

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL  
DE LAS AMÉRICAS  
VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS COMPARATIVO DEL USO DEL  
PROPRANOLOL VS CORTICOSTEROIDES  
EMPLEADOS EN HEMANGIOMAS CUTÁNEOS EN LA  
POBLACIÓN INFANTIL EN EDADES ENTRE 1 A 7  
AÑOS A NIVEL MUNDIAL**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**FRANKIE ANDRÉS FONSECA ROBLES**

**Tutor**

**Dra. MELISSA MARTÍNEZ DOMINGUEZ**

**SEDE ARANJUEZ, JULIO, 2019**

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN.....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>9</b>
<b>CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
Planteamiento del problema .....	10
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
Objetivo general: .....	14
Objetivos específicos: .....	14
Justificación .....	15
Antecedentes.....	19
Antecedentes Internacionales .....	19
Antecedentes Nacionales .....	24
Proyecciones.....	25
<b>CAPITULO II: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>26</b>
Historia sobre los Hemangiomas infantiles.....	26
Clasificación de las lesiones vasculares congénitas.....	27
Hemangiomas infantiles .....	30
Fisiopatología .....	32
Etiopatogenia .....	33
Características Histopatológicas .....	34
Características clínicas .....	35
Complicaciones de los Hemangiomas de la Infancia .....	39
Complicaciones generales de los Hemangiomas Infantiles .....	40
Localizaciones problemáticas de los Hemangiomas Infantiles .....	43
Complicaciones de los hemangiomas infantiles.....	46
Epidemiología del síndrome PHACE .....	49
Etiopatogenia del síndrome de PHACE .....	49
Clínica del síndrome de PHACE .....	50
Hemangioendotelioma Kaposiforme .....	53
Síndrome Kasabach-Merrit.....	54
Fisiopatología del síndrome Kasabach-Merrit.....	55
Diagnóstico del Síndrome Kasabach-Merrit.....	56

Tratamiento del síndrome de Kasabach-Merrit .....	56
Enfoque clínico en hemangiomas infantiles (Indicaciones y factores) .....	57
Diagnóstico .....	58
Diagnóstico diferencial .....	59
Técnicas diagnósticas.....	59
Ecografía Doppler .....	60
Mecanismo de acción del Propranolol en Hemangiomas infantiles .....	62
Mecanismo de acción de los Corticosteroides en Hemangiomas infantiles .....	62
Tratamiento farmacológico .....	63
Terapia farmacológica con b-bloqueadores .....	63
Efectos adversos del propranolol.....	64
Terapia farmacológica con Corticosteroides .....	65
Efectos adversos de los corticoesteroides.....	65
Terapias alternativas en el tratamiento de los hemangiomas infantiles.....	66
Interferón alfa .....	66
Tratamiento con láser.....	67
Vincristina.....	68
Ciclofosfamida .....	68
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>69</b>
Método.....	69
Diseño.....	69
Criterios de inclusión y exclusión .....	70
Fuentes de información .....	71
Categorías de análisis .....	91
<b>CAPITULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>95</b>
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>132</b>
Referencias .....	136

