproteinasas de la matriz
NICH	Hemangioma no involutivo
P	Percentil
PEDF	Factor derivado del epitelio pigmentario
PKA	Proteínquinasa A dependiente
RICH	Hemangioma rápidamente involutivo

RMN	Resonancia magnética nuclear
RNPT	Recién nacido pre término
SNC	Sistema Nervioso Central
SRA	Sistema Renina Angiotensina
TIMP	Inhibidores tisulares de las metaloproteinasas
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial

RESUMEN

Los Hemangiomas Infantiles (HI) son considerados los tumores vasculares benignos más comunes en la infancia, se originan por la proliferación de células del endotelio de los vasos sanguíneos; con alta incidencia en niños menores de 1 año. Pueden involucionar espontáneamente después de la proliferación inicial resolverse sin complicaciones, un pequeño porcentaje de ellos, requieren alguna intervención, porque desarrollan complicaciones, o están en riesgo de presentarlas. El tratamiento de elección, es la intervención farmacológica, y actualmente, el Propranolol es considerado el medicamento de primera línea para el manejo de hemangiomas infantiles. **Objetivo:** Evaluarla efectividad y seguridad del uso del propranolol oral como tratamiento del hemangioma infantil. **Métodos:** Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, en el que se consideraron 60 pacientes de 2 meses a 1 año de edad con diagnóstico de Hemangioma atendidos en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el período Enero 2018 a Diciembre 2020; la dosis promedio de Propranolol oral de inicio fue de 1.05 – 2.56 mg/kg/día con ajustes durante el tratamiento. **Resultados:** El 98.3% de los pacientes mostraron una evolución favorable con el tratamiento recibido, el 1.66% presentó recaída por suspensión de tratamiento en fase proliferativa, la diferencia de tamaño pre y postratamiento fue estadísticamente significativa ($p = 0.0003$). El 33.32% de los pacientes reportaron algún efecto secundario (transitorio) causado por el propranolol. La diarrea y estreñimiento fueron los más comunes. No hubo casos de complicaciones graves como consecuencia del uso del propranolol.

Palabras Claves: hemangioma infantil, propranolol, efecto secundario, complicaciones, tratamiento, hemangioma.

ABSTRACT

Infantile Hemangiomas (IH) are considered the most common benign vascular tumors in childhood, they originate from the proliferation of endothelial cells of blood vessels; with a high incidence in children under 1 year of age. They can regress spontaneously after the initial proliferation and resolve without complications, a small percentage of them require some intervention, because they develop complications, or are at risk of presenting them. The treatment of choice is pharmacological intervention, and currently, Propranolol is considered the first-line medication for the management of infantile hemangiomas. **Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of the use of oral propranolol as a treatment for infantile hemangioma. **Methods:** An observational, retrospective, descriptive study was designed, in which 60 patients from 2 months to 1 year of age with a diagnosis of Hemangioma treated at the Dr. Roberto Gilbert Elizalde Hospital in the period January 2018 to December 2020 were considered; the average oral propranolol starting dose was 1.05 – 2.56 mg/kg/day with adjustments during treatment. **Results:** 98.3% of the patients showed a favorable evolution with the treatment received, 1.66% presented relapse due to suspension of treatment in the proliferative phase, the difference in size before and after treatment was statistically significant ($p = 0.0003$). 33.32% of the patients reported some (transient) side effect caused by propranolol. Diarrhea and constipation were the most common. There were no cases of serious complications as a consequence of the use of propranolol.

Keywords: infantile hemangioma, propranolol, secondary effect, complications, treatment, hemangioma.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones vasculares constituyen un motivo de consulta en pediatría que genera preocupación en los padres. A lo largo de los años, diferentes términos se han utilizado, sin embargo actualmente según la clasificación de la Sociedad para el Estudio de Anomalías Vasculares (ISSVA) sitúa al hemangioma Infantil como parte de los tumores vasculares benignos, siendo diferencial de otros tumores vasculares y de las malformaciones vasculares. Para realizar un abordaje adecuado de estas lesiones vasculares es importante conocer los distintos tipos, su curso clínico y biológico. (1)

Los HI son los tumores vasculares benignos, más comunes en la infancia, y afectan al 5-10% de lactantes. Son más comunes en niños de raza blanca, en el sexo femenino (3:1), entre los factores de riesgo para la presentación de hemangiomas se describen principalmente bajo peso al nacer, prematuridad, edad materna avanzada, placenta previa, pre eclampsia, embarazo múltiple, procedimientos de diagnósticos en el útero, ser primogénito, uso de medicamentos para la fertilidad o eritropoyetina. (2,3)

La mayoría aparecen en las 2 semanas siguientes al nacimiento, y casi el 70% de ellos involucionan por completo hasta los 4 a 7 años de edad. Sin embargo entre el 10-20% crecen y pueden comprometer estructuras vitales como ojos, nariz, boca, vía aérea, ocasionando complicaciones funcionales o estéticas, lo que hace necesario iniciar tratamiento. (4)

Anteriormente, el tratamiento de los HI consistía en una estrategia de “vigilar y esperar”, luego, los corticoides sistémicos fueron considerados como el tratamiento de primera línea en los HI complicados. La elección y planteamiento del tratamiento debe individualizarse de acuerdo a las características del hemangioma como el tamaño, la ubicación, la presencia o riesgo de presentar complicaciones. (5)

Afortunadamente, los efectos secundarios graves asociados al tratamiento con Propranolol oral en HI, son escasos, entre ellos se encuentran: hipotensión, bradicardia, hipoglucemia y broncoespasmo. (6)

ANTECEDENTES

La historia de los hemangiomas se remonta siglos atrás, constituyendo como primer tratamiento la excisión quirúrgica, lo que resultaba en hemorragias incontrolables y muerte; con el paso del tiempo, se inició el manejo con corticoides sistémicos; y en los casos de HI refractarios a esta terapia se utilizaba vincristina e interferón α . Estos tratamientos tuvieron un éxito limitado y se suscitaron una serie de problemas de seguridad, lo que obligó a buscar alternativas menos invasivas y más efectivas en el tratamiento de los HI. (5)

En el 2008, Léauté-Labrèze y colaboradores (7), documentaron sobre la involución de hemangiomas en lactantes que fueron tratados con dosis bajas de Propranolol oral, un agente bloqueador de los receptores adrenérgicos β no selectivo, y que además se asoció con escasos efectos secundarios.

Entre Julio 2008 y Junio 2010, Kramber D, Muñoz, y colaboradores (8), realizaron un estudio descriptivo, observacional en la Unidad de Dermatología del Hospital Luis Calvo Mackenna (Chile), donde analizaron el tratamiento con Propranolol oral en 30 pacientes con HI, que requerían tratamiento sistémico, a dosis de 2mg/kg/día dividido en 2 tomas diarias, iniciado en promedio a los 119 días de vida y con una duración promedio de 7 meses. En la totalidad de los pacientes, el Propranolol aceleró la involución del hemangioma, disminuyó el color y brillo, sin presentarse efectos adversos importantes.

Bernabeu-Wittela, Pereyra-Rodríguez y colaboradores (9), describieron una serie de 28 pacientes con HI graves en fase proliferativa, desde Junio 2008 a Diciembre del 2009, en el Hospital Infantil de Chile, que fueron tratados con Propranolol oral a dosis de 2mg/kg/día; analizaron la respuesta al mes, 3,6,9, 12 y 18 meses y registraron los efectos adversos. El tratamiento con Propranolol fue efectivo en todos los casos, con respuesta favorable en el 88.2% a los 6 meses de tratamiento, con un evidente efecto en las primeras horas de iniciado el tratamiento; y concluyeron que el Propranolol oral induce una mejoría rápida y mantenida de los HI, reduciendo su historia natural con escasos efectos secundarios.

Villarrosa Rull E. (9), publicó en Septiembre del 2011, un estudio prospectivoabierto con 25 pacientes, realizado en el servicio de Dermatología del Hospitalde la Santa Creu i Sant Pau de la Universidad Autónoma de Barcelona, España, describiendo entre sus resultados que el Propranolol fue rápido y efectivo en la reducción del tamaño y color de los HI. Luego de la primera semana de tratamiento, todos los pacientes presentaron mejoría clínica de las lesiones (entre 30% y 90% de mejoría en la escala visual analógica de severidad del hemangioma).

Ahmed A. Talot, et al. (9), realizaron en el 2011 un estudio en el Departamentode Pediatría del Hospital Infantil del Cairo, Egipto. En el que evaluaron a 50 lactantes con HI tratados con Propranolol oral a dosis de 2mg/kg/día, encontrando que los primeros efectos notables con este tratamiento fueron cambios en el color, ablandamiento de las lesiones y disminución del tamaño

Salazar Narváez C, et al. (9), describieron en el 2013, el uso de Propranolol oral en HI en el Servicio de Dermatología del Hospital Infantil de Nicaragua, manuel de Jesús Rivera, observando los siguientes resultados: el 65.5% de los pacientes eran de sexo femenino, la edad más afectada fue en menores de 6 meses en el 33.3%, el 14.2% había recibido tratamiento con corticoides previamente, la dosis de Propranolol usada con más frecuencia fue 1- 2.5mg/kg/día en el 88.1%; encontrando que el 53.6% de los pacientes lograron aclaramiento y disminución del tamaño de las lesiones en menos de 4 semanas, obteniéndose resolución completa en menos de 6 semanas en el 86.9% de pacientes.

MARCO TEÓRICO

HEMANGIOMA INFANTIL

La palabra hemangioma se deriva del griego antiguo *αίμα* (sangre) y *ὄγκος* (masa/tumor) (Diab,1999), se define como una anomalía vascular que se origina por la proliferación de vasos sanguíneos, formando una masa similar a un tumor. (10)

La International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA por sus siglas en Inglés) divide las lesiones vasculares de la infancia en 2 grupos principales: los *tumores vasculares* siendo los HI los más frecuentes de este grupo, y las *malformaciones vasculares* que corresponden a anomalías de la morfogénesis vascular, entre los que encontramos malformaciones venosas, malformaciones capilares (manchas de vino de Oporto), malformaciones linfáticas (linfangiomas) o malformaciones arteriovenosas. (1)

Mulliken y Glowacki (10), los reportaron por primera vez, en 1982, como una entidad distinta de otras malformaciones vasculares congénitas, basándose en que tienen características únicas; los HI están ausentes al nacimiento, presentan una historia natural caracterizada por una fase de proliferación celular que está seguida de una fase de involución, ésta involución no indica que existe una desaparición completa del hemangioma, ya que en la mayoría de casos se pueden observar secuelas como telangiectasias, cambios de coloración de la piel y tejido fibroadiposo. Lo contrario sucede con las malformaciones vasculares congénitas, que no involucionan con el tiempo y que por el contrario pueden continuar creciendo junto con el niño.

Se han descrito algunos casos de HI que siguen un patrón de herencia autosómico dominante; sin embargo, la mayoría se presentan de manera esporádica.

EPIDEMIOLOGÍA

Los HI tienen una prevalencia del 1-3% los primeros días de vida y alrededor del 5-10% en el primer año. Aparecen a las 4-6 semanas de vida en el 90% de los casos, las niñas se ven más afectadas que los niños en una relación 3:1.

Los factores de riesgo asociados con su aparición incluyen: raza blanca, prematuridad (<37 semanas), bajo peso al nacer <1500 gramos, edad materna avanzada (>30 años), embarazos múltiples, familiar de primer grado con HI, antecedente de pre eclampsia, placenta previa, toma de muestras de líquido amniótico o de vellosidades coriónicas (entre las semanas 9 a 12 de gestación), uso de progesterona o eritropoyetina y fertilización in vitro. El riesgo de desarrollar un HI aumenta entre 25-40% por cada 500 gramos que disminuya el peso al nacer. (11,12)

PATOGENIA

Los HI tienen una historia natural característica, la mayoría no están presentes al nacimiento. Algunos pueden presentar lesiones precursoras como una mácula eritematosa, un área de palidez o telangiectasias.

Su etiopatogenia no se conoce con exactitud, pero se cree que es secundaria a una noxa producida entre la 6^o-8^o semanas de gestación. Se han propuesto varias hipótesis sin embargo ninguna de ellas puede explicar por su misma la patogénesis del HI, lo que sustenta el hecho de pensar que se trata de un evento multifactorial. (12)

Después del nacimiento, cursan con un período de crecimiento significativo (fase proliferativa) que puede durar hasta los 8 o 12 meses de edad, seguido de una fase de involución que puede completarse en años. Esta involución es completa a los 5 años en el 50% de los pacientes; y a los 9 años el 90% de ellos ya ha desaparecido.

Para la formación de los hemangiomas se lleva a cabo una proliferación de células endoteliales inmaduras que han sido estimuladas por factores angiogénicos. Las citosinas (siendo las más estudiadas: Factor de crecimiento

vascular endotelial (VEGF), Factor de crecimiento básico de los Fibroblastos (b-FGF), Metaloproteinasas de la matriz (MMP-2 y MMP-9), y los factores de crecimiento estimulan la formación de una red capilar. (12,13)

En la fase proliferativa existe un desequilibrio entre los factores angiogénicos y un aumento del VEGF, b-FGF y MMP-2, MMP-9; los HI en esta fase se caracterizan por presentar un crecimiento rápido de células endoteliales a partir de vasos sanguíneos. Los HI están compuestos por células madre pluripotenciales, pericitos, células endoteliales inmaduras, células dendríticas, factor XIIIa+, y células con potencial adipogénico.

En la fase de involución, los niveles de los factores angiogénicos disminuyen; y se lleva a cabo la apoptosis de las células endoteliales lo que desencadena la regresión de los vasos sanguíneos, existe además un aumento de células mastocitarias, alterando el equilibrio de factores angiogénicos, promoviendo la involución. La membrana basal multilaminada gruesa que rodea al endotelio, finalmente, la lesión se atenúa de color, disminuye de tamaño y es reemplazada por tejido fibroadiposo, como se observa en el (Grafico 1) (5,13)



Gráfico 1. Fases evolutivas del hemangioma

Tomado de: Alarcón Seguel D. Hemangiomas y malformaciones vasculares en el paciente pediátrico. [Gráfico]. [Buenos Aires] 2016

Existen varias teorías que describen la patogenia de los HI, entre ellas se considera que la **hipoxia** origina y mantiene el hemangioma; que estaría desencadenada tanto por eventos maternos, como por los factores inducidos por la hipoxia del recién nacido, entre ellos se encuentran el bajo peso al nacer, la prematuridad, la pre eclampsia y la edad materna avanzada. (14)

El sufrimiento fetal por hipoxia se considera el factor desencadenante para la aparición del HI; es posible que las células madres que están presentes en la piel del feto reciban una señal de alerta por la hipoxia y desencadenen la liberación de una cascada de factores que llevan a la proliferación endotelial.

La proteína transportadora de glucosa 1 (GLUT-1), se encuentra en el tejido cerebral normal, en el tejido placentario, no en la piel normal ni en el tejido subcutáneo. El GLUT-1 es un objetivo posterior del factor 1-alfa inducible por hipoxia; y ha sido identificado como un marcador altamente selectivo de HI en cualquiera de sus fases, y su presencia en los hemangiomas podría explicarse por la necesidad de facilitar la llegada de glucosa al tejido isquémico.

Quizás la teoría más viable es la del **origen placentario**, que sostiene que la placenta sufre una ruptura antes o durante el nacimiento generando células progenitoras endoteliales derivadas de la placenta (CPE) que migran, proliferan y circulan hasta que encuentran condiciones favorables para su crecimiento. (14)

El HI y la placenta tienen el mismo ciclo evolutivo (proliferación-involución), entre las hipótesis que se plantean, se describe que los HI provienen de “metástasis” benignas de tejido placentario, que proliferan en zonas de baja oxigenación.

También se ha considerado que el sistema renina – angiotensina , desempeña un papel en la proliferación de las células endoteliales del HI. Los niveles séricos de renina están elevados los 3 primeros meses de vida y disminuyen en un patrón que se considera paralelo al patrón de crecimiento del HI. Se han encontrado niveles más elevados de renina en pacientes de raza blanca, sexo femenino y prematuros; todos ellos considerados como factores de riesgo para desarrollar un HI. (13)

Incremento en la actividad angiogénica – vasculogénica:

La vasculogénesis y la angiogénesis son mecanismos que contribuyen a la neovascularización del HI. La primera, consiste en la formación de vasos nuevos a partir de células madre; la segunda, es el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes.

Las CPE, son células madre de origen vascular que contribuyen al desarrollo vascular postnatal, y se encuentran en mayor cantidad en el tejido de un HI que en la piel normal. (13)

Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF):

Es una proteína que interviene en la permeabilidad y proliferación vascular. Es considerado como uno de los factores angiogénicos más potentes que estimula la proliferación y formación de nuevos vasos e inhibe la apoptosis. Es producido por células endoteliales, plaquetas, macrófagos, células tumorales y se puede detectar en muestras de sangre, orina y tejido. Se ha demostrado que la expresión de VEGF aumenta en la fase proliferativa del HI; mientras que en la fase de involución disminuye. Muchos estudios han demostrado que la expresión de VEGF disminuye luego de administrar propranolol

Metaloproteinasas de la matriz (MMP-2 , MMP-9):

Son proteínas secretadas por células tumorales, participan en la angiogénesis y son responsables de la degradación de la matriz extracelular permitiendo así la formación de nuevos vasos. Los niveles de MMP se pueden detectar en muestras de sangre, orina y tejido. La hipoxia aumenta los niveles de VEGF y de MMP, al mismo tiempo que disminuye los niveles de TIMP-1. Se considera que un tratamiento que sea capaz de modular la expresión de MMP-9 y VEGF, puede ser una buena opción para prevenir la proliferación y crecimiento del HI.

Factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF):

Es una proteína considerada como el factor antiangiogénico endógeno más activo, y tiene múltiples funciones (antitumogénicas, antiangiogénicas, neurotróficas). Existen estudios que demuestran que el PEDF se encuentra altamente expresado en las fases involutivas del HI. (13)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El 50% de los HI, se presentan al nacimiento como una lesión precursora como mácula rosada, azulada o acrómica o como telangiectasias rodeadas de un halopálido, pero con mayor frecuencia aparecen en las primeras 2 o 3 semanas de vida. Los HI se diferencian de otros tumores infantiles por sus características lesiones cutáneas de color rojo brillante y su particular ciclo de vida bifásico que consiste en proliferación e involución. Su tamaño es variable, la mayoría mide menos de 3 cm y es difícil predecir el tamaño que llegarán a tener finalmente. Son tumores dinámicos, que en su evolución natural presentan 3 fases: proliferativa, meseta o estacionaria e involución. En el (Gráfico 2) se observa las fases de crecimiento y regresión de los hemangiomas infantiles.

La **fase proliferativa**, comienza a las pocas semanas del nacimiento, y se caracteriza por un crecimiento rápido del tumor, por lo general dura de 9 a 12 meses alcanzando su tamaño máximo dentro de los 6 a 10 meses. En esta fase, el hemangioma toma la forma de una placa roja brillante (tipo fresa), caliente que no desaparece con la diascopia. Existe un pequeño porcentaje de HI que tienen una fase proliferativa más breve y se denominan hemangiomas reticulares, abortivos o de crecimiento mínimo o detenido. En esta etapa, es donde los HI pueden presentar complicaciones, por ello, el seguimiento clínico debe ser minucioso.

La **fase estacionaria o meseta**, dura pocos meses y está seguida de la **fase de involución**, suele comenzar entre los 12 y 18 meses de edad, en esta etapa, el hemangioma se vuelve más blando, menos caliente, pierde el brillo es reemplazado por tejido fibroadiposo y va tomando una coloración violácea desde el centro a la periferia. Se distinguen signos tempranos de involución como aclaramiento, aplanamiento y disminución del tamaño del hemangioma.

El 30% de los HI involucionan a los 3 años de edad, del 50%-60% a los 5 años, el 70% a los 7 años y el 90% entre los 9 a 12 años. En los casos que no reciben tratamiento, la resolución no es completa, observándose áreas de piel redundante o atrófica, despigmentación telangiectasias y cicatrices (en

lesiones con antecedente de ulceración previa). La terapia farmacológica puede acelerar el estancamiento y la involución del HI. (11,12)

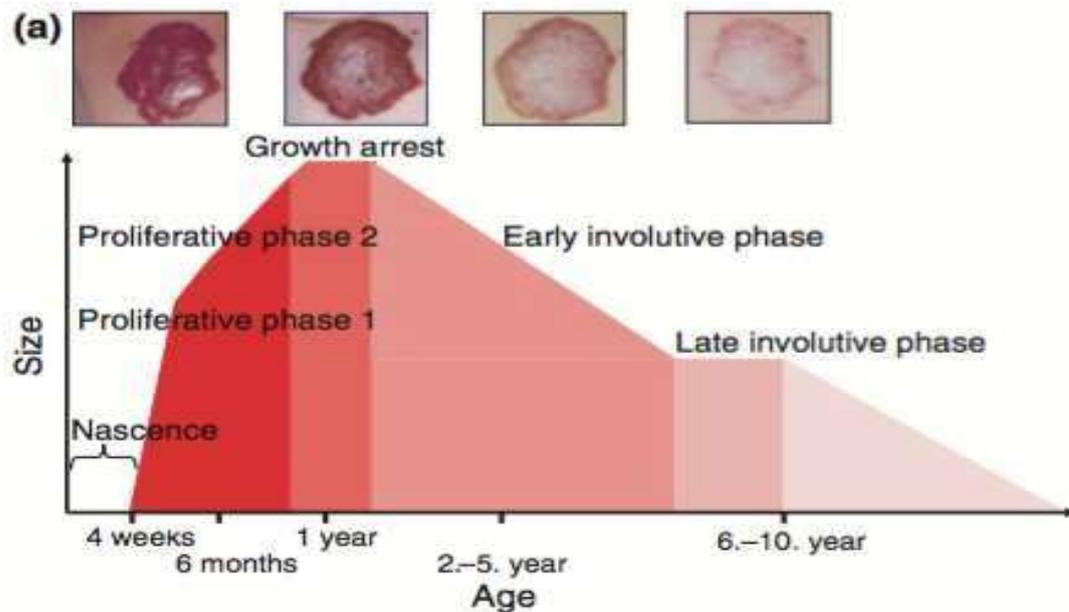


Gráfico 2. Historia natural del hemangioma

Tomado de: Storch H, Hoeger H. Propranolol for infantile haemangiomas: Insights into the molecular mechanisms of action. [Gráfico]. [Reino Unido] 2016

Existe otro tipo de tumor vascular, los hemangiomas congénitos. A diferencia de los HI, éstos se desarrollan dentro del útero, y al momento del nacimiento, ya han completado su crecimiento. Son tumores violáceos, con áreas grisáceas, con telangiectasias rodeados de un halo pálido. Involucionan rápidamente después del nacimiento, hasta que desaparecen a los 9-14 meses, denominándose hemangiomas congénitos rápidamente involutivos o RICH (por sus siglas en inglés); o pueden continuar creciendo después del nacimiento y constituyen los no involutivos o NICH (por sus siglas en inglés). (11,12)

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

En la fase proliferativa, el HI está compuesto por células empaquetadas, que expresan marcadores endoteliales y pericitos, con características de vasos inmaduros y alta relación núcleo/citoplasma.

En la fase involutiva, el HI se contra de forma centrífuga, cambia de color (a menos intenso) y se ablanda. Los vasos se ven más maduros, con células endoteliales aplanadas, con una capa perivascular organizada y una membrana basal. En algunas células endoteliales ocurre una apoptosis prominente y existe un aumento en el número de mastocitos.

En la fase involutiva, el crecimiento del tumor se ha detenido y empieza la regresión, la cual no es completa, a menudo deja tejido cicatricial, telangiectasias, o piel redundante. La grasa, el tejido conectivo y los fibroblastos reemplazan al tejido vascular en esta etapa. (15). En el (Gráfico 3) se describen las características histológicas del hemangioma: a) La fase proliferativa con vasos inmaduros, b) La fase involutiva con vasos sanguíneos bien formados, y c) la fase involucionada que contiene adipocitos y pocos vasos restantes.

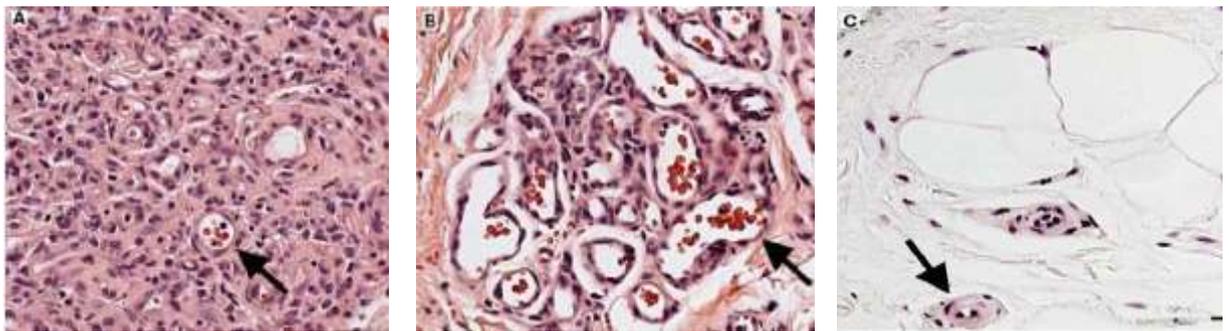


Gráfico 3. Características histológicas del hemangioma

Tomado de: Greenberger S, Bischoff J. Infantile hemangioma mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. [Gráfico]. [Boston] 2011

CLASIFICACIÓN

Históricamente, los HI han sido clasificados de diferentes maneras:

Según la extensión de afectación de tejidos blandos:

Se clasifican en superficiales, subcutáneos o profundos, mixtos y abortivos.

Los **superficiales**, son los más frecuentes (50-60%), afectan a la dermis superficial, se pueden observar como pápulas, placas o tumores de color rojobrillante, tienen la superficie lobulada o lisa y son de consistencia similar a la goma.

Los **subcutáneos o profundos**, (15%), comprometen la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo. Están cubiertos por piel normal y tienen un discreto tinte azulado, o violáceo, son de consistencia blanda y tienen límites imprecisos a la palpación.

Los **mixtos** (25%-35%), afectan a la dermis superficial y profunda y tejido celular subcutáneo, tienen ambos componentes, el superficial, que le da el color rojo a la lesión y el profundo que le da volumen. (16)

Los **abortivos o de proliferación mínima**, afectan a la dermis superficial, están compuestos por finas telangiectasias acompañado de un halo blanquecino perilesional. (16,17) Lo antes descrito, se observa en el (Gráfico4): a) Hemangioma infantil superficial; b) Hemangioma infantil mixto; c) Hemangioma infantil profundo; d) Hemangioma infantil abortivo o de proliferación mínima.



Gráfico 4. Clasificación según la extensión de afectación de tejidos blandos

Según el patrón o forma de distribución:

Se clasifican en segmentarios, localizados o focales y multifocales. Esta clasificación es muy importante en relación al riesgo de complicación que conllevan; el mismo que es muy alto en los segmentarios, menor en los indeterminados, y mucho menor en los localizados y multifocales.

Los **segmentarios** (13%), se ubican siguiendo un patrón geográfico en forma de placa, cubren regiones probablemente determinadas por placas neuroectodérmicas, ocupan superficies cutáneas extensas; tienen un crecimiento más agresivo y prolongado, suelen complicarse y requieren tratamiento. Además pueden asociarse con otras anomalías estructurales y formar parte de síndromes o asociarse a hemangiomas viscerales.

Los **localizados o focales** (83%), aparecen en un solo punto y los **multifocales** (4%), corresponden a la coexistencia de más de 10 HI. (16,17) En el (Gráfico 5), se muestran distintos patrones de distribución de los hemangiomas; en orden de aparición de izquierda a derecha: hemangioma segmentario; focal y multifocal.



Gráfico 5. Clasificación según el patrón o forma de distribución

LOCALIZACIÓN

Determinar la localización de los hemangiomas es importante para clasificarlos en inocuos o de riesgo. Los HI se ubican principalmente en la cabeza y cuello (60%) pero pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. Todavía se desconocen las razones por las que los hemangiomas son más frecuentes en la cara. Los HI focales (76%) se ubican sobre prominencias

óseas y el 60% de ellos, están en la zona centro facial. Se cree que es porque esta zona corresponde a sitios de presión que causan áreas de hipoxia, sobretodo en los niños obtenidos por vía vaginal, de presentación cefálica. (Gráfico 6 A).

Para definir los segmentos que comprometen los HI segmentarios, se ha dividido la región facial en 4 áreas: El segmento **S1** (fronto-temporal) que corresponde a la zona temporal, lateral de la frente y el párpado superior sin incluir la zona glabelar. El segmento **S2** (maxilar) que incluye la porción de lamejilla lateral, el párpado inferior, respetando el filtrum nasal. El segmento **S3** (mandibular) compromete la región preauricular, mandíbula, mentón y labio inferior; y el segmento **S4** (nasal-frontal) que incluye la línea media: frente, dorso de la nariz, filtrum y labio superior. (5) (Gráfico 6 B)

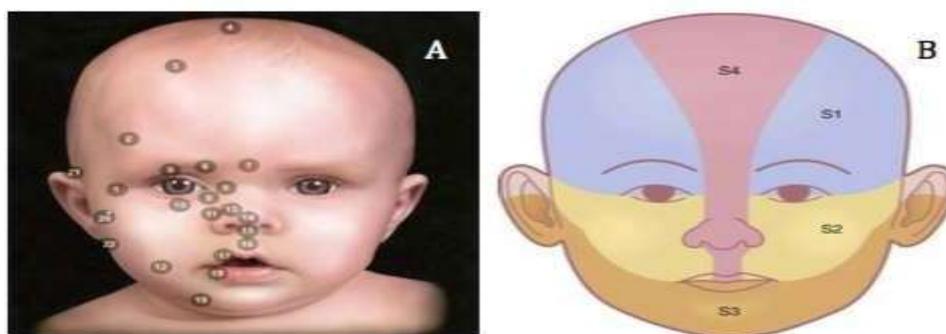


Gráfico 6. Distribución de los hemangiomas faciales

Tomado de: Muñoz Garza F. Eficacia y seguridad de la administración tópica de Timolol Maleato 0.5%. [Gráfico]. [Barcelona] 2018

De acuerdo a la ubicación del HI, se pueden determinar los posibles riesgos asociados, por ejemplo: HI focales grandes o segmentarios que se ubican en la columna lumbosacra tienen riesgo de fijación-inmovilización de la médula espinal o anomalías genitourinarias; los HI localizados en la cabeza (periorbitario y retrobulbar) tienen riesgo de ocluir el eje ocular, o de desarrollar astigmatismo, ambliopía, oclusión de los conductos lagrimales, por este motivo se recomienda la evaluación conjunta con un oftalmólogo pediátrico, y en lesiones más grandes, se recomienda realizar una resonancia magnética nuclear (RMN) para determinar la extensión retrobulbar de la lesión; los ubicados en el conducto auditivo, pueden provocar oclusión parcial o total y

alterar la audición o pueden ser los causantes de otitis a repetición por lo tanto estos pacientes, requieren evaluaciones periódicas con el otorrinolaringólogo; los que se localizan en el mentón o en la parte central del cuello se relacionan con la probabilidad de presentar hemangioma de la vía respiratoria (subglóticos); los de la punta de la nariz, pabellones auriculares o zona facial y los de gran tamaño tienen riesgo de cicatrización permanente y desfiguración; los que se ubican alrededor de la boca se asocian con alteraciones para la alimentación, los de los labios o áreas intertriginosas se relacionan con riesgo de ulceración y sangrado, como se muestra en el (Gráfico 7). (18-20)

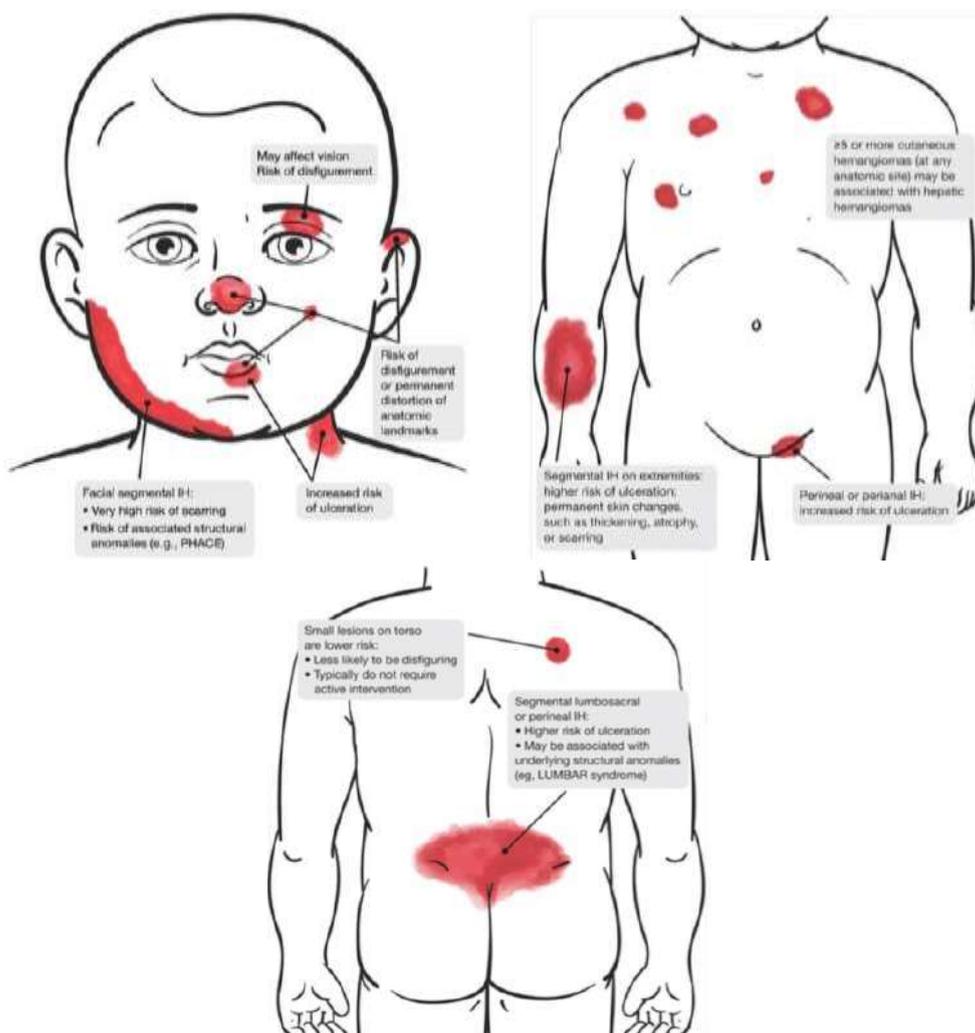


Gráfico 7. Riesgos de complicaciones según la ubicación de los hemangiomas

Tomado de: Krowchuk D, Frieden I, Mancini A, Darrow D, Blei F, Greene A, Annam A. Clinical Practice

Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. [Gráfico]. [Estados Unidos] 2019

La mayoría de los HI no se relacionan con otras alteraciones; sin embargo un pequeño porcentaje de HI segmentarios, con determinadas localizaciones pueden estar asociados con otras alteraciones estructurales.