## Tablas

Tabla 1. Clasificación de lesiones vasculares congénitas de Mulliken y Glowacki.....	28
Tabla 2. Clasificación modificada de la ISSVA de las anomalías vasculares (1996).....	29
Tabla 3. Clasificación de los Hemangiomas infantiles .....	36
Tabla 4. Complicaciones de Hemangiomas en la infancia .....	40
Tabla 5. Localizaciones anatómicas ocasionalmente asociadas a compromiso de funciones vitales.....	47
Tabla 6. Criterios diagnósticos para el síndrome de PHACES .....	52
Tabla 7. Indicaciones y factores en la intervención de los hemangiomas infantiles.....	57
Tabla 8. Fuentes de información.....	91
Tabla 9. Tabla de categorías de análisis y definiciones .....	94
Tabla 10. . Datos sobre la revisión sistemática cuantitativa.....	99
Tabla 11. Valores porcentuales de la tasa media de respuesta y rebote .....	100
Tabla 12. Evolución del tamaño de las lesiones durante la terapia con corticosteroides.....	102
Tabla 13. Características clínicas e indicaciones .....	109
Tabla 14. . Características demográficas de los pacientes tratados con corticosteroides intra lesionales .....	114
Tabla 15. Resultados de la terapia con corticosteroides intra-lesionales .....	115
Tabla 16. Ventajas del uso del Propranolol intralesional Vs Triamcinolona intralesional en el estudio revisado .....	119
Tabla 17. Características de los pacientes .....	122
Tabla 18. Características demográficas y clínicas de los pacientes tratados con Corticosteroides .....	125
Tabla 19. Efectos adversos mostrados en los pacientes que recibieron Prednisolona.....	126
Tabla 20. Efectos adversos presentados en los 16 pacientes durante la terapia con Prednisona .....	127
Tabla 21. . Características demográficas y clínicas de los 16 pacientes tratados con Prednisona .....	128
Tabla 22. Características clínicas de los 64 pacientes tratados con Propranolol.....	129
Tabla 23. Efectos adversos presentados durante la terapia con Propranolol .....	130

## Índice de Figuras

Figura 1. Hemangiomas Múltiples.....	36
Figura 2. Hemangioma Mixto.....	37
Figura 3. Hemangioma Segmentario.....	38
Figura 4. Ulceración Hemangioma en zona anogenital.....	41
Figura 5. Sobreinfección de área ulcerada en Hemangioma torácico en regresión.....	42
Figura 6. Hemangioma con compromiso de vía aérea.....	43
Figura 7. Hemangioma Periorbitario.....	44
Figura 8. Hemangioma labio superior.....	44
Figura 9. Patrones de distribución Hemangiomas segmentarios.....	50
Figura 10. Hemangioendotelioma Kaposiforme en región interna de pierna izquierda.....	54
Figura 11. Esquema para el diagnóstico de los Hemangiomas Infatiles.....	60
Figura 12. Régimen de dosificación del Propranolol Vs Placebo.....	103
Figura 13. Comparación de la eficacia mostrada en la semana 24 del Propranolol Vs Placebo.....	105
Figura 14. Evolución del Hemangioma antes del tratamiento con Propranolol y a las 16 semanas de tratamiento.....	106
Figura 15. Evolución de la lesión a las 14 semanas de tratamiento.....	106
Figura 16. Evolución del Hemangioma a la sexta semana de tratamiento con Propranolol.....	107
Figura 17. Evolución Hemangioma ubicado en el dorso con ulceración tratado con Propranolol.....	110
Figura 18. Evolución de Hemangioma ubicado en labio superior ulcerado.....	110
Figura 19. Regresión del Hemangioma segmentario tras 8 meses de tratamiento con Propranolol.....	111
Figura 20. Regresión del Hemangioma segmentario diagnosticado con síndrome de PHACE tras 1 año de iniciado el tratamiento con Propranolol.....	112
Figura 21. Evolución del Hemangioma periocular en la terapia con corticosteroides intra-lesionales..	116
Figura 22. Eficacia y seguridad de la Triamcinolona intralesional.....	117
Figura 23. Reducción del volumen del Hemangioma periorbital en niño de 2 años de edad tratado con Dexametasona.....	120
Figura 24. Tiempo requerido para sanar del Hemangioma ulcerado tratado con Propranolol Vs Corticosteroides.....	123

## AGRADECIMIENTOS

Primeramente, debo agradecer a mi madre por estar siempre presente en mi vida, ya que es la persona que siempre me da los mejores consejos y me ha ayudado incondicionalmente en todo lo que necesito a lo largo de los años, reconociendo su esfuerzo y lucha con el día a día para poder brindarme un mejor futuro. De igual manera le estoy agradecido por enseñarme que en la vida se deben de establecer metas para triunfar, enseñarme a nunca rendirme a pesar de las adversidades de la vida y a salir adelante con el único objetivo de superarse y de ser una mejor persona cada día. Dios te bendiga siempre madre ya que sin ti no hubiese podido llegar hasta donde he llegado hoy.

De la misma manera, debo agradecer a la Dra. Melissa Martínez Domínguez por aceptarme y ser mi tutora de tesis, por todas sus útiles sugerencias a lo largo del desarrollo de esta investigación con el fin de poder alcanzar mi anhelada meta. Igualmente, le agradezco por la dedicación y compromiso durante los cursos que fue mi profesora, siempre velando por la calidad de sus estudiantes como futuros profesionales y por servirme como ejemplo para poder lograrlo.

## DEDICATORIA

Esta tesis va dedicada a mis padres y a Dios, por darme fuerza y sabiduría durante el transcurso de todos estos años en mi carrera universitaria y por permitirme llevar a cabo una de las metas más importantes en mi vida.

A toda mi familia, amigos y futuros colegas por el apoyo incondicional a lo largo de mi vida y todas las personas que formaron parte de alguna manera en esta etapa de mi vida.

## RESUMEN

Los Hemangiomas infantiles (IH) son tumores vasculares benignos que se encuentran en aproximadamente el 5-10% de todos los recién nacidos y bebés de hasta 1 año. Aunque la mayoría no necesita tratamiento debido a su autolimitación, aproximadamente el 10% requiere intervención médica, incluidos los que involucran el área periorbital, la cara central, las vías respiratorias, los pliegues de la piel, el área anogenital, los sitios con alto riesgo de ulceración y los que comprometen la función de uno o más órganos. Los corticosteroides sistémicos han sido el pilar del tratamiento para los Hemangiomas infantiles complicados; sin embargo, la respuesta es variable, y los efectos secundarios pueden presentar serios riesgos en la salud de los pacientes.

Por lo expuesto anteriormente, se realizó una revisión bibliográfica, donde se tomaron en cuenta artículos publicados a nivel mundial, que tuvieran información relacionada con la eficacia y seguridad tanto del uso de los Corticosteroides como del Propranolol en pacientes con Hemangiomas infantiles, debido a que la incorporación de los Beta-bloqueadores revolucionaría el tratamiento de los últimos años en el manejo de esta patología. El objetivo de esta investigación es realizar una comparación entre ambos medicamentos con los resultados obtenidos de los artículos revisados, se pudo concluir que el manejo terapéutico de esta patología cambió considerablemente desde el año 2008 en adelante, con el descubrimiento aleatorio de la eficacia del Propranolol en la regresión de la patología. Por lo tanto, con base en los resultados obtenidos, se pudo concluir que el Propranolol es el fármaco más eficaz y seguro para tratar los Hemangiomas infantiles cutáneos, con efectos adversos leves y en menor incidencia que los Corticosteroides.

Palabras clave: Hemangiomas infantiles, Propranolol, Corticosteroides

## ABSTRACT

Infantile hemangiomas (IH) are benign vascular tumors that are found in approximately 5-10% of all newborns and infants up to 1 year of age. Although most do not need treatment due to self-limitation, approximately 10% require medical intervention, including those involving the periorbital area, the central face, the respiratory tract, the skin folds, the anogenital area, the high-risk sites of ulceration and those that compromise the function of one or more organs. Systemic corticosteroids have been the mainstay of treatment for complicated infantile hemangiomas; however, the response is variable, and side effects can present serious risks to the health of patients.

Based on the above, a literature review was carried out, where articles published worldwide that had information related to the efficacy and safety of both the use of corticosteroids and propranolol in patients with infantile hemangiomas were taken into account, because the incorporation of the revolutionary Beta-blockers the treatment of recent years in the management of this pathology. The objective of this research is to make a comparison between both drugs with the results obtained from the reviewed articles, it was concluded that the therapeutic management of this pathology changed considerably from 2008 onwards, with the random discovery of the efficacy of Propranolol in the regression of the pathology. Therefore, based on the results obtained, it was possible to conclude that Propranolol is the most effective and safe drug to treat cutaneous Hemangiomas of the skin, with mild adverse effects and at a lower incidence than Corticosteroids.

Key words: Infantile hemangiomas, Propranolol, Corticosteroids

## CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describirán las generalidades del trabajo de investigación correspondientes al problema que se pretende resolver, así como los objetivos que se cumplirán en el progreso de esta investigación, los motivos en sí para su desarrollo y se facilitará una perspectiva general del trabajo de investigación.