Se conocen 2 síndromes que están asociados a compromiso extracutáneo; uno de ellos, asociado a hemangiomas segmentarios faciales (**Síndrome PHACES**), y otro síndrome asociado a hemangiomas localizados en la línea media lumbosacra (**LUMBAR-SACRAL-PELVIS**)

Síndrome PHACE (S):

Es una vasculopatía congénita, que se caracteriza por un HI grande, segmentario, que se ubica en la cara, cuello o cuero cabelludo. (Gráfico N°9)

La primera descripción de la asociación del Síndrome PHACE con anomalías cerebrales, fue descrita por Pascual – Castroviejo en 1978, y en 1996, Frieden et al, crearon el acrónimo PHACE para detallar las características más representativas del síndrome; luego se añadieron las malformaciones esternales, dando lugar al acrónimo **PHACES**:

P: anomalías de la fosa posterior (Complejo Dandy Walker y/o hipoplasia o disgenesia cerebelosa), **H:** hemangiomas segmentarios faciales, **A:** anomalías arteriales intra o extracraneales, **C:** defectos cardíacos o aórticos (la coartación de aorta es la más frecuente), **E:** anomalías oculares, **S:** rafe supraumbilical o agenesia esternal. (1,21)

En el 2009, establecieron los criterios diagnósticos para el síndrome de PHACE, y fueron revisados en el 2016 por Garzón y un grupo de especialistas entre ellos dermatólogos, neurólogos, oncólogos, cardiólogos, oftalmólogos, genetistas; estratificándolo en 2 categorías:

1. Síndrome de PHACE definido por la presencia de HI segmentario mayor de 5 cm en la cara, cuero cabelludo o región cervical, asociado a un criterio mayor o 2 criterios menores.
2. Posible síndrome de PHACE definido por la presencia de HI con un criterio menor. (1,21) (Gráfico 8)

Órgano/Sistema	Criterios Mayores	Criterios Menores
Anomalías de las principales arterias cerebrales:		Arteria embrionaria persistente distinta de la arteria trigeminal:
Vascular cerebral	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia de las grandes arterias cerebrales • Estenosis arterial u oclusión con o sin colaterales, moya moya • Ausencia o moderada/grave hipoplasia de las grandes arterias cerebrales • Origen o curso aberrante de las grandes arterias cerebrales • Arteria trigeminal persistente • Aneurisma sacular de cualquier arteria cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> • Arteria intrasegmentaria proatlantal • Arteria hipoglosa primitiva • Arteria óptica
Estructura cerebral posterior: Complejo Dandy Walker o hipoplasia/displasia unilateral o bilateral cerebelosa	Anomalía de la fosa posterior	Lesiones extraaxiales reforzadas por resonancia magnética con hallazgos compatibles con hemangiomas intracraneales
Cardiovascular	Anomalías del arco aórtico:	Defecto septal ventricular
<ul style="list-style-type: none"> • Coartación de aorta • Aneurisma • Origen aberrante de la arteria subclavia con o sin anillo vascular 		Arco aórtico derecho (arco aórtico doble)
Ocular posterior:	Anomalías del segmento posterior:	Anomalías del segmento anterior: Esclerocórnea, catarata, coloboma, microftalmía
<ul style="list-style-type: none"> • Vasculatura fetal persistente • Anomalías vasculares de la retina • Hipoplasia del nervio óptico 		
Otras	Defecto esternal	Hipopituitarismo

Gráfico 8. Criterios mayores y menores Síndrome de PHACE.

Tomado de: Rotter A, Samorano L, Rivitti-Machado MC, Najjar Z, Oliveira P, Gontijo Rotter B. PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. [Gráfico]. [Brasil] 2018

El riesgo de presentar síndrome de PHACES cuando existe un HI facial segmentario es del 20-30%. Las alteraciones de las arterias cerebrales es la anomalía más frecuente, seguida de la alteración cardiovascular (aorta) y alteración ocular. Ante la presencia de un HI segmentario facial se debe solicitar una RMN cerebral simple y contrastada, Angioresonancia, Ecocardiograma, Ecografía Doppler de los vasos del cuello, Ecografía abdominal (para evaluar la presencia de hemangiomas hepáticos) y evaluación con un oftalmólogo pediatra. (1,21)

La mayoría de pacientes con síndrome de PHACES tienen exploraciones neurológicas normales durante los primeros años de vida, las manifestaciones neurológicas más frecuentes son: cefaleas recurrentes, retraso del desarrollo, epilepsia, migraña persistente e incluso accidente cerebrovascular de tipo isquémico. (21)

En el (Gráfico 9) se observa la distribución de los hemangiomas segmentarios, casos en los que se debe descartar Síndrome de PHACES, en orden de aparición de izquierda a derecha: hemangioma infantil en el segmento frontotemporal, hemangioma infantil en los segmentos frontotemporal y frontonasal y hemangioma infantil en el segmento mandibular.



Gráfico 9. Hemangioma infantil segmentario, a descartar Síndrome de PHACES

Tomado de: Rotter A, Samorano L, Rivitti-Machado MC, Najjar Z, Oliveira P, Gontijo Rotter B. PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. [Gráfico]. [Brasil] 2018

El acrónimo LUMBAR hace referencia a los HI del cuerpo inferior, y puede considerarse como la variante de la mitad inferior del cuerpo de PHACE; la presencia de un HI en la zona lumbar o sacra se considera como un marcador cutáneo de alta sospecha de disrafismo, y describe las siguientes asociaciones: (1,21)

L: hemangiomas cutáneos de la parte inferior del cuerpo, **U:** malformaciones urogenitales – Ulceración, **M:** mielopatía, **B:** deformidades óseas,

A: malformaciones anorectales y anomalías arteriales, **R:** anomalías renales El acrónimo **SACRAL** hace referencia a:

S: disrafismo espinal, **A:** anomalías anogenitales, **C:** anomalías cutáneas, **R:** alteraciones renales y urológicas, **A:** Angioma Lumbosacro El acrónimo **PELVIS**, se refiere a:

P: hemangiomas perineales, **E:** malformaciones de los genitales externos, **L:** lipomielomeningocele, **V:** malformaciones vesicorenales, **I:** ano imperforado, **S:** alteraciones en la piel

Es fundamental que en todo neonato, que tiene un HI segmentario en el área perineal o de la línea lumbosacra, aunque esté neurológicamente asintomático, debe realizarse RMN de columna. (1) (Gráfico 10)

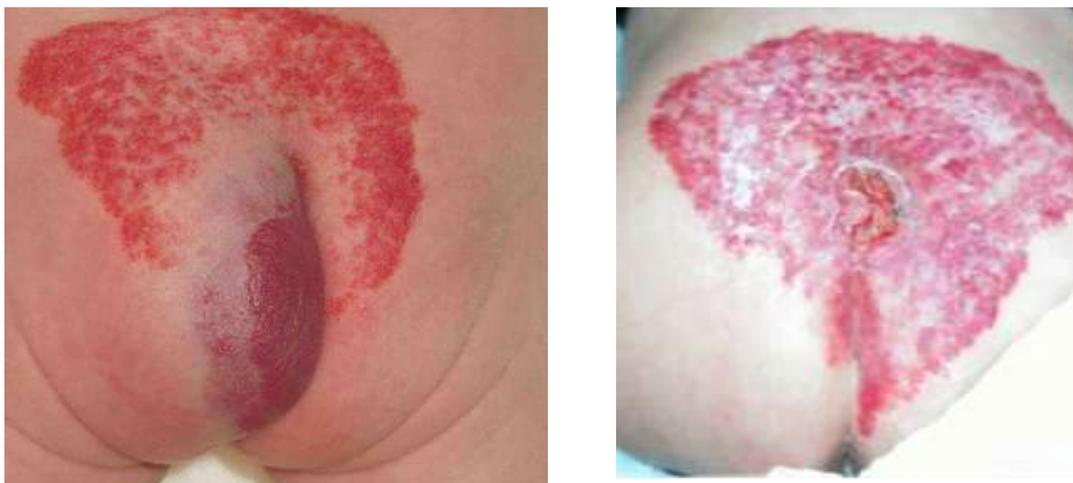


Gráfico 10. Hemangioma de la región lumbosacra

Hemangiomas Viscerales:

Los HI pueden afectar también a órganos internos, siendo el hígado el que se afecta con más frecuencia; también pueden presentarse en el pulmón, sistema nervioso central (SNC) o tracto gastrointestinal. Cuando existen hemangiomas múltiples (más de 5), aumenta el riesgo de presentar hemangiomas en órganos internos, por esto, se debe descartar el compromiso visceral con estudios de imágenes, sobre todo del tracto gastrointestinal e hígado (hemangiomatosis hepática) (1). Generalmente estas lesiones viscerales suelen ser benignas, asintomáticas y se manejan de forma conservadora. Si los HI hepáticos son grandes, pueden desencadenar complicaciones como falla cardíaca congestiva, coagulopatía por consumo e hipotiroidismo por consumo que se debe a la sobreproducción de yodotironina – deiodinasa tipo 3 que desactiva a las hormonas tiroideas.

Un estudio prospectivo multicéntrico de 151 pacientes con ≥ 5 HI en comparación con aquellos con < 5 mostró que el 16% de los lactantes con > 5 HI cutáneos tenían HI hepáticos identificados en la ecografía abdominal, en comparación con ninguno de los lactantes con < 5 HI. Realizando un cribado de rutina para HI hepático en pacientes con > 5 hemangiomas cutáneos ha mostrado una menor incidencia de posibles complicaciones graves como insuficiencia cardíaca congestiva, hipotiroidismo y mortalidad en comparación con aquellos que no fueron cribados. (20)

COMPLICACIONES

La mayoría de los HI no presentan complicaciones y generalmente no requieren de tratamiento, sin embargo el 10% pueden necesitar una intervención. Las complicaciones pueden ser clasificadas como **locales** (ulceración), **estéticas** (ubicadas en áreas cosméticamente sensibles), **funcionales**, que obstruyen estructuras vitales o alteran la función (periocular, nasal, labial, auricular y mamaria), y **graves** (de vías respiratorias). (23)

Complicaciones locales:

Ulceración.- Es la complicación más común de los HI, está asociada a dolor e incomodidad. Su frecuencia puede variar entre un 10% y 35%, no se conoce con claridad el mecanismo que causa la ulceración, pero se sugiere la hipótesis de que el tumor se expande rápidamente y esto puede hacer que se supere el suministro de sangre. (12)

Los hemangiomas mixtos, los de gran tamaño, los segmentarios o los que se localizan en labios, región retroauricular, cuello, región perineal son los que tienen más riesgo de ulcerarse y esto se atribuye a la exposición constante a la humedad y la maceración. (12,23)

En el 80% de los casos, se puede observar un blanqueamiento central en el hemangioma, antes que aparezca la ulceración, lo cual ocurre en la fase proliferativa. (23) Entre las comorbilidades producidas por la ulceración se encuentran: dolor (puede preceder a la ulceración), sobreinfección, sangrado (suele ser mínimo y cesa con la presión directa), secuelas cicatrizales. El manejo de los HI ulcerados incluye una serie de cuidados, entre ellos: cuidados de la herida, terapia farmacológica, láser o escisión quirúrgica. El cuidado adecuado de las lesiones, es fundamental para detener la progresión de la ulceración y disminuir secuelas. (12)

Complicaciones estéticas:

Los pacientes con hemangiomas en áreas cosméticamente sensibles deben recibir tratamiento para disminuir el riesgo de deformidad cosmética, que resulta en telangiectasias, residuos grasos o cicatrices atróficas después de la involución. El riesgo de deformidad depende de la localización, del subtipo morfológico, el tamaño, la forma y la fase de crecimiento en que se encuentre el HI. Los HI de la región facial, nariz o labios y areolas tienen mayor riesgo de resultar desfigurantes. Los hemangiomas simple involucionan pero no siempre desaparecen.

Cuando no se da tratamiento, se pueden presentar lesiones residuales hasta en un 70% de los casos. Y estas lesiones consisten en: telangiectasias, atrofia, tejido fibroadiposo y piel redundante debido a la destrucción del tejido elástico.

El tipo y grado de secuela depende de las características del propio hemangioma y de la localización. Por ejemplo, los hemangiomas mixtos, pedunculados, ulcerados y de gran tamaño tienden a dejar más secuela. Los hemangiomas con un componente superficial grueso, dejan mayor secuela que los de componente superficial fino. (23)

Las localizaciones de mayor riesgo de dejar cicatriz o aquellas en que la secuela es menos aceptable desde el punto de vista estético son: la región glabellar, nariz, labio, lesiones centofaciales y areola mamaria.

Los niños y sus familias sufren las secuelas emocionales y psicológicas resultantes de los HI. Es importante que los médicos sean conscientes de estos problemas potenciales y participen en el asesoramiento a las familias y de ser necesario en el soporte psicológico a las mismas. (12)

Complicaciones funcionales:

La región facial es el área más comúnmente afectada por los HI, y los hemangiomas responsables de las consecuencias funcionales se localizan principalmente en las áreas periorificiales.

Hemangiomas perioculares.- Ocurren en el 12 al 24% de los casos y pueden clasificarse según la ubicación de la afectación: párpado; extraconal: detrás de la órbita ósea, fuera de los músculos extraoculares; o intraconal: dentro del cono de los músculos extraoculares.

Estos hemangiomas pueden causar ambliopía por la presión directa sobre el globo ocular ; astigmatismo, miopía, o estrabismo. Los HI mixtos y profundos que causan exoftalmos pueden provocar queratopatía por exposición y obstrucción del conducto lagrimal. Los que se ubican en el párpado superior, y tienen un tamaño mayor de un centímetro, causan ptosis, proptosis, desplazamiento del globo ocular, estrabismo y oclusión y se asocian con defectos de la visión.

Si existe la sospecha de un compromiso visual potencial o real, se debe derivar al oftalmólogo pediátrico para una evaluación adicional y, si está indicado, obtener imágenes con resonancia magnética. El uso de propranolol para los HI

periorbitarios y orbitarios mejoran o producen una resolución completa de los Hlen el 96% de los casos.