### **Planteamiento del problema**

Según el acta pediátrica costarricense (2010) alrededor de un 10% a 20% de los hemangiomas infantiles pueden causar serias consecuencias en el paciente, ya sean consecuencias estéticas, funcionales; esto debido a su localización, o inclusive vitales, los cuales son los que requieren intervenciones más agresivas. Se menciona que aquellos hemangiomas que afecten áreas de riesgo, provocando complicaciones funcionales como, por ejemplo: en parpado, punta de la nariz, labios o vía aérea, los que son de gran tamaño y causan insuficiencia cardíaca o desfiguración, así como los hemangiomas ulcerados, son los que usualmente se decide tratarlos o darles un abordaje terapéutico.

Es importante destacar que una de las complicaciones más frecuentes de esta patología son las ulceraciones. Según el Acta Pediátrica Costarricense (2010), se ha reportado que, en alrededor de un 15% de los hemangiomas pueden llegar a causar esta complicación en la piel de los pacientes. Las ulceraciones se pueden llegar a observar más comúnmente durante la fase proliferativa, por lo que es un dato muy importante, el cual se debe de conocer a la hora del manejo terapéutico de este tumor. La mayoría de las ulceraciones se presentan en sitios de fricción, a nivel genital y cervical. (p.10)

Según Giachetti, Sojo y García (2013), los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores benignos detectados con mayor frecuencia en la población infantil. Hacen referencia que entre el 10% y el 15% de los hemangiomas tienen riesgo de complicarse durante la fase proliferativa del hemangioma, llegando a provocar alteraciones en las funciones vitales de algún órgano específico o produciendo una deformación estética permanente en el paciente. (p. 537)

Giachetti et al. (2013) mencionan que los factores de riesgo para la aparición de un HI son el sexo femenino, el cual tiene una incidencia más alta sobre el sexo masculino, etnia blanca, prematuridad, los bebés con bajo peso al nacer (menos de 1500 g), los antecedentes familiares de hemangiomas infantiles y una madre multípara. (p. 537)

Los autores hacen referencia en su artículo, a que la alteración del sistema renina angiotensina puede ser un factor probablemente vinculado al desarrollo del hemangioma. Las investigaciones más recientes y los datos epidemiológicos conducen a pensar que el sufrimiento fetal por hipoxia sería el factor desencadenante para que aparezca el HI; esto último se asociaría a la predisposición genética del paciente y a factores locales, como temperatura, presiones o traumas cutáneos.

Es posible que las células madre presentes en la piel del feto reciban una señal de peligro por hipoxia y desencadenen el inicio de una cascada de liberación de factores que llevan a la proliferación endotelial. (Giachetti, Sojo y García 2013, pp. 538)

La autora Fornaguera (2015) menciona que en los últimos años ha tomado gran importancia la distribución de los hemangiomas, que se pueden dividir en hemangiomas focales o segmentarios. Los hemangiomas focales son los más frecuentes, son aquellos que poseen una forma redondeada, mientras que los segmentarios, son los hemangiomas que ocupan territorios más extensos en la piel, por lo que tienen un peor pronóstico y mayor riesgo de asociación con otras alteraciones del desarrollo. (p. 81)

Además, algunos hemangiomas infantiles en ubicaciones particulares se asocian con anomalías sistémicas, que deben ser estudiadas. Se estima que entre el 1-10 % de los mismos están asociados a una importante morbilidad, debido principalmente a malformaciones concomitantes, por lo que el reconocimiento precoz de los hemangiomas de alto riesgo y un oportuno abordaje terapéutico, implicará una disminución en la morbilidad futura. (Fornaguera 2015, pp. 81-82)

Posteriormente, Castañeda, De la Cruz, García, Pérez y Sánchez (2016) comentan en su revisión sistemática sobre el uso del propranolol en el tratamiento clínico de hemangiomas infantiles, que los Beta bloqueadores como el Propranolol, es considerado como una opción más al tratamiento de los hemangiomas infantiles desde su publicación en el año 2008, cuando Léauté-Labrèze y colaboradores observaron de forma accidental la notoria eficacia del propranolol en el tratamiento de los hemangiomas infantiles, previamente desconocida.