Hemangiomas de la punta nasal.- Los hemangiomas localizados en la punta de la nariz, se pueden extender al cartílago durante la fase proliferativa, dando como resultado una deformidad de la nariz. El manejo oportuno con propranololoral, evita la deformidad nasal y la necesidad de tratamiento quirúrgico.

Hemangiomas labiales.- Los hemangiomas labiales interfieren con la alimentación y el desarrollo de las estructuras maxilares y dentales subyacentes.

Hemangiomas auriculares.- Los hemangiomas que comprometen el oído pueden causar destrucción del cartílago, disminución de la percepción auditiva, y constituyen un riesgo potencial de infección por la probabilidad de ulceración. También pueden ocasionar obstrucción del conducto auditivo y desarrollar otitis externa. Es rara la aparición de sordera neurosensorial, y se presenta cuando la obstrucción es bilateral.

Hemangiomas de la región mamaria.- Los hemangiomas de las mamas, especialmente los que involucran el pezón y la areola pueden afectar la función de estas glándulas y causar hipoplasia. Es por ello, que a estos hemangiomas, se los debe manejar con terapia sistémica para minimizar el este efecto del hemangioma.

Complicaciones graves:

Hemangioma de las vías respiratorias.- Orlow et al. (23), han descrito 5 sitios en la “distribución de la barba” como áreas de alto riesgo de presentar HI de las vías respiratorias: área preauricular izquierda, área preauricular derecha, mentón, labio inferior y cuello anterior. Cuando existe una afectación de ≥ 4 de estas áreas hay una asociación del 63% con el HI sintomático de las vías respiratorias. Los hemangiomas segmentarios de la región facial, en el segmento S3 o segmento mandibular también se asocia con el compromiso de las vías respiratorias.

La localización más común de hemangiomas de las vías respiratorias es la glotis, pero también pueden verse afectadas la cavidad bucal, la orofaringe, la hipofaringe, la laringe y la tráquea superior, y ponen en riesgo la vida, por obstrucción de la vía aérea. Típicamente los niños con hemangiomas de las vías respiratorias presentan estridor bifásico y se presenta más frecuentemente entre las 6 y 12 semanas de vida. (12,23)

El manejo de estos hemangiomas, depende del grado de afectación, se ha utilizado una combinación de terapia médica y quirúrgica con propranolol, agentes de quimioterapia (vincristina, alfa-interferón), láser o escisión quirúrgica. En la actualidad la traqueotomía se realiza con menos frecuencia.

Otras complicaciones: Los hemangiomas de gran tamaño que se localizan en la zona del cuello pueden causar torticolis posicional o plagiocefalia por incapacidad de movimiento. (12,23) En el (Gráfico 11) se observan las complicaciones propias del hemangioma: A) Ulceración, B) Deformidad/Desfiguramiento, C) Obstrucción de la vía aérea, D) Desfiguramiento y dificultad para la alimentación, E) Alteración de la visión, F) Inmovilidad del cuello



Gráfico 11. Complicaciones de los hemangiomas

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los HI, generalmente es clínico y requiere de un examen físico detallado. La historia clínica debe recoger datos relacionados con el período prenatal, perinatal y los detalles de evolución del HI.

Rutinariamente no se requieren de exámenes complementarios; sin embargo cuando se solicitarán estudios complementarios cuando son HI múltiples, cuando son segmentarios, cuando es necesario diferenciar entre un HI y una malformación vascular o de otro tipo de tumores, o cuando se sospecha compromiso visceral, raquímedular o de SNC; y en la actualidad se prefiere realizar estudios no invasivos para el apoyo diagnóstico de estos tumores. Estas pruebas pueden ser necesarias también para determinar la extensión a estructuras adyacentes o para evaluar la afección visceral. (5)

Ecografía doppler.- Fue el primer método diagnóstico que se utilizó para clasificar las alteraciones vasculares según la velocidad de flujo utilizando un transductor de alta frecuencia, de más de 10mhz. Las lesiones de alto flujo son los hemangiomas y las malformaciones arteriovenosas (se ven blancas o hiperecogénicas); las lesiones de bajo flujo son las malformaciones capilares, venosas y linfáticas (se ven negras o hipoeecogénicas). Los HI se ven como masas bien definidas, y las malformaciones arteriovenosas se ven como imágenes irregulares, sin efecto de masa, con shunt arterio-venoso. (24)

La ecografía está indicada en casos de HI profundos, hepáticos o multifocales, segmentarios, o localizados en región lumbosacra, para evaluar la profundidad y tamaño real de los hemangiomas, en los hemangiomas hepáticos determina el número y tamaño de las tumoraciones, y también es de utilidad en la evaluación de disrafismo. (5)

En la actualidad es considerado como el método de elección en la evaluación de los HI, por tratarse de una técnica no invasiva, no dolorosa, que no requiere sedación, siendo útil en lactantes. Con el doppler se puede observar el componente arterial o venoso y el índice de resistencia, siendo bajo en los períodos de proliferación y alto en los de remisión. (24)

Las características ecográficas varían según la fase en la que se encuentre el HI:

- Fase Proliferativa: Se observa una imagen isoecogénica, de estructura mixta, con vasos de flujo rápido, con shunt arterio-venoso distribuidos en toda la superficie.
- Fase Estacionaria: Aparecen áreas ecogénicas sin vascularización pero se mantienen los flujos rápidos.
- Fase de Involución: El tejido vascularizado es reemplazado por una estructura ecogénica vascular, sobretodo en la región central.

La Ecografía permite también evaluar la respuesta al tratamiento de manera objetiva y con esto, poder determinar en que momento suspenderlo.

Resonancia magnética nuclear.- Se considera como el método de elección para el diagnóstico de alteraciones vasculares. Está indicada en HI extensos, segmentarios, Síndrome PHACES, para descartar disrafismo espinal o para descartar anomalías intracraneales, cerebrovasculares o espinales. En la región ocular toma gran utilidad para la evaluación del grado de compromiso orbitario. En ocasiones será necesario complementar el estudio con una Angioresonancia para determinar un diagnóstico de certeza y visualizar si existe comunicación con otros vasos.

La RMN se hace y se lee en 2 secuencias: T1 y T2, siendo T2 la más importante. Los HI en T1 se ven negros o hipointensos y en T2 se ven blancos o hiperintensos, a diferencia de las malformaciones arteriovenosas que se ven negras en ambas secuencias y las malformaciones de bajo flujo se ven blancas en ambas secuencias. (24)

Según la fase evolutiva del HI, se encontrarán diferentes imágenes:

- Fase Proliferativa: En T1 se observa una masa en partes blandas, iso o hipointensa en relación al músculo, y una señal de baja intensidad. En T2 se observa una masa lobulada, vasos de flujo elevado en el interior y rodeando la masa. Se observa una señal de alta y baja intensidad. (25)

El principal inconveniente de este estudio es que se requiere de la inmovilidad del paciente por un período prolongado, por este motivo, en lactantes se debe realizar bajo sedación. Se puede realizar con y sin contraste; cuando se realiza con contraste permite diferenciar a los HI de las malformaciones vasculares y de otros tumores. (5)

Biopsia: Rara vez es necesaria. Sólo se hace cuando el diagnóstico no se ha definido o si existe la sospecha de otro tipo de tumor, incluyendo los hemangiomas congénitos. Los hallazgos histológicos dependen de la fase evolutiva del tumor:

- Fase Proliferativa: Proliferación de células endoteliales que forman nidos.
- Fase Involución: Aplanamiento de las células endoteliales, dilatación del lumen vascular y depósito de tejido fibroso, el hemangioma adopta una estructura lobular. Cuando están completamente involucionados contienen algunos capilares, fibras reticulares y células endoteliales planas.

Los hemangiomas congénitos tienen sus características histológicas distintivas, por ejemplo si se biopsia un RICH antes de los 4 años, puede que no se distinga de un NICH; en los primeros se observan grandes canales centrales de drenaje con fibrosis, depósito de hemosiderina y proliferación de células endoteliales; en los NICH se observan arterias y venas prominentes sin fístulas arteriovenosas y proliferación de células endoteliales. Con la biopsia también se pueden diferenciar los HI de las malformaciones vasculares; en los primeros se observa una proliferación de células endoteliales; en las malformaciones vasculares existen canales dilatados de paredes finas, sin proliferación de células.

Inmunohistoquímica: Es infrecuente la necesidad de confirmación anatomopatológica. Se puede realizar inmunomarcación con GLUT-1, cuyo resultado positivo lo diferencia de otras lesiones vasculares, por este motivo el GLUT1 es considerado como el marcador más útil y ampliamente utilizado para el diagnóstico de HI. Existen también otras proteínas marcadoras como

antígeno Y de Lewis y merosina. Sólo los HI son Glut-1, antígeno Y de Lewis y merosina positivos. (26)

Los HI en fase proliferativa manifiestan histológicamente masas bien definidas de capilares revestidos por células endoteliales, dispuestas en lóbulos, con venas de drenaje agrandadas. Los HI en fase involutiva revelan estroma fibrograso, vasos residuales, mastocitos y cuerpos apoptóticos.

Pruebas de coagulación: Es recomendable solicitar plaquetas, fibrinógeno, Dímero D cuando existe un HI hepático multifocal, para descartar coagulación intravascular diseminada. (5)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de los HI dependen del momento en que el paciente recibe atención médica. Cuando los hemangiomas están presentes desde el nacimiento, representan mayor dificultad para su diagnóstico. (5)

El diagnóstico diferencial de los HI son las malformaciones vasculares y una de las principales condiciones que permitirá diferenciarlos es la evolución natural de la lesión. La malformación vascular tiene una evolución progresiva y persistente con la edad, mientras que el HI crece rápidamente y luego involuciona; y en estos casos, se debe dar seguimiento ya que la evolución natural de la lesión es lo que permitirá diferenciarlos.

También se debe establecer un diagnóstico diferencial con los Hemangioendoteliomas Kaposiformes que tienen un patrón de crecimiento infiltrativo y nodular, son de color púrpura, pueden tener un secuestro de plaquetas y coagulopatías de consumo. (14)

TRATAMIENTO

La primera situación que se debe resolver en relación al tratamiento de los HI es determinar cuáles son los que deben tratarse. Los objetivos del tratamiento consisten en prevenir las complicaciones que amenazan la vida y la desfiguración, disminuir el estrés psicosocial para el paciente y la familia y evitar intervenciones innecesarias.

Puntuación de gravedad.- La valoración subjetiva es el pilar de la evaluación de los HI. Pero existen herramientas para facilitar esta evaluación otorgando una puntuación objetiva: La Escala de Severidad de Hemangiomas (HSS por sus siglas en inglés) que determina la gravedad inicial del hemangioma y la necesidad de tratamiento; el Índice de Actividad y Severidad del Hemangioma (HASI por sus siglas en inglés) que determina la gravedad y la respuesta al tratamiento, y la Puntuación de Actividad del Hemangioma (HAS por sus siglas en inglés) que es útil en la monitorización de la progresión del HI y la respuesta al tratamiento. La HSS y HAS han sido validadas y tienen una alta confiabilidad. (27,28) (Anexo 1-2).

Estas herramientas asignan valores numéricos según la evaluación de las características de los HI como color, tamaño; estos valores se suman y se asigna una puntuación general, con lo que se determina el curso del tratamiento o la respuesta al mismo.

La mayoría de los HI son pequeños e involucionan espontáneamente, sin necesidad de tratamiento, esto a menudo lleva a los médicos de atención primaria a suponer que se resolverán sin la necesidad de alguna intervención y sin dejar secuelas. Sin embargo, un porcentaje reducido de HI (10-15%) pueden presentar complicaciones y requerir tratamiento. Es por ello, que los médicos de atención primaria, sin experiencia específica en el manejo de HI (Pediatras / Médicos Generales) necesitan conocer qué tipo de hemangiomas requieren ser derivados para minimizar estas complicaciones. (26)

Expertos en el manejo de HI, de 7 países europeos: Francia, Suiza, España, Italia, Alemania, Bélgica y Países Bajos (Infantile Hemangioma European Task Force (IHETF)) han desarrollado una herramienta que consiste en un cuestionario rápido, simple y fácil de usar: Infantile Hemangioma Referral Score (IHReS) que tiene una especificidad del 55% y sensibilidad del 97%, para ayudar a los médicos de atención primaria, a definir la necesidad de derivar oportunamente a los pacientes con HI, con un especialista.

Se asigna una puntuación de 0-2 y 3 puntos considerando los siguientes parámetros: localización del hemangioma, tamaño del hemangioma más grande, edad del niño al momento de la valoración y crecimiento del

hemangioma, se considera siempre la puntuación más alta de cada parámetro: Puntuación ≥ 4 el paciente debe ser derivado a un especialista, Puntuación < 4 el paciente no debe ser derivado, pero debe darse seguimiento y en cada visita se determinará una puntuación. (29) (Anexo 2)

En el momento de definir el manejo de los hemangiomas, se pueden tomar 2 tipos de conductas: una actitud expectante o una actitud activa.

Los hemangiomas que ponen en riesgo del vida, o que produzcan complicaciones, deben ser tratados de forma activa, y la decisión de iniciar un tratamiento debe definirse, en medida de lo posible, antes de los 6 meses, ya que existe una mayor posibilidad de tener una respuesta favorable.

Manejo expectante.- Está indicado para la mayoría de hemangiomas no complicados. En la primera cita se debe brindar a los padres toda la información sobre la evolución natural del HI, cuáles son las posibilidades terapéuticas con sus efectos secundarios, y el pronóstico de la lesión. Se debe dar seguimiento los primeros 6 meses, durante la fase de crecimiento rápido. Al inicio los controles se programarán cada 2 semanas, si no se dan complicaciones o se estabiliza el crecimiento del hemangioma se puede espaciar el intervalo de las consultas. De ser posible se debe llevar un registro fotográfico, con lo que se determinará de forma objetiva la reducción del tumor.

Manejo activo.- Los HI que requieren tratamiento son los que están asociados a insuficiencia cardíaca, los hemangiomas ulcerados o desfigurantes, los que se localizan en la zona orbitaria, parotídea, anogenital o los que se ubican en áreas asociadas a secuelas estéticas como el pabellón auricular, labio, nariz, glándula mamaria, los que tengan compromiso de la vía aérea, sistema nervioso, pulmón, hígado, los hemangiomas difusos o de gran tamaño. Los betabloqueantes han demostrado ser medicamentos bien tolerados con eficacia en las distintas fases para detener el crecimiento del hemangioma, o para acelerar la involución del mismo.

En la actualidad, el propranolol oral, es considerado el fármaco de primera línea para la mayoría de los pacientes debido a su seguridad y efectividad.

Los β -bloqueantes tópicos, también son efectivos y se pueden usar solos o en combinación con la terapia oral. (26)

Léauté-Labréze y colaboradores (5), publicaron en el 2008, un artículo en el Diario de Nueva Inglaterra, donde describieron el tratamiento con propranolol en 11 lactantes de 2 a 6 meses con hemangiomas graves. 4 de los 11 lactantes recibieron tratamiento con prednisolona, sin evidenciar un efecto suficiente. Los 11 pacientes respondieron al propranolol en 24 horas, y esta respuesta se manifestó por una decoloración de rojo a púrpura y un ablandamiento del hemangioma a la palpación. Además describieron que los hemangiomas continuaron involucionando gradualmente. La mejoría clínica fue confirmada mediante ecografía en 5 de los pacientes, demostrándose una reducción objetiva del grosor de los hemangiomas. Los pacientes fueron manejados con propranolol a dosis de 1mg/kg/día el primer día, luego 2mg/kg/día en 3 dosis durante 4 – 12 meses. Desde entonces, se considera el propranolol para el manejo de HI a nivel mundial con evidencia de resultados positivos.

En el 2009, Theletsane y colaboradores (12), publicaron el caso de un paciente de 2 semanas de vida, con hemangiomas grandes en el labio, orejas y cuello. Inicialmente fue manejado con prednisolona a dosis altas por 4 semanas, sin evidenciarse respuesta alguna; desarrolló obstrucción del tracto respiratorio superior y se decidió iniciar tratamiento con propranolol a dosis de 2mg/kg/día, registrándose una clara regresión en 24 horas. Se suspendió la prednisolona y se manejó con propranolol en monoterapia.

Modalidades de tratamiento:

Corticoesteroides.- Fueron considerados como el tratamiento de primera línea a una dosis entre 2-3mg/kg/día por vía oral, o en pulsos intravenosos, observándose una respuesta mayor al 94% pero con mayores efectos adversos como hiperglucemia, edema, retardo del crecimiento, glaucoma, síndrome de Cushing, predisposición a infecciones, acné, aumento de peso, atrofia cutánea y telangiectasias. (12,17,20)

Láser de colorante pulsado.- Continúa siendo motivo de controversia, por falta de estudios basados en evidencias que avalúen este tratamiento. Tiene utilidad para remover telangiectasias residuales. El láser tiene una profundidad de penetración de 1.2 a 1.5mm por lo que no tiene efecto en lesiones de componente profundo. Se han descrito complicaciones asociadas como ulceración, cicatrices, cambios de coloración de la piel, atrofia; sin embargo hoy en día se ha implementado a estos láseres, un sistema de enfriamiento con el que se ha disminuido el daño epidérmico y las complicaciones relacionadas con su uso. (12,30)

Propranolol.- En el 2014, la Food and Drugs Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA), aprobaron en uso del propranolol para el manejo de los HI en lactantes mayores a 5 semanas de edad gestacional corregida. (12)

El propranolol es un bloqueador de los receptores β - adrenérgicos no cardioselectivo que se utiliza para la hipertensión, la angina de pecho, el infarto de miocardio, migrañas, trastornos de ansiedad, etc; y aunque el mecanismo de acción específico sobre los hemangiomas sigue siendo desconocido en gran parte, el propranolol genera una mejoría clínica al inducir vasoconstricción y apoptosis. Es un medicamento que se absorbe casi por completo, alcanzándose las concentraciones máximas en 60-90 minutos, experimenta un extenso metabolismo hepático, siendo dependiente del flujo de sangre en el hígado. Se elimina principalmente por vía renal, sobre todo en forma de metabolitos. La semivida de eliminación oscila entre 2 y 6 horas; y sus efectos se pueden clasificar en efectos a corto, medio y largo plazo. (12,20,30)

Efectos a corto plazo.- Después de 1-3 días de tratamiento, es posible observar cambios en la coloración y consistencia del hemangioma, debido a la vasoconstricción con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo intralesional. Se ha demostrado que el propranolol reduce el flujo sanguíneo a muchos tejidos después de una sola administración.

Efectos a medio plazo.- Están relacionados con el bloqueo de la liberación de los factores proangiogénicos, deteniendo el crecimiento del hemangioma.

Efectos a largo plazo.- Están causados por la apoptosis en las células endoteliales, que conlleva a la involución del tumor. (12,20)

Ji et al. (12), en el 2012, estudiaron los efectos del propranolol sobre la proliferación y apoptosis de células endoteliales, de muestras de hemangiomas resecadas. Demostraron los efectos inhibidores del propranolol sobre la viabilidad y proliferación de las células endoteliales. Se demostró que la apoptosis era más pronunciada cuando estas células se trataron con propranolol.

Antes de empezar el tratamiento se deben realizar estudios para determinar glicemia, considerar antecedentes personales ya que los pacientes con historia de obstrucciones bronquiales pueden presentar exacerbaciones de estos cuadros, se solicitará valoración cardiológica con Ecocardiograma o Electrocardiograma; si el paciente presenta bradicardia sinusal, arritmia, hipotensión, bloqueo de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca o presencia de soplos, se contraindica el tratamiento. Otras contraindicaciones para el uso de propranolol son hipoglicemia e hipersensibilidad al medicamento. (12)

Existe un consenso que indica el manejo a dosis de 1-3mg/kg/día; se inicia con 1mg/kg/día dividido en 2 dosis, a la semana se incrementa a 2mg/kg/día dividido en 2 dosis y según la respuesta que se obtenga se considera incrementar la dosis a 3mg/kg/día. Se recomienda un registro de signos vitales que incluya frecuencia cardíaca, y tensión arterial antes y a las 2 horas de haber administrado el medicamento. Se deberá monitorizar mensualmente y modificar la dosis de acuerdo a la ganancia ponderal y respuesta al tratamiento. Se considera resistencia al tratamiento con propranolol cuando no existe respuesta después de por lo menos 4 semanas de manejo a dosis igual o mayor a 2mg/kg/día. Debe evitarse la interrupción brusca del medicamento, se recomienda retirarlo lentamente para evitar la taquicardia derebote o hipertensión. Se puede suspender en el transcurso de un mes; se reduce a la mitad de la dosis por 2 semanas, luego nuevamente la mitad de la dosis por otras 2 semanas y finalmente se descontinúa. (8,30)

La dosis establecida para el manejo de los HI, se basa en un ensayo controlado con placebo realizado por Léauté-Labrèze y colaboradores; en el que 460 lactantes fueron manejados con placebo o con 1 de 2 regímenes diferentes de dosificación de propranolol: 1mg/kg/día o 3mg/kg/día por 3 y 6 meses. Se observó una resolución completa o casi completa de los HI en el 8% de los pacientes del grupo placebo, 38% de los pacientes que recibieron propranolol a dosis 1mg/kg/día por 6 meses y del 63% de los que recibieron propranolol a dosis 3mg/kg/día por 6 meses. Con este estudio se determinó que la dosis de propranolol de 3mg/kg/día durante 6 meses fue efectiva para disminuir el tamaño del HI en un 60%, con efectos adversos mínimos.

Uno de los efectos adversos graves del propranolol es la hipoglucemia, que generalmente ocurre cuando el paciente es sometido a varias horas de ayuno; por este motivo se recomienda administrar la medicación cuando ya haya sido alimentado; y se deberá suspender si cursa una enfermedad en la cual no se pueda alimentar adecuadamente. (30)

Otros tratamientos. Existen otras modalidades de tratamiento como el interferón alfa, vincristina, ciclofosfamida, que han sido reservados para tratar lesiones que ponen en riesgo la vida del paciente y que no responden a tratamientos convencionales. Otras opciones no farmacológicas incluyen la embolización, que se utiliza en los casos que el HI compromete funciones vitales y no se puede esperar la respuesta de los tratamientos farmacológicos como en los hemangiomas hepáticos en los que se pone en riesgo la vida del paciente por compromiso hepático o falla cardíaca congestiva. (26)

Mecanismo de acción del Propranolol:

Los receptores β -adrenérgicos pertenecen al grupo de receptores acoplados a la proteína GS4 y se expresan en las células endoteliales. La Adenilato Ciclasa convierte el Trifosfato de Adenosina (ATP) en Monofosfato de Adenosina cíclico (AMPc) que se difunde en el citosol y activa la Proteínquinasa A dependiente (PKA) que conduce a la activación de la NO sintasa endotelial que da como resultado formación y liberación de NO (óxido nítrico). Los betabloqueantes sin efectos α -antagonistas como el Propranolol

inhiben la vasodilatación mediada por la adrenalina a través de los receptores β , y provocan vasoconstricción. (6)

En los HI la vasoconstricción provocada por el Propranolol, reduce el flujo sanguíneo dentro del hemangioma, y esto se asocia a cambios visibles que corresponden a aclaramiento de la superficie del hemangioma, detención del

crecimiento y regresión del mismo. Estos efectos se pueden observar en 1-3 días después del inicio de la terapia. (31)

El evidente efecto del Propranolol sobre el crecimiento del HI se puede atribuir a 3 mecanismos moleculares: Vasoconstricción, Inhibición de la angiogénesis e inducción de la apoptosis.

1. Vasoconstricción: El tono vascular es controlado por diversos factores endógenos; la adrenalina causa vasoconstricción por activación de los receptores α_1 , y vasodilatación por activación de los receptores β_2 . Los agonistas β -adrenérgicos provocan vasodilatación a través de la liberación de NO. Por otro lado, los antagonistas β -adrenérgicos como el Propranolol, provoca vasoconstricción mediante la inhibición de la síntesis y liberación del NO.

2. Inhibición de la Angiogénesis: Los agonistas β -adrenérgicos estimulan la síntesis de factores proangiogénicos (VEGF y bFGF) y MMP-2 y MMP-9, y activan cascadas proangiogénicas promoviendo la angiogénesis. Por el contrario, los antagonistas β -adrenérgicos como el Propranolol, disminuyen la regulación de los factores proangiogénicos e inhiben la angiogénesis.

3. Inducción de la Apoptosis: Los agonistas β -adrenérgicos inhiben la apoptosis a través de Quinasas relacionadas con señales extracelulares (MAPK), por el contrario los antagonistas β -adrenérgicos inducen la apoptosis. (31)

El (Gráfico 12) muestra los procesos moleculares en el HI que se ven afectados por el uso del Propranolol.

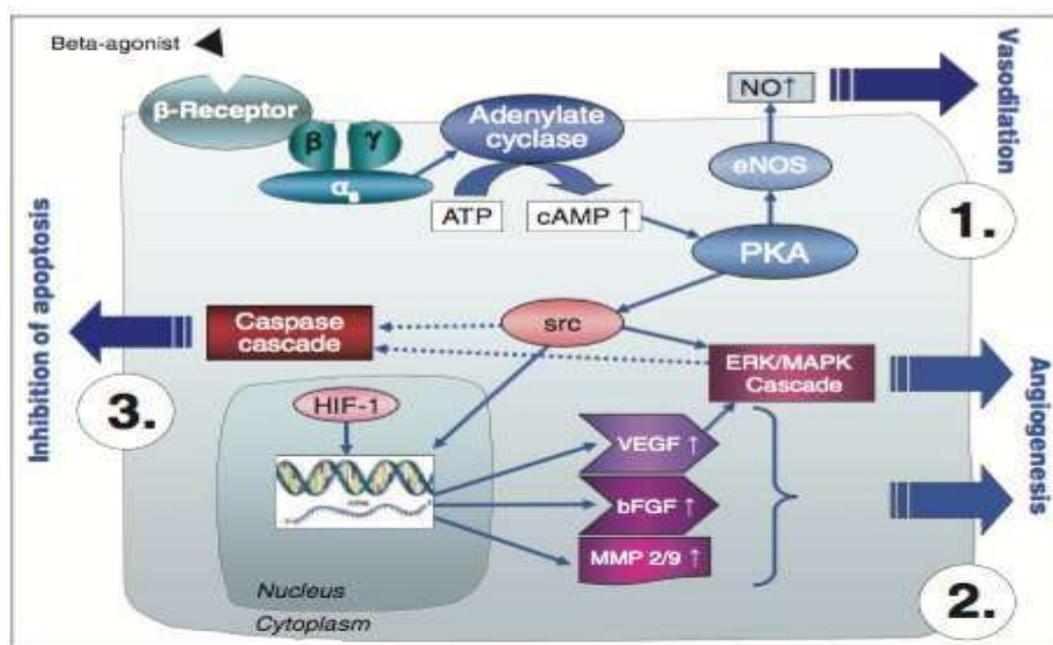


Gráfico 12. Procesos moleculares que se ven afectados por el Propranolol

Tomado de: Storch H, Hoeger H. Propranolol for infantile haemangiomas: Insights into the molecular mechanisms of action. [Gráfico]. [Reino Unido] 2016

Efectos secundarios:

Al momento se conoce que la administración de Propranolol oral es segura y está asociada a escasos efectos secundarios, es muy raro que se presente la necesidad de discontinuar el tratamiento a causa de ellos. Existen numerosas publicaciones que demuestran la seguridad del uso del propranolol, y no se han confirmado casos de muertes o complicaciones graves en niños con HI tratados con este fármaco. (32)

Los β -bloqueantes disminuyen la frecuencia cardíaca y deprimen el miocardio, esto hace que se contraindiquen en pacientes que presenten bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca, bradicardia, hipotensión y shock cardiogénico. Pueden además desencadenar broncoespasmo, por ello se contraindican en pacientes con crisis de asma. (33). Del mismo modo, pueden interferir en la tolerancia a la glucosa y en la respuesta metabólica a la hipoglucemia, aunque esta complicación puede estar relacionada con

períodos de ayuno prolongado; se debe educar a los padres para que reconozcan los síntomas iniciales asociados a hipoglucemia como temblor, taquicardia, sudoración, hambre y las manifestaciones tardías como apneas, estupor, letargia, alteración de la conciencia e hipotermia. Se ha reportado que esta complicación se ha presentado con más frecuencia en el período neonatal, por ello, los pacientes de este grupo etareo se deben vigilar más y su aparición no parece ser un evento dependiente de la dosis administrada.

Pueden ocasionar trastornos digestivos como diarrea, estreñimiento y reflujo, y su aparición pudiera estar relacionada con el excipiente de ciertas formulaciones. (32) Una de las complicaciones que resulta preocupante es la hiperpotasemia, se ha indicado que esta alteración puede ser consecuencia de una lisis masiva de células del HI, asociada también a la dificultad de las células de incorporar potasio por el efecto β -bloqueante. (34)

Otros efectos secundarios descritos son la claudicación intermitente y el fenómeno de Raynaud como consecuencia de la vasoconstricción periférica. También se ha descrito el desarrollo de caries tras la administración de propranolol, que puede ser debido al excipiente del preparado (la suspensión que contiene sucrosa), o a la disminución de la salivación como consecuencia del efecto antagonista adrenérgico del propranolol. Se ha descrito también casos de alteraciones del sueño como pesadillas o insomnio; mareos, vértigo, fatiga y frialdad de las extremidades.

PRONÓSTICO

Hasta el momento no se han comprobado los efectos neurocognitivos a largo plazo, debido a la capacidad del propranolol para cruzar la barrera hematoencefálica. (35). Actualmente se están evaluando otros β -bloqueadores como el Nadolol que es un β -bloqueador no selectivo, sin actividad simpaticomimética o estabilizadora de membrana, con menor actividad depresora miocárdica y vida media más larga que el propranolol, usado en el tratamiento de niños con hipertensión y anomalías del ritmo. A diferencia del Propranolol, el Nadolol no tiene metabolismo hepático y se excreta principalmente por riñón y en menor cantidad por las heces.

Se han realizado estudios piloto (observaciones no publicadas), para demostrar la eficacia y seguridad del nadolol; en los que se utilizó dosis similares al propranolol, y se demostró que también es eficaz y seguro. Sin embargo, considerando que la experiencia y estudios obtenidos con el uso de propranolol es mayor, es preferible continuar usando este β -bloqueante hasta que se disponga de más estudios. (36)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Problema a investigar:

Determinar la efectividad y seguridad del uso de propranolol oral en el manejo de pacientes con hemangioma infantil.

Justificación y Aplicabilidad:

En nuestro País existe desconocimiento acerca del tratamiento del Hemangioma infantil como el uso del propranolol oral, incluso la falta de información sobre su indicación, seguridad y efectividad trae consigo complicaciones que pueden evitarse. Conocer la efectividad y seguridad del propranolol como tratamiento de elección en pacientes con Hemangioma Infantil con potencial riesgo de complicaciones permitirá protocolizar su uso.

Objetivo específico:

Evaluar la efectividad y seguridad del uso del propranolol oral como tratamiento del hemangioma infantil.

Objetivos secundarios:

1. Evaluar la respuesta del tratamiento con propranolol oral de acuerdo a evolución del Hemangioma infantil.
2. Describir los efectos secundarios asociados al uso del propranolol oral.
3. Describir características demográficas y clínicas de pacientes con Hemangioma Infantil tratados con propranolol oral.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo **Población:**

Pacientes de 2 meses a 1 año de edad con diagnóstico de Hemangioma (Cie-10 D18) atendidos en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el período Enero 2018 a Diciembre 2020.

Procedimiento: Se incluyeron 60 pacientes con Hemangioma Infantil que fueron tratados con propranolol oral. Se revisaron las historias clínicas y se registró los datos correspondientes a sexo, edad de inicio del tratamiento, antecedentes perinatales, dosis de propranolol, tiempo de duración del tratamiento, evolución, topografía, complicaciones propias del hemangioma y efectos secundarios.

Criterios de selección Criterios de inclusión:

1. Pacientes de 2 meses a 1 año de edad.
2. Pacientes con diagnóstico de Hemangioma infantil, tratados con propranolol oral.
3. Pacientes con los datos completos de las variables en estudio.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que fueron tratados con Timolol tópico.
2. Pacientes que no acudieron a controles.
3. Pacientes con diagnóstico de Linfangioma, Malformaciones vasculares, y otro tipo de Hemangiomas.

Consideraciones éticas: El estudio se ajusta a las normas éticas según la declaración de Helsinki, adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, en Finlandia, junio 1964 y enmendadas por la 64a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, en octubre 2013, de acuerdo con los lineamientos de las normas de buenas prácticas clínicas.

Existen beneficios al realizar el estudio y no implica ningún riesgo para los pacientes. Los derechos, la seguridad y privacidad de los datos personales, así como el bienestar de los sujetos del estudio prevalecen sobre los intereses de la sociedad y de la ciencia. La información disponible antes del estudio es adecuada para apoyar la propuesta de investigación.