En la actualidad se considera que el manejo terapéutico de los hemangiomas infantiles es controvertido por varias razones. Fornaguera (2015) menciona que las razones más importantes pueden ser el amplio espectro de presentaciones clínicas y la dificultad para predecir que lesiones son inocuas y cuales pueden llegar a suponer un riesgo para la vida del paciente. (p.84)

Debido al hallazgo del uso del propranolol en año 2008, el tratamiento para esta patología se ha ido modificando con forme el paso de los años gracias a los avances en la tecnología, medicamentos y estudios realizados con el fin de conocer más a fondo el tratamiento y manejo adecuado sobre los hemangiomas infantiles, por lo que el autor de esta investigación considera que es de suma importancia hacer énfasis en el avance terapéutico y en los nuevos descubrimientos en los últimos años sobre la inducción del propranolol como primera línea de tratamiento en esta patología, por lo que se realizara una revisión bibliográfica, con el propósito de investigar los beneficios del uso de este B-bloqueador no selectivo en la regresión satisfactoria de los hemangiomas infantiles. Debido a lo expuesto anteriormente, se considera importante dar a conocer a los profesionales de la salud, las alternativas existentes y nuevas para combatir los

hemangiomas infantiles, basados en estudios que demuestren la efectividad y seguridad del propranolol como de los corticoesteroides en beneficio del paciente. Por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué ventajas posee el uso del propranolol sobre los corticoesteroides utilizados en el manejo de los hemangiomas cutáneos infantiles, en cuanto a su efectividad, seguridad y duración del tratamiento y aparición de efectos adversos?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Analizar la efectividad de la terapia con propranolol versus los corticoesteroides empleados en el manejo y tratamiento de los hemangiomas cutáneos en la población infantil.

### **Objetivos específicos**

- Reconocer los avances más importantes en los últimos años en cuanto a la evolución del manejo terapéutico en los hemangiomas infantiles.
- Comparar la efectividad y seguridad del uso del propranolol vs corticosteroides en el tratamiento de los hemangiomas cutáneos infantiles.
- Identificar las reacciones adversas que se puedan presentarse durante el tratamiento con propranolol y corticoesteroides en los pacientes con hemangiomas infantiles.

## Justificación

Esta investigación proporcionará información previamente seleccionada y confiable, con el fin de conocer más a fondo sobre los hemangiomas infantiles y poder comprender más sobre ellos, se pretende realizar un análisis comparativo entre el propranolol y los corticoesteroides empleados en los hemangiomas cutáneos que afecta la población infantil, ya que la introducción del propranolol en el abordaje terapéutico de esta patología es un hecho que revolucionaría la terapia farmacológica que se utilizaba tiempo atrás.

La frecuencia en la aparición de los hemangiomas infantiles es cada vez mayor, por lo que el registro de casos en la población pediátrica se ve en aumento, esto provoca que se dé un avance en la investigación sobre el tratamiento de esta patología, y aunque se desconozca su causa de aparición, se ha comprobado que son más frecuentes en pacientes de piel blanca, y puede influir, además de la prematuridad del bebé y el bajo peso al nacer, la edad de la madre y algún factor genético. (Moredo y Pastrana 2013, pp. 148-149)

Por lo expuesto anteriormente, la presente investigación es de gran conveniencia en el campo farmacéutico debido a que permite conocer los avances en las terapias farmacológicas en el manejo de los Hemangiomas infantiles; además, se considera que es de suma importancia el papel del farmacéutico clínico en estudios de esta categoría, aún más importante cuando se trata de una patología que afecta en mayor porcentaje a la población pediátrica, especialmente en el uso de medicamentos que tienen nuevas indicaciones terapéuticas como en el caso del Propranolol que recientemente fue aprobado por la FDA como alternativa terapéutica en esta patología. Además, se considera que las intervenciones del farmacéutico clínico facilitarían la adherencia del tratamiento, colaborando con la educación de los familiares del paciente y en su seguimiento farmacoterapéutico con el fin de mejorar la calidad de vida de la población pediátrica que sea diagnosticada con esta patología.