El estudio clínico tiene bases científicas razonables y se ha descrito detallada y claramente en un protocolo.

El cuidado médico de los sujetos del estudio es llevado a cabo por médicos calificados.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Descripción de Variables en estudio

VARIABLE	INDICADOR	UNIDADES, CATEGORIAS O VALOR	TIPO/ESCALA
EDAD DE INICIO DE TRATAMIENTO	ANOS- MESES REGISTRADOS EN EL EXPEDIENTE CLINICO	LACTANTE 1-24 MESES	CUANTITATIVA DISCRETA
SEXO	GENERO	MASCULINO FEMENINO	CATEGORICA NOMINAL DICOTOMICA
ANTECEDENTES PERINATALES	PREMATURIDAD BAJO PESO AL NACER (<1500gr) PRODUCTO DE EMBARAZO MULTIPLE	SI NO	CATEGORICA NOMINAL DICOTOMICA
DOSIS DE PROPRANOLOL	CANTIDAD DE MEDICAMENTO AJUSTADA PARA LOGRAR LOS CAMBIOS INICIALES DE MEJORIA DEL HEMANGIOMA	1-2.5 mg/kg/dia 2.6-3 mg/kg/dia >3 mg/kg/dia	CUANTITATIVA CONTINUA POLITOMICA
TIEMPO DE DURACION DEL TRATAMIENTO	MESES QUE RECIBIO PROPRANOLOL HASTA LA ESTABILIZACIÓN O INVOLUCIÓN DEL HEMANGIOMA	CANTIDAD DE MESES	CUANTITATIVA DISCRETA
EVOLUCION DEL HEMANGIOMA	RESOLUCION COMPLETA O PARCIAL DEL HEMANGIOMA	FAVORABLE NO FAVORABLE	CUALITATIVA DICOTOMICA
COMPLICACIONES	LESIÓN O AFECTACIÓN COMO CONSECUENCIA DEL HEMANGIOMA	ESTETICAS FUNCIONALES: (limitación funcional en una extremidad, afectación visual o auditiva) ULCERACION GRAVES: (Compromiso de Sistema Nervioso Central, Cardiovascular o Respiratorio)	CUALITATIVA CATEGÓRICA POLITÓMICA
LOCALIZACION DEL HEMANGIOMA	DISTRIBUCION DEL HEMANGIOMA SEGÚN LA SUPERFICIE CORPORAL	CABEZA TRONCO EXTREMIDADES	CUALITATIVA CATEGÓRICA POLITÓMICA
EFFECTOS SECUNDARIOS	EFFECTO INDESEADO TRAS LA ADMINISTRACION DEL PROPRANOLOL A DOSIS TERAPEUTICAS	EVIDENCIA DE: ELEVACIÓN DE ENZIMAS HEPÁTICAS, HIPOGLICEMIA, HIPOTENSION, BRADICARDIA, ESTREÑIMIENTO, DIARREA, ALTERACIONES DEL SUEÑO	CUALITATIVA CATEGÓRICA POLITOMICA

Método y recogida de datos: El método de muestreo fue no aleatorio.

Se determinó la efectividad del uso de propranolol oral en el tratamiento del Hemangioma Infantil, mediante la primera evaluación medica con escala HAS, registros iconográficos y además se tomo en cuenta la percepción del cuidador del paciente (madre), considerando la disminución del tamaño y color del hemangioma; la disminución de la ulceración en los casos que se presentaron ulcerados desde el inicio del tratamiento y alcanzando la estabilización del hemangioma, reflejado en el cese de la proliferación o crecimiento del mismo.

Se determinó la seguridad del uso de propranolol oral en el tratamiento del Hemangioma Infantil mediante la evaluación inicial de referencia que consistió en medición de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, obteniéndose una cifra basal (antes de iniciar el tratamiento), una medición durante la primera administración de propranolol y controles en cada cita subsecuente; con la cual se estable la presencia de bradicardia e hipotensión en los casos que registren valores de frecuencia cardíaca y presión arterial \leq P5 para la edad, se consideran rangos normales para la edad los correspondientes al P50 (tomando como referencia las tablas de percentiles de frecuencia cardíaca, y presión arterial para niños según la edad.) (Tabla 1).

Durante cada visita se preguntó de forma intencionada sobre la aparición de efectos secundarios como diarrea, estreñimiento o alteración del sueño; también se revisó pruebas de laboratorio como hemograma completo, glucosa, pruebas de función hepática y se vigiló la aparición de efectos secundarios al uso de propranolol.

Tabla 1. Percentiles de signos vitales según edad – Parámetros de laboratorio normales

Niños/Niñas	2 -6 meses	6 meses – 1 año
Frecuencia cardíaca (lpm)	P50: 135 P5: 108	P50: 128 P5: 100
Presión arterial (sistólica) (mmHg)		P50: 72/37 P5: <70
Glucosa		<60mg/dl
TGO (U/L)	5-33	9-25
TGP (U/L)	0	0-104

Tomado de: Kleinman K, McDaniel L, Molloy M. Manual Harriet Lane de Pediatría Manual para residentes de pediatría. Edición

22. Estados Unidos. Elsevier: 2021. 1133p.

Recolección y análisis de datos:

Para el análisis de datos, se diseñó una hoja de recolección y creación de base de datos en Microsoft Excel 7.0. Los datos fueron obtenidos a través del sistema SERVINTE con el código CIE-10 D18 para Hemangioma Infantil, previa aprobación del Hospital. Las variables cuantitativas se calcularon y presentaron como promedios y desviación estándar. Las variables cualitativas se calcularon como frecuencia y porcentajes. Para la comparación de las variables cuantitativas, se utilizó la prueba de T student para determinar la existencia de una diferencia significativa entre ellas.

Resultados:

Se revisaron un total de 1129 historias clínicas; de las cuales 665 se encontraban incompletas, 121 pacientes tuvieron otros diagnósticos diferentes a Hemangioma Infantil, 206 no acudieron a los controles subsecuentes y 77 recibieron timolol tópico, la muestra de estudio consistió en 60 pacientes.

De los 60 pacientes incluidos, 18 (30%) fueron de sexo masculino y 42 (70%) de sexo femenino, con una edad promedio de inicio de tratamiento de 5.26 meses. Entre los antecedentes personales, 6 (10%) de los pacientes fueron prematuros. (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados: Características demográficas

CARACTERÍSTICAS	N=60(%)
EDAD	5.26 ±2.37
SEXO	
Masculino	18 (30)
Femenino	42 (70)
ANTECEDENTES	
Prematurez	6(10)

La localización de los hemangiomas tuvo la siguiente distribución en orden descendente: cabeza 27 (45%) siendo las ubicaciones más frecuentes en pielcabeluda y nariz, seguidos de región parotídea y mentón; tronco 12 (20%) ubicados con mayor frecuencia en tórax anterior (región mamaria), y extremidades 8 (13.33%) localizados mayoritariamente en antebrazo, en genitales 3 (5%), con predominio en labios mayores. Se encontraron 8 (13.33%) pacientes con hemangiomas múltiples y 2 (3.33%) con hemangiomas segmentarios, uno en segmento S3 y uno en segmento S4. Haggstrom y colaboradores (5), han propuesto que por cada 10cm² de hemangioma infantil, el riesgo de complicaciones aumenta; sin embargo en el seguimiento de los pacientes, no se encontraron asociación con alteraciones en estructuras subyacentes. (Tabla 3). (Grafico 13-16)

Tabla 3. Resultados: Localización de los Hemangiomas

LOCALIZACIÓN	NÚMERO (%)
Cabeza:	27 (45%)
Piel cabelludaFrente	5
Párpado superiorPárpado inferior	2
Nariz	3
Mejillas Labios Mentón	1
Región parotídea	5
	2
	1
	4
	4
Tronco:	12 (20%)
Tórax anterior / región mamariaTórax posterior / espalda Región lumbar	6
	3
Glúteos	1
	2
Extremidades:	8 (13.33%)

Antebrazo	4
Brazo	1
Mano	1
Pierna	1
Pie	1
Genitales:	3 (5%)
Labios mayores	2
Introito vaginal	1
Hemangiomas Múltiples	8 (13.33%)
Hemangiomas Segmentarios:	2 (3.33%)
Segmento S3	1
Segmento S4	1

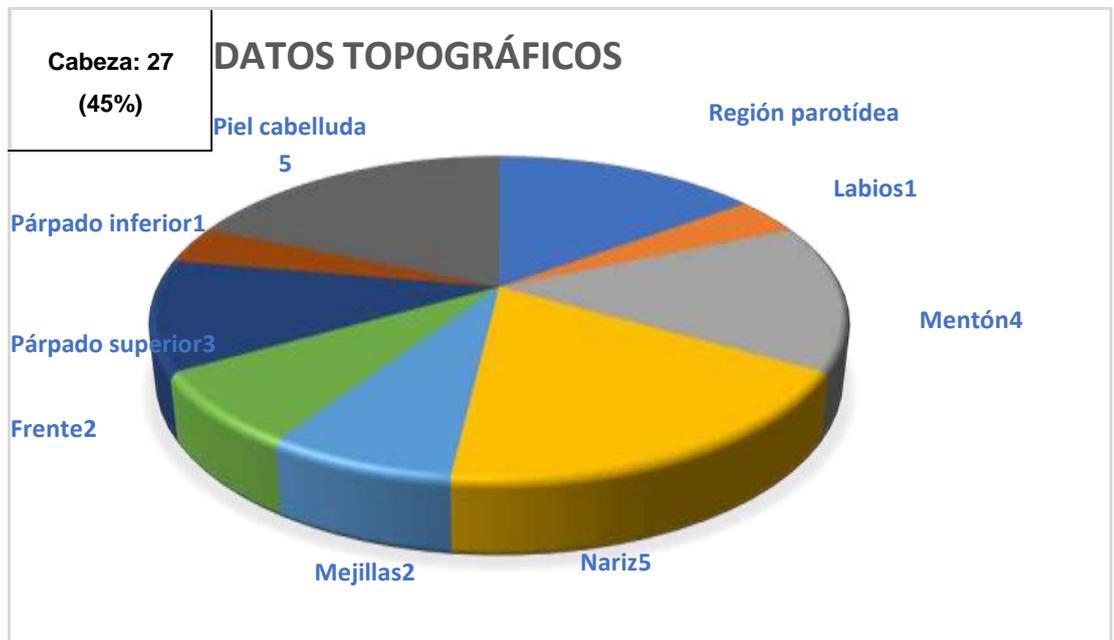


Gráfico 13. Resultados: Datos Topográficos (cabeza)

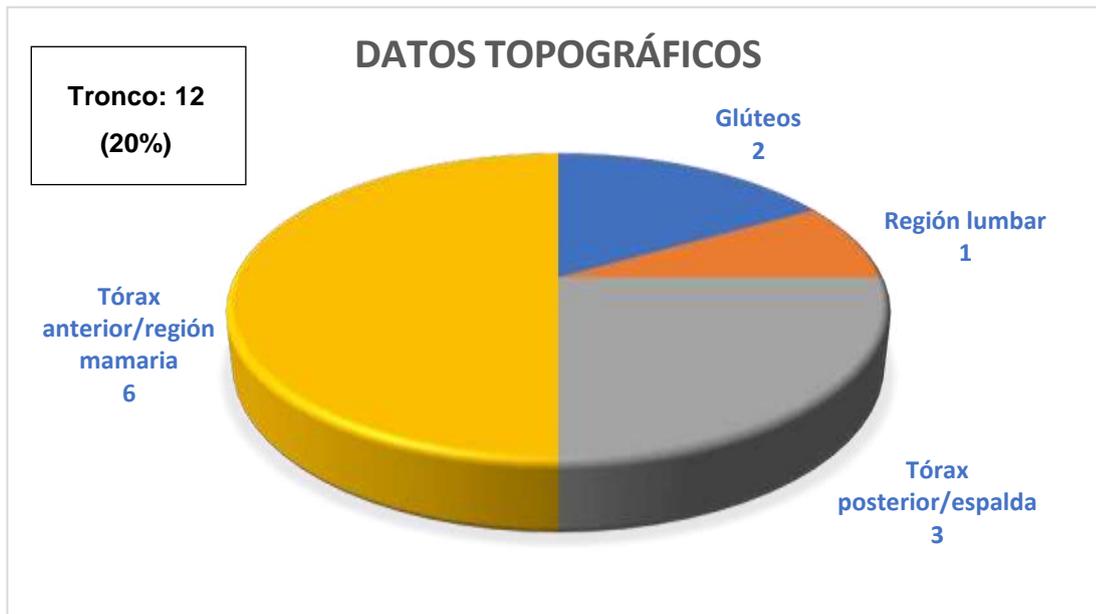


Gráfico 14. Resultados: Datos Topográficos (tronco)

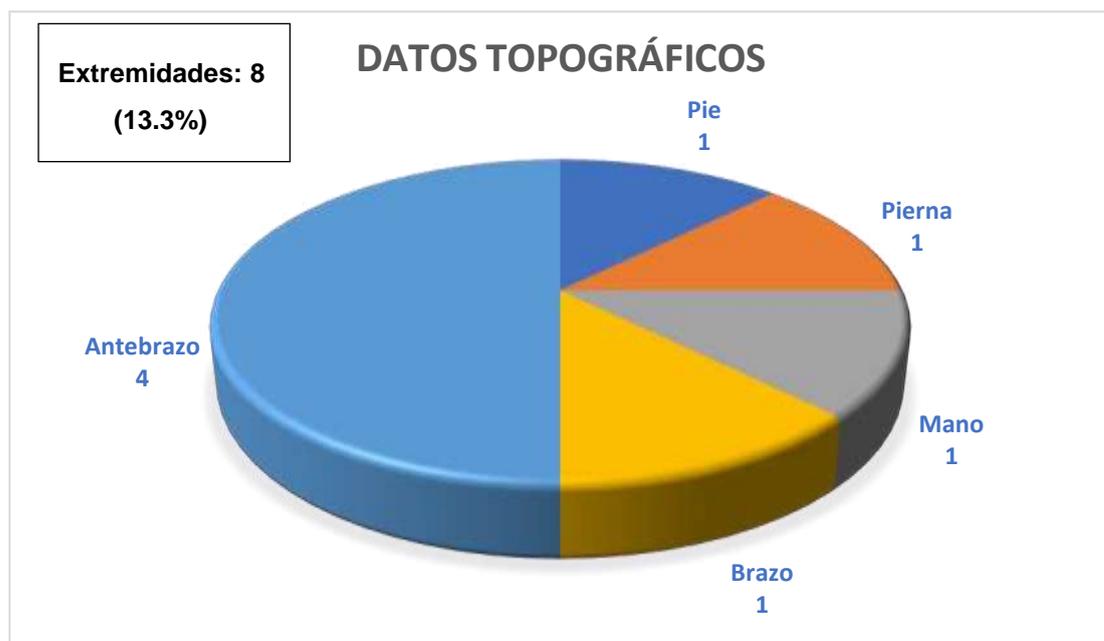


Gráfico 15. Resultados: Datos Topográficos (extremidades)



Gráfico 16. Resultados: Datos Topográficos (genitales)

Las dosis de propranolol varían entre el inicio y el final del tratamiento, de acuerdo a la respuesta clínica. La dosis promedio de inicio fue de 1.05 mg/kg/día y la final fue de 2.56 mg/kg/día. (Tabla 4).

El intervalo de dosis administrada fue cada 12 horas. La duración del tratamiento hasta obtener estabilización del hemangioma, manifestado por disminución del tamaño y aclaramiento del mismo fue del 86.66%, 52 pacientes en menos de 4 semanas, y 13.33%, 8 pacientes en 5–8 semanas. La evolución favorable del hemangioma infantil con resolución completa de la lesión se evidenció en 36 pacientes (60%) con resolución parcial de la lesión en 24 (40%) pacientes; (definiéndose como resolución completa a la mejoría de la lesión con existencia de un grado mínimo de telangiectasia y eritema, y resolución parcial a la mejoría de la lesión con la presencia de engrosamiento cutáneo y tejido fibroadiposo residual); con un tiempo promedio de duración del tratamiento de 6.48 meses.

Tabla 4. Resultados: Dosis de Propranolol

Propranolol	Inicial	Final
Dosis	1.05 ± 0.26	2.56 ± 0.4
1 – 2.5 mg/kg/día	60 (100)	36 (60)
2.6- 3 mg/kg/día	0 (0)	24 (40)
>3 mg/kg/día	0 (0)	0 (0)

Las evaluaciones del grado de mejoría del hemangioma infantil realizadas mediante la evaluación del médico basadas en escalas de actividad del hemangioma, que se describen más adelante, los registros iconográficos y la percepción del cuidador del paciente (madre); demuestran aclaramiento de la lesión; de color rojo intenso al inicio del tratamiento a color rojo con aclaramiento central, en 30 pacientes (50%); de color rojo intenso a color rojo casi imperceptible en 29 pacientes (48.3%) y de color rojo intenso a rojo apagado en 1 paciente (1.66%).

Los cambios en la consistencia de los hemangiomas determinan que en 28 pacientes (46.66%), los hemangiomas presentaron un aplanamiento durante su evolución, 18 pacientes (30%) mostraron aplanamiento asociado a ablandamiento de la lesión, y en 14 pacientes (23.33%), se observó ablandamiento del HI, en ningún caso se registró una evolución sin cambios en la consistencia del HI. (Tabla 5) (Anexos, registros iconográficos)

Tabla 5. Escala de evaluación de la mejoría del Hemangioma

PUNTUACIÓN	COLOR	CONSISTENCIA
1	Rojo casi imperceptible	Blando
2	Rojo con aclaramiento central	Aplanado
3	Rojo apagado	Aplanado + Blando
4	Rojo intenso	Sin cambios

Tomado de: Muñoz Garza F. Eficacia y seguridad de la administración tópica de Timolol Maleato 0.5%. [Gráfico]. [Barcelona] 2018

En todos los casos se observó disminución del tamaño de la lesión, la misma que se determinó mediante la medición del HI durante el tratamiento con

propranolol, la diferencia pre y postratamiento fue estadísticamente significativa ($p= 0.0003$). (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados: Tamaño del hemangioma al inicio y al final del tratamiento

PACIENTE	TAMAÑO INICIAL HI (CM)	TAMAÑO FINAL HI (CM)
1	3.9 X 3	2 X 1
2	4 X 4	2.5 X 3
3	1.5	0.6
4	1	0.4
5	3.5 X 2.5	2.5 X 1
6	4.5	2.5
7	5	3
8	1.2	0.5
9	4 x 5	2.5 x 2
10	2 x 1.5	1 x1
11	Hemangiomas múltiples, de diferentes tamaños	
12	1.5 x 2.5	0.5 x 1
13	3	1
14	1	0.4
15	2 x 1.5	1.3 x 1
16	4 x 4.5	2 x 2.2
17	3 x 4	2 x 2
18	1.3 x 1	0.5 x 0.5
19	5 x 7	4 x 5
20	6 x 5	4.5 x 3.4
21	5.6 x 5	4 x 3.4
22	3.5 x 4	2 x 3
23	1.02	0.7
24	4 x 3.5	2.5 x 2
25	8.3 x 7.5	5 x 4.3
26	4 x 3.5	2.3 x 2
27	3.8 x 3.5	2.3 x 2
28	Hemangiomas múltiples, de diferentes tamaños	
29	1.3 x 1	0.8 x 0.5
30	2	1.2

31	3.2 x 3	2.1 x 2.5
32	11 x 15	7.5 x 8
33	5	2
34	Hemangiomas múltiples, de diferentes tamaños	
35	2.6 x 2	2 x 1.5
36	1.6	0.5
37	2	1
38	6	3
39	7	3.5
40	8 x 6	7.5 x 5.5
41	Hemangiomas múltiples, de diferentes tamaños	
42	1	0.5
43	1.5	0.5
44	3.2 x 4.6	3 x 2.5
45	4 x 3.5	2.8 x 2.5
46	Hemangiomas múltiples, de diferentes tamaños	
47	2.5 x 2.5	1.5 x 2
48	2.9 x 2.5	1.4 x 2
49	6	4
50	5	2.6
51	2.5	1.5
52	7 x 7	5.5 x 3.1
53	1 x 7.2	0.5 x 4
54	2 x 1.5	1 x 1
55	Hemangiomas múltiples, de diferentes tamaños	
56	3 x 3.5	2.2 x 2.5
57	1.5	1.2
58	Hemangiomas múltiples, de diferentes tamaños	
59	Hemangiomas múltiples, de diferentes tamaños	
60	4.2	2.2

En la Tabla 7 se encuentran resumidas las complicaciones secundarias a la evolución propia del hemangioma. Un 31.7% que corresponde a 19 pacientes presentaron alguna complicación, la más común fue la ulceración, presente

en 13 pacientes, (21.7%), seguidos de complicaciones estéticas en 4 pacientes que corresponde al 6.7%, y las funcionales en 2 pacientes (3.3%) de los pacientes, entre las que se destacan afectación visual y deformidad de los dedos de la mano y dificultad para la deambulaci3n.

Tabla 7. Resultados: Complicaciones de los hemangiomas

N=60 (%)	
Complicaciones Estéticas	19 (31.7)
Funcionales	4 (6.7)
Ulceraci3n	2 (3.3)
	13 (21.7)

Los efectos secundarios relacionados con el uso de propranolol, referidos por el cuidador del paciente (madre), se presentaron en el 33.32% de los pacientes y consistieron en manifestaciones transitorias y leves, entre las m3s frecuentes diarrea, descrita en 6 pacientes (10%), estreñimiento con igual n3mero de presentaci3n (10%) de los pacientes, seguidos de sibilancias presente en el 5% de pacientes con antecedentes, principalmente aquellos que tenían antecedentes de obstrucci3n bronquial ocasional; se describe tambi3n frialdad de manos en un 3.33% de pacientes, y sobresaltos al dormir 3.33%; somnolencia reportada en 1 paciente (1.66%). (Gráfico 17).

Se observ3 recaci3a en 1 paciente (1.66%) paciente tras la suspensi3n del propranolol (por mal apego al tratamiento); y se determin3 por la recoloraci3n roja intenso y aumento de tamañ3 de la lesi3n, por encontrarse a3n en fase proliferativa; requiriendo reinicio de tratamiento.

Los registros de frecuencia cardíaca y presi3n arterial basales, al inicio del tratamiento y durante el seguimiento fueron documentadas dentro del P50 para la edad; en ning3n caso se report3 hipoglucemia; y 1 paciente present3 elevaci3n de enzimas hepáticas, la cual se corrobor3 que estuvo presente desde antes de iniciar el tratamiento con propranolol.



Gráfico 17. Resultados: Efectos Secundarios

Para evaluar la actividad y severidad del hemangioma, se utilizaron dos instrumentos validados y fiables: HAS y HSS. La primera se basa principalmente en el color del HI, que cambia de rojo brillante (intenso) en la fase proliferativa, a rojo púrpura (apagado) o gris (aclaramiento central) en la fase de involución; y también evalúa la ulceración en los casos que se presenten, es más útil para evaluar los cambios que se registran una vez iniciado el tratamiento; la segunda mide la gravedad general de un HI utilizando datos como ubicación, tamaño, complicaciones, riesgo asociado de anomalías estructurales, dolor y riesgo de desfiguración, y se pueden realizar prospectivamente (en pacientes) y retrospectivamente (en fotografías).

El 78.3%, correspondiente a 47 pacientes (que no presentaron ulceración) fueron evaluados con una HAS inicial de 11 puntos, y final de 3 puntos y el 21.6%, 13 pacientes que presentaron ulceración, con una HAS inicial de 12 puntos, y final 3.5 puntos, lo que evidencia significativamente los cambios de la lesión una vez iniciado el tratamiento. El 46.66% de pacientes recibieron una puntuación <10 puntos en la HSS, y 53.33% de pacientes >10 puntos de severidad.

DISCUSIÓN

Este estudio consistió en una muestra de 60 pacientes y se encontró que los HI afectan con mayor frecuencia al sexo femenino, y a pacientes con antecedentes de prematuridad, lo que coincide con otros estudios realizados a nivel internacional.

La edad promedio de inicio del tratamiento fue 5.2 meses (fase proliferativa lenta); 6 (10%) de los pacientes estudiados iniciaron el tratamiento entre los 2 – 4 meses de edad, período en el cual el HI muestra un crecimiento rápido, alcanzando hasta el 80% de su tamaño final.

La localización anatómica predominante fue en la cabeza 45%, encontrándose con mayor frecuencia en la piel cabelluda y nariz.

La complicación más frecuente, propia de la evolución del hemangioma fue la ulceración, coincidiendo con la publicación de Tiemann (11), quien realizó un estudio prospectivo de 1058 niños con HI, demostrando que la complicación más frecuente fue la ulceración, siendo más común en los hemangiomas de tipo mixto que en los hemangiomas de tipo focal y es comúnmente asociado a hemangiomas del labio inferior y región perianal. Casi el 95% de las ulceraciones ocurrieron durante la fase de proliferación, y se localizaron en áreas propensas a la fricción mecánica, como la región perianal, siendo además, áreas susceptibles de sangrado, dolor e infecciones locales.

En nuestro estudio también se reportaron 4 pacientes con complicaciones estéticas y 2 pacientes con complicaciones funcionales, entre las que se destacan afectación visual, deformidad de los dedos de la mano y dificultad para la deambulaci3n.

La dosis promedio de inicio fue de 1.05 – 2.56 mg/kg/día, con ajuste de dosis durante el tratamiento, entre 2.6 – 3 mg/kg/día; en la totalidad de los pacientes el uso de propranolol aceleró el inicio de la involuci3n del hemangioma y la disminuci3n del color, brillo y crecimiento. Similar al estudio publicado por Krämer H., D., Muñoz M, et al. (8) en el que analizaron las características clínicas de 30 pacientes con hemangiomas infantiles que requerían tratamiento sistémico con propranolol usando dosis de 2 mg/kg/día en dos tomas diarias, en estos pacientes el tratamiento se inició en promedio a los 119 días de vida y duro en promedio 7 meses, en todos los casos se observó

la involución del hemangioma y no se presentaron efectos adversos importantes en la mayoría de los pacientes.

La evolución de nuestros pacientes fue favorable, demostrando resolución completa de la lesión en el 60% de los pacientes y con un tiempo promedio de duración del tratamiento de 6 meses; resultados similares, reporta Léauté- Labrèze y colaboradores (7); quienes seleccionaron 460 niños de los cuales el 88% recibieron propranolol y mostraron una mejoría en la semana 5, frente al 5 % de los pacientes que recibieron placebo, y la resolución completa de la lesión a los 4 meses de tratamiento.

Los efectos adversos conocidos, asociados con el Propanolol como hipoglucemia, hipotensión, bradicardia y broncoespasmo fueron infrecuentes en nuestro estudio, los que se presentaron en nuestros pacientes fueron diarrea y estreñimiento, referidos como transitorios (menos de 2 días) por el cuidador (madre) del niño.

CONCLUSIONES

Con el paso del tiempo y con base en la evidencia descrita en los estudios publicados a nivel mundial, los β - bloqueantes, en especial el Propranolol, se consideran como el tratamiento de primera línea de los HI complicados.

El propranolol, tiene un efecto positivo en la reducción del color y tamaño de los hemangiomas infantiles y puede jugar un papel muy importante en el tratamiento seguro de este tipo de lesiones. La administración de 2 mg/kg/día es la dosis utilizada más efectiva y con mínimos efectos adversos. Aunque la evidencia en la literatura se limita a casos clínicos, series de casos y estudios observacionales existe consenso en la utilidad del propranolol por lo que su utilización en la atención secundaria puede considerarse como primera línea de tratamiento debido a su alta eficacia y seguridad.

Se han descrito efectos secundarios transitorios o aislados, y se registran series de publicaciones que confirman la ausencia de efectos secundarios graves, por esto, se considera que el Propranolol es un medicamento seguro en el manejo de HI complicados y que a su vez se ha comprobado la mejoría de las lesiones desde las primeras 24 horas de inicio del tratamiento.

Con este estudio, se demuestra la eficacia del Propranolol en el manejo del Hemangioma Infantil, por medio de los cambios observados en la evolución natural de la lesión; evidenciado por la valoración médica con escala HAS, registros iconográficos y la percepción del cuidador del paciente, demostrando resultados favorables relacionados con la disminución del tamaño y color del hemangioma, disminución de la ulceración, y alcanzando la estabilización del hemangioma, reflejado en la detención de la proliferación y crecimiento del mismo.

Los HI que se complican en el transcurso de su evolución natural, y que inicialmente son valorados por un Pediatra, pueden evolucionar de manera favorable si son remitidos y manejados a tiempo por un especialista; por ello es importante conocer el tipo de hemangioma Infantil que requiere derivación y así minimizar las complicaciones.

Para cumplir con este objetivo se considera oportuna la socialización del cuestionario Infantil Hemangioma Referral Score (IHRoS) para ayudar al Pediatra a definir el momento indicado de referir al paciente.

Limitaciones del estudio:

Muchos pacientes fueron excluidos de este estudio, a pesar de tener diagnóstico de Hemangioma Infantil, debido a que los datos registrados en las historias clínicas estuvieron incompletos.

En este trabajo no se evaluó efectos del propranolol a largo plazo, para lo cual se necesitará estudios diseñados con mayor tiempo de seguimiento.

ANEXOS

Características clínicas	Puntos	Registrar valor único
Tamaño (medido en la dimensión más larga) Cara, Oídos		
≤ 1cm	1	
> 1 y ≤ 5 cm	2	
>5 y ≤10 cm	3	
>10 y ≤20 cm	4	
>20 cm	5	
Tamaño (medido en la dimensión más larga) NO Cara / Incluye Cuero cabelludo y cuello		
≤ 5 cm	1	
>5 y ≤15 cm	2	
>15 cm	3	
Localización		
Membranas mucosas (oral, excluye labios)	1	
Extremidades o tronco, no periné	1	
Pecho	2	
Perineal, perianal, genital	3	
Lumbosacra	2	
Cuero cabelludo/cuello	2	
Cara región periférica	3	
Cara región central, excluye punta nasal, labios o región periocular	5	
Punta nasal, mentón, labios, región periocular, oídos	6	
Riesgo de anomalías estructurales asociadas		
Ninguno	0	
Hemangioma facial y >5cm en su mayor dimensión	6	
Hemangioma es >2.5cm y en la línea media de la columna lumbosacra	5	
Hemangioma segmentario involucra región perianal, perineal o genital	5	
Complicaciones (Presentes al momento del examen)		
Ninguna	0	
Infección	1	
Ulceración	2	
Dificultad para la alimentación	2	
Tortícolis	2	
Trastorno del cartílago	3	
Compromiso de la vía aérea	3	
Compromiso visual	3	
Hipotiroidismo	2	
Anemia	2	
Falla cardíaca congestiva	2	
Sangrado	2	
Disfunción hepática	2	

Dolor	
Ninguno	0
Intermitente / no requiere medicación	1
Moderado / requiere medicación	2
Severo / requiere medicación	3
Severo / requiere hospitalización para control del dolor	4
Riesgo de desfiguración : Cara y Oídos	
Ninguno	0
Mínimos cambios en la textura de la piel o presencia de telangiectasias	2
Tejido fibroadiposo redundante o cicatriz sin distorción en puntos anatómicos de referencia	3
Deformidad permanente en sitios anatómicos de referencia	4
Riesgo de desfiguración : NO Cara / Incluye cuero cabelludo y cuello	
Ninguno o Mínimos cambios en la textura de la piel o presencia de telangiectasias	0
Tejido fibroadiposo redundante o cicatriz sin distorción en puntos anatómicos de referencia	1
Deformidad permanente en sitios anatómicos de referencia	2
SCORE DE SEVERIDAD TOTAL	

Anexo 1. Hemangioma Severity Scale (HSS)

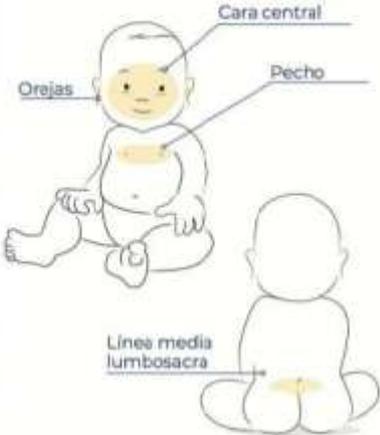
Tomado de: Sherief R. et al. Scoring the therapeutic effects of oral propranolol for infantile hemangioma; A prospective study comparing the Hemangioma Activity Score (HAS) with the Hemangioma Severity Scale (HSS). [Gráfico]. [Irán] 2015

	Puntuación
Hinchazón tensa	6
Puntuación de hinchazón	4
	Sin hinchazón tensa o <50% de reducción en el seguimiento
>50% de reducción en el seguimiento	2
No hinchazón en el seguimiento	0
Color	5
Rojo brillante	4
Bordes rojo brillante	3
Rojo mate o rojo púrpura	2
Azulado	1
Gris	0
Piel coloreada después de la actividad	0
Ulceración	0.5
≤ 1cm ²	1
1-2.5cm ²	2
>2.5cm ²	2

Anexo 2. Hemangioma Activity Score (HAS)

Tomado de: Sherief R. et al. Scoring the therapeutic effects of oral propranolol for infantile hemangioma; A prospective study comparing the Hemangioma Activity Score (HAS) with the Hemangioma Severity Scale (HSS).[Gráfico]. [Irán] 2015



Complicaciones o riesgo potencial de complicaciones (Ulceración, Compromiso visual, Dificultades de alimentación, Estridor)	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No	
Cara central y/o orejas	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No	
Pecho (en mujeres)	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No	
Línea media lumbosacra	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No	
Tamaño ≥ 4 cms (focal o segmentario)	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No	
Número de hemanglomas ≥ 5	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No	

SI AL MENOS UNA DE LAS SITUACIONES ANTERIORES ESTÁ MARCADA "SÍ", EL PACIENTE DEBERÁ SER DERIVADO.