Durante muchos años han sido utilizados diferentes esquemas de tratamiento para los HI. Los corticoides intralesionales, o por vía oral, han sido casi una elección clásica como primera línea de tratamiento para esta patología; también han sido utilizados el interferón, la vincristina y el imiquimod para estos fines. En los últimos años han aparecido algunas publicaciones sobre el uso del propranolol en el tratamiento del HI. (Moredo y Pastrana 2013, pp. 148-149)

Además, mediante la realización de un análisis comparativo de la eficacia y seguridad entre el Propranolol y los Corticosteroides en el manejo terapéutico de esta patología, permitirá conocer cual categoría farmacológica es la más adecuada para iniciar el tratamiento, tomando en cuenta tanto las características del paciente como las del Hemangioma infantil, lo cual es de suma importancia para determinar cuál grupo terapéutico debería ser catalogado como primera línea de tratamiento en los Hemangiomas de la infancia.

El clorhidrato de propranolol es un fármaco conocido desde los años 60, con un buen perfil de seguridad, basado en la observación y en los millones de personas que lo han consumido a lo largo de estas décadas. El mecanismo por el cual actúa en los hemangiomas durante la infancia aun no es bien conocido, por lo que existen varias teorías propuestas de como el propranolol podría actuar en esta patología, aunque se piensa que tiene que ver con el control de la hipoxia celular, la inducción de la apoptosis de las células endoteliales y por la inhibición del factor de crecimiento endotelial y fibroblástico. (Berdión y Hernández 2013)

Por lo cual, los resultados que se consigan al finalizar esta revisión bibliográfica serán de gran importancia y relevancia social, ya que se pretende ampliar la perspectiva de los profesionales de la salud encargados en el manejo terapéutico de esta patología, mediante una revisión y análisis de diferentes estudios y publicaciones en el transcurso de los años, la incursión del Propranolol como terapia farmacológica en los Hemangiomas infantiles.

Adicionalmente, en lo que corresponde a la incursión del Propranolol como terapia farmacología en los Hemangiomas infantiles, este hecho se ve justificado por el hallazgo casual en el año 2008 por Léauté-Labréze C sobre la respuesta del propranolol en un paciente con un hemangioma infantil en la región de la cara, el cual desarrollo una miocardiopatía hipertrófica como efecto secundario al ser tratado con un corticoesteroide y posteriormente fuera tratado con propranolol mostrando mejoría y acortando la evolución natural de los hemangiomas, este hallazgo fue la base para la incursión de un B-bloqueador en la terapia de esta patología, hecho por el cual se revolucionaria el manejo y abordaje terapéutico con el que se contaba en años atrás para tratar este tipo de tumor vascular.

Mediante la realización de esta investigación se estará beneficiando a la población pediátrica, ya que se considera que de un 10% a 20% de los Hemangiomas en la infancia están asociados a posteriores malformaciones y complicaciones si no se realiza un oportuno diagnóstico seguido de un correcto abordaje terapéutico, lo descrito anteriormente se ve respaldado por Fornaguera (2015), quien menciona que los Hemangiomas infantiles en ubicaciones particulares se asocian con anomalías sistémicas, que deben ser estudiadas. Se estima que entre el 1-10 % de los mismos están asociados a una importante morbilidad, debido principalmente a malformaciones concomitantes y presencia de hemangiomas viscerales, por lo que el reconocimiento precoz de los hemangiomas de alto riesgo y un oportuno abordaje terapéutico, implicará una disminución en la morbilidad futura. (p.81)

De igual forma esta investigación busca aportar información confiable en el campo de la salud que pueda ser tomada en cuenta por el profesional médico y pediatras especialistas en el manejo de esta patología, con el fin de apoyar la elección de la mejor opción terapéutica en los Hemangiomas infantiles, que le brinde no solo seguridad al paciente, sino que sea una terapia con una eficacia mayor, ya que en esta investigación se busca comparar la eficacia y seguridad de estos medicamentos en la terapia farmacológica de este tumor vascular infantil, con el objetivo de conocer si existe algún beneficio en la resolución de la patología.

Igualmente, Chen, Eichenfield & Friedlander (2013) mencionan que:

Un análisis de intervenciones de Cochrane en Hemangiomas infantiles señala que la falta de ensayos clínicos bien diseñados y la ausencia de medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos para los Hemangiomas infantiles limita la capacidad de identificar claramente la mejor opción terapéutica aislada. (p.45)

Esta patología, al ser catalogada como los tumores benignos más frecuentes en la población pediátrica, requiere de suma importancia establecer un manejo adecuado, en primer lugar, realizar un diagnóstico adecuado, es decir, tener claro qué tipo de anomalía vascular se está evaluado, que es esta y no otro tipo de tumor, ni una malformación vascular, en segundo lugar, se debe establecer si se trata de un hemangioma infantil preocupante con riesgo de complicaciones por ubicación, número, tamaño, distribución, patrón de crecimiento, riesgo de asociación con otras enfermedades, ulceración y otros.

Por último, la idea de realizar esta investigación consiste en documentar la efectividad completa de estas terapias farmacológicas con el fin de poder proporcionar algún tipo de guía farmacología basada en eficacia y seguridad que sirva para realizar un correcto abordaje terapéutico de esta patología, así como conocer más a fondo sobre ella y poder determinar, de acuerdo con las características del paciente y del tipo de hemangioma que se presente y sus posibles complicaciones, el manejo terapéutico adecuado para el paciente. (Fornaguera 2015, pp. 81-82)

## **Antecedentes**

### **Antecedentes Internacionales**

Históricamente los hemangiomas son los tumores benignos más frecuentes en la infancia. Muchos años atrás el término Hemangioma era utilizado de forma común para designar a todas las lesiones vasculares congénitas, sin establecer diferencias en su apariencia clínica y evolutiva distinta de las malformaciones vasculares.

Hasta el año 1982 este término se utilizaría, ya que Mulliken y Glowacki (1982) citado por Hervella e Iglesias (2004), proponen por primera vez una separación entre los Hemangiomas y las malformaciones vasculares, y esto lo lograron basándose en su presentación clínica, rasgos histopatológicos y comportamiento biológico. También hacen referencia que las malformaciones vasculares nunca proliferan y nunca involucionan, mientras que los hemangiomas se caracterizan por tener una fase de crecimiento y otra de involución.

El trabajo realizado por estos autores fue de suma importancia, ya que fueron los pioneros y gracias a su aporte esta clasificación se ha mantenido a lo largo de los años y se ha catalogado como una guía clínica útil para entender las anomalías vasculares. (Hervella e Iglesias 2004)

En ese mismo año Hervella et al., en su revisión bibliográfica llamada “Tumores vasculares como marcadores sindrómicos”, tuvieron como objetivo recopilar evidencia sobre los Hemangiomas que pueden ser marcadores o signos-guía que se asocian a síndromes graves. Durante la recopilación de la literatura se concluye que diversas presentaciones clínicas son relevantes por su riesgo de asociación sindrómica; se puede concluir que como factor de riesgo se encuentran los Hemangiomas de gran tamaño, los cuales pueden ser marcadores de trastornos graves como el síndrome de PHACE.

Por su parte, Cordisco en el año 2005 en su artículo de revisión sobre las lesiones vasculares en la infancia, donde se expone en relación con los hemangiomas infantiles que estos están constituidos por una proliferación de células endoteliales y se caracterizan por tener una fase de crecimiento rápido seguida por una fase lenta o de involución. (p.101)

Por otro lado, en el año (2006) se publicó una revisión llamada “Actualización en el diagnóstico y tratamiento de los Hemangiomas” por los autores, Hering, Sarmiento y Valle (2006), este artículo tenía como propósito enfatizar en la correcta clasificación de los hemangiomas infantiles, refieren al término Hemangioma como una neoplasia la cual se encuentra compuesta por endotelio vascular hiperplásico y proliferativo. Mencionan que el 50% de los hemangiomas se presentan en el nacimiento y el resto aparecen durante el primer mes de vida, algunos no dejan alteraciones a nivel cutáneo, se puede decir que un 50% de los hemangiomas no lo hacen, pero el otro 50% de los hemangiomas son capaces de dejar secuelas o cambios permanentes como atrofas, hipopigmentación, telangiectasias, y otros.

Hering, Sarmiento y Valle 2006 recalcan en su estudio sobre el diagnóstico y tratamiento de los Hemangiomas que aún se desconoce el mecanismo por el cual se originan los hemangiomas, pero diferentes estudios inmunohistoquímicos han logrado tener una documentación sobre la expresión aumentada del factor de crecimiento fibroblástico (FCF), factor de crecimiento vascular endotelial, antígeno celular de proliferación nuclear y la colagenasa tipo IV.

Mediante estudios In vitro, el FCF mostró inducir la hiperplasia de células endoteliales, como así la proliferación y migración de células de músculo liso y fibroblastos. Por otro lado, en estudios In vivo, el FCF estimula la angiogénesis. (Hering, Sarmiento y Valle 2006)

En una revisión bibliográfica en el año 2010 realizada por Mena y corrales titulada “Clasificación, manejo y complicaciones de los Hemangiomas de la infancia” refieren que un estudio prospectivo reciente examino las características de crecimiento de los hemangiomas, los cuales destacan puntos muy importantes, el estudio resalto que un 80% de los hemangiomas llegan a alcanzar un tamaño máximo cuando el infante tiene 5 meses de edad, también mencionan que los hemangiomas profundos aparecen en un tiempo más tardío que los superficiales y que los hemangiomas profundos crecen por más tiempo en comparación con uno superficial. (p.8-9)

Otro punto importante que mencionan los autores fue que observaron que la fase de meseta puede ser que esta no se comporte como tal, sino más bien sea un balance entre factores proliferativos y la apoptosis. Los Hemangiomas infantiles pueden llegar a causar serias complicaciones en la salud de los niños, las complicaciones más frecuentes que se asocian a esta patología son ulceraciones, infecciones y en casos severos pueden llegar a afectar la funcionalidad de ciertos órganos. (p.8)

Según Baltodano (2012), en su publicación sobre hemangiomas cutáneos en niños, describe las características de esta patología en la población infantil. Se describe que el tipo más común de hemangioma es el llamado hemangioma fresa, que nunca está presente en el momento del nacimiento, sino que aparece durante la primera semana de vida, crece de forma alarmante durante los primeros ocho meses y luego su crecimiento es lento hasta los dieciocho meses. El propósito de este artículo es revisar algunas de las opciones terapéuticas de los hemangiomas infantiles. Se concluye que uno de los retos más importantes en el tratamiento de los hemangiomas cutáneos es minimizar las complicaciones y el problema estético que representan. (p.180-181)

Es importante destacar que mediante la literatura consultada se puede observar que todavía en algunas publicaciones y revistas se continúa utilizando como primera línea de tratamiento en los Hemangiomas infantiles los corticoesteroides tanto los intralesionales como los corticoesteroides sistémicos.

Giachetti, Magdalena y García (2013), hacen referencia en su artículo sobre la “actualización de los hemangiomas infantiles” que aproximadamente entre un 10% al 15% de los hemangiomas tienen un riesgo de complicaciones durante la fase proliferativa, estas complicaciones pueden llegar a afectar funciones vitales, como por ejemplo la vista o producir una deformación estética permanente.

Giachetti et al. (2013), mencionan que los corticoesteroides sistémicos se reservan para casos excepcionales, ya que las adversidades ampliamente conocidas por su serie de efectos adversos, son frecuentes y serias, por lo que un tratamiento con esta familia de fármacos debe de ser de corta duración para disminuir el riesgo de reacciones adversas no deseadas. (Giachetti, Magdalena y García 2013, pp. 537-543)

Por otro lado, Darrow, Greene, Mancini, y Nopper (2015) mencionan en su artículo sobre el “diagnóstico y manejo