SI MARCA "NO" A TODAS LAS PREGUNTAS, COMPLETE LA TABLA EN LA SIGUIENTE PÁGINA.

Nota: En caso de un HI múltiple, la puntuación debe realizarse para cada HI.

LA PUNTUACIÓN TOTAL ES LA SUMA DE LAS PUNTUACIONES DE CADA SIGUIENTE PARÁMETRO:

Parámetros	Items			Puntuación <small>Por favor considere sólo la puntuación más alta de cada parámetro</small>
Localización del Hemangioma	Otras zonas faciales que las mencionadas anteriormente	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Si Sí: 3 puntos (Si No: 0 punto)	<input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 0
	Cuello, Zona del pañal, Cuero cabelludo	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Si Sí: 2 puntos (Si No: 0 punto)	
Tamaño del hemangioma más grande	$> 0 = 1$ cm en otra zona facial que las mencionadas anteriormente	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Si Sí: 3 puntos (Si No: 0 punto)	<input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 0
	2-4 cm en otra zona del cuerpo que las mencionadas anteriormente	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Si Sí: 2 puntos (Si No: 0 punto)	
Edad actual del niño y crecimiento del Hemangioma	El niño tiene \leq de 2 meses	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Si Sí: 3 puntos (Si No: 0 punto)	<input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 0
	El niño tiene \geq de 2 y \leq de 4 meses con un crecimiento evidente durante las 2 últimas semanas	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Si Sí: 2 puntos (Si No: 0 punto)	
TOTAL				

PUNTUACIÓN ≥ 4 : EL PACIENTE DEBERÁ SER DERIVADO A UN ESPECIALISTA.

PUNTUACIÓN < 4 : EL PACIENTE NO DEBERÁ SER DERIVADO, DEBERÁ SER SEGUIDO, LA PUNTUACIÓN SE DARÁ EN CADA VISITA.

Anexo 3. IHRoS: Infante Hemangioma Referral Score.

Tomado de: Léauté-Labrèze C, et al. The Infantile Hemangioma Referral Score: A validated tool for physicians.[Gráfico].
[Francia]. 2019

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EDAD DE INICIO DEL TRATAMIENTO

SEXO

PREMATURIDAD

ANTECEDENTES PERINATALES

BAJO PESO AL NACER (<1500gramos) PRODUCTO

DE EMBARAZO MÚLTIPLE

DOSIS DE PROPRANOLOL

mg/kg/día

TIEMPO

DE

DURACIÓN

DEL TRATAMIENTO

Resolución completa / Resolución parcial

EVOLUCIÓN DEL HEMANGIOMA

Cambios en la coloración

Disminución del tamaño

Cambios en la consistencia

LOCALIZACIÓN DEL HEMANGIOMA

Cabeza, Tronco, Extremidades, Genitales

COMPLICACIONES

PROPIAS

Estéticas, Funcionales, Ulceración, Graves

DEL HEMANGIOMA

EFFECTOS SECUNDARIOS

Hipotensión, bradicardia, estreñimiento,

diarrea, alteración del sueño, sibilancias, otras

CONTROLES DE LABORATORIO

TGO – TGP -Glucosa

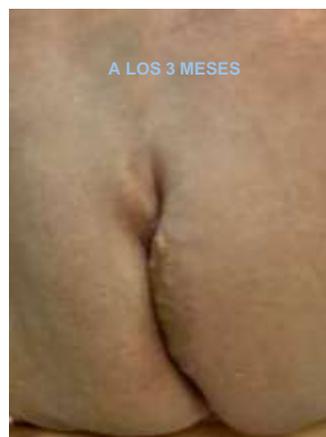
INDICACIÓN TERAPÉUTICA

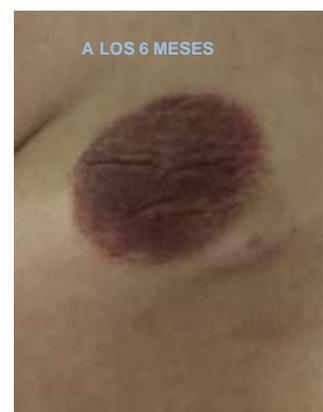
Profundo, mixto, segmentario, múltiples,

ulcerado, localización, otros

PUNTUACIÓN ESCALA HSS Y HAS

REGISTROS ICONOGRÁFICOS









BIBLIOGRAFÍA

1. Grees S. Abad, Barabini L, Cervini A, Dominguez M, Farrero C, GarcíaZubi- Laga P., Giachetti A. Consenso sobre Hemangiomas Infantiles. Revista pediátrica Elizalde. 2017;8(1):47-60
2. Da Cruz Ferreira R, Romeu Locatelli Wolff F , Mörschbäche R. Propranolol oral: novo tratamento para hemangioma facial em bebês: relato de caso. Arq Bras Oftalmol. 2011;74(3):207-208
3. Darrow D, Greene A, Mancini A.J, Nopper A.J. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma: Executive Summary. Pediatrics.2015;136(4): 786-791
4. Ling Zhang, Hai-Wei Wu, Weien Yuan, Jia-Wei Zheng. Propranolol therapy for infantile hemangioma: our experience. Drug Des Devel Ther. 2017;11(3):1401–1408
5. Muñoz Garza F. Eficacia y seguridad de la administración tópica de Timolol Maleato 0.5% solución en el tratamiento del Hemangioma Infantil en Etapa Proliferativa Temprana. Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado. [Tesis doctoral en Internet]: Universidad Autónoma de Barcelona; 2018. Recuperado a partir de: <https://hdl.handle.net/10803/666937>
6. Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. Arch Dis Child. 2011;96(9):890–893
7. C.Léauté-Labrèze P, Hoeger J, Mazereeuw-Hautier L, Guibaud E Baselga, G Posiunas R.J, Phillips H. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. N Engl J Med. 2015;62(2): 518–519
8. Krämer D , Muñoz P, Alfaro P, Aranibar L, Cárdenas L, Morovic C, VidalC, Whittle C. Propranolol en el tratamiento de los Hemangiomas de la infancia. Rev Chil Pediatr. 2010;81(6):523-530
9. Vega Torres K.J. Evaluación Clínica y Radiológica de los pacientes con Hemangiomas Infantiles Involucionados manejados con Propranolol. [Tesis doctoral en Internet]: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2015. Recuperado a partir de: <https://1library.co/document/qm56dkwz-universidad-nacional>

- aut%C3%B3noma-nicaragua-facultad-ciencias-especialista pediatria.html
10. Forbes Smith Ch, Fallon Friedlander S, Guma M, Kavanaugh A. Hemangiomas Infantiles: una revisión actualizada sobre factores de riesgo, patogenia y tratamiento. Manuscrito del autor disponible en PMC. 2018 Julio 03
 11. Tiemann L, Hein S. Infantile hemangioma: A review of current pharmacotherapy treatment and practice pearls. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020; 25(7):586-599
 12. Giachetta A, Sojoa M, García-Mónaco R. Infantile hemangioma: pathogenesis and mechanisms of action of propranolol. *Arch Argent Pediatr.* 2013;15(12):1185–1190
 13. Rotter A, Najjar Prado de Oliveira Z. Infantile hemangioma: pathogenesis and mechanisms of action of propranolol. John Wiley & Sons Ltd. 2017;20(2):1185-1190
 14. San Pablo A, Calderón Castrat X. Anomalías Vasculares. *PediatrIntegral.* 2016; 20(3): 159–168
 15. Greenberger S, Bischoff J. Infantile hemangioma mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;10(1): 1-10
 16. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, Easo Arbolavec, Febrer Bosch M, Carrasco Sanze A, De Lucas Lagunaf R, Del Pozo Losadag F, Hernández Martín H, Jiménez Montanesi L, López Gutiérrez J.C, Martín-Santiago A, Redondo Bellón P, Ruíz-Canela Cáceres J, Torrelo Fernández A, Vera Casaño A. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr (Barc).* 2016;85(5):256-265
 17. De la Cruz Y, Fornaguera H. Hemangioma infantil. *Revista Cubana de Angiología Cirugía Vascular.* 2015;16 (1):76-91
 18. Chang L, Haggstrom A, Drolet B, Baselga E, Sarah L. Chamlin, A. Horii, Anne W. Lucky, Anthony J. Mancini. Características del crecimiento de los hemangiomas infantiles: implicaciones respecto al tratamiento. *Pediatrics (Ed esp).* 2008;66(2):77-85
 19. Krowchuk D, Frieden I, Mancini A, Darrow D, Blei F, Greene A, Annam A. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143(1):1-27
 20. Lobos H. Hemangiomas de la infancia, manejo actual. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2011; 22(6):825-833
 21. Rotter A, Samorano L, Rivitti-Machado MC, Najjar Z, Oliveira P, Gontijo Rotter B. PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. *An*

Bras Dermatol. 2018;93(3):405-411

22. Maseda Pedrero, L. Turrión Merino, M. Feito Rodríguez. Hemangioma segmentario superficial. *Pediatr Integral*. 2015;20(6): 437-438
23. De la Cuesta M. Estudios de imagen en el diagnóstico de los hemangiomas y malformaciones vasculares. *An. Sist. Sanit. Navar*.2004; 27(1):71-80
24. Alfageme Roldána I, Salgüero Fernández F, Zamanta Muñoz Garzab, Roustán Gullón Jiménez. Hemangiomas infantiles. *Actas Dermosifiliogr*.2016;107(4):284-293
25. Tobón A, Aluma M.S, Jiménez G. Hemangiomas Infantiles. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2008; 16(4):277-287.
26. Fatemeh Livani, Pouran Layegh, Behzad Alizadeh, Mohammad AbbasiTashnizi, Maryam Amin Moghaddam, Ali Taherian. Propranolol for infantile hemangioma: An evaluation of its efficacy and safety in Iranian infants. *Iranian Journal of Neonatology*.2016;7(3):17-20
27. Sherief R. Janmohamed, Marleen van Oosterhout, Peter C. J. de Laat, Joost van Rosmalen, Gerard C. Madern, Arnold P. Oranje. Scoring the therapeutic effects of oral propranolol for infantile hemangioma: A prospective study comparing the Hemangioma Activity Score (HAS) with the Hemangioma Severity Scale (HSS). *J Acad Dermatol*. 2015; 73(2): 258–263
28. Léauté-Labrèze C, Baselga Torres E, Weibel L, Boon L, El Hachem, C Roessler, Troilius Rubin A. The Infantile Hemangioma Referral Score: A validated tool for physicians. *Pediatrics*. 2020;145(4):1-9
29. Labasda-Gómez de la Torre O, Moreno-Vázquez K. Tratamientos actuales de hemangiomas infantiles. *Dermatol Rev Mex*. 2016;60(4):319-325.
30. Storch H, Hoeger H. Propranolol for infantile haemangiomas: Insights into the molecular mechanisms of action: Propranolol in haemangiomas. *The British Journal of Dermatology*. 2016;163(2): 269–274
31. I. Sánchez-Carpintero, R. Ruiz-Rodríguez, J. López-Gutiérrez. Propranolol en hemangiomas infantiles: eficacia clínica, riesgos y recomendaciones. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(10):766-779
32. Droitcourt C, Kerbrat S, Rault C, Botrel M.a. Safety of oral propranolol for infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2018; 141(6):1-9
33. Léaute-Labrèze C, Boccara O, Degrugillier-Chopin C., Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbé G, Gautier S. Safety of oral propranolol for the treatment of infantile

- hemangioma: A systematic review. *Pediatrics*.2016;138(4):1-19
34. Gaertner L, Moraes Ferreira M, Luiz Rovaris D, Rangel Bonamigo R, Kiszewski A. Infantile hemangiomas: risk factors for complications, recurrence and unaesthetic sequelae. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2022;97(1):37–44
 35. Pope E, Lara-Corrales I, Sibbald C, Liy-Wong C, Kanigsberg N, Jin Ma. Noninferiority and safety of nadolol vs propranolol in infants with infantile hemangioma: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*.2021;176(1):34–41
 36. Alarcón Seguel D. Hemangiomas y malformaciones vasculares en el paciente pediátrico. [Tesis doctoral en Internet]. Universidad de Buenos Aires. 2016. Recuperado a partir de:<https://es.slideshare.net/carlosviruega/hemangiomas-infantiles>
 37. Kleinman K, McDaniel L, Molloy M. Manual Harriet Lane de Pediatría: Manual para residentes de pediatría. Edición 22. Estados Unidos.Elsevier; 2021. 1133p.



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



SENESCYT

Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Gómez Ramírez Cristina Amanda** con C.C: # 0925721938 autor/a del trabajo de titulación: Efectividad y seguridad del uso del propranolol oral, en el tratamiento del Hemangioma Infantil en pacientes de 2 meses a 1 año de edad, en el periodo 2018-2020, en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, Mayo 2022

f._ Nombre: **Gómez Ramírez Cristina Amanda**

C.C:0925721938



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Efectividad y seguridad del uso del propranolol oral, en el tratamiento del Hemangioma Infantil en pacientes de 2 meses a 1 año de edad, en el periodo 2018-2020, en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde		
AUTOR(ES)	Gómez Ramírez Cristina Amanda		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dra. Angella Romina López Cedeño		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Sistema de Posgrados/Escuela de Graduados en Ciencias de la Salud		
CARRERA:	Especialista en Pediatría		
TITULO OBTENIDO:	Especialista en Pediatría		
FECHA PUBLICACIÓN:	DE Mayo 2022	No. DE PÁGINAS:	(85 páginas)
ÁREAS TEMÁTICAS:	Dermatología – Pediatría		
PALABRAS KEYWORDS:	CLAVES/	Hemangioma Infantil, Propranolol, Complicaciones, Efecto Secundario, Tratamiento, Hemangioma	
<p>Los Hemangiomas Infantiles (HI) son considerados los tumores vasculares benignos más comunes en la infancia, se originan por la proliferación de células del endotelio de los vasos sanguíneos; con alta incidencia en niños menores de 1 año. Pueden involucionar espontáneamente después de la proliferación inicial resolverse sin complicaciones, un pequeño porcentaje de ellos, requieren alguna intervención, porque desarrollan complicaciones, o están en riesgo de presentarlas. El tratamiento de elección, es la intervención farmacológica, y actualmente, el Propranolol es considerado el medicamento de primera línea para el manejo de hemangiomas infantiles. Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad del uso del propranolol oral como tratamiento del hemangioma infantil. Métodos: Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, en el que se consideraron 60 pacientes de 2 meses a 1 año de edad con diagnóstico de Hemangioma atendidos en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el periodo Enero 2018 a Diciembre 2020; la dosis promedio de Propranolol oral de inicio fue de 1.05 – 2.56 mg/kg/día con ajustes durante el tratamiento. Resultados: El 98.3% de los pacientes mostró una evolución favorable con el tratamiento recibido, el 1.66% presentó recaída por suspensión de tratamiento en fase proliferativa, la diferencia de tamaño pre y postratamiento fue estadísticamente significativa ($p = 0.0003$). El 33.32% de los pacientes reportaron algún efecto secundario (transitorio) causado por el propranolol. La diarrea y estreñimiento fueron los más comunes. No hubo casos de complicaciones graves como consecuencia del uso del propranolol.</p>			
ADJUNTO PDF:	SI <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-989879861		E-mail: cristinaagomezr@hotmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Vines Balanzátegui Linna Betzabeth		
	Teléfono: +593-4-2287310		
	E-mail: linavi40blue@hotmail.com		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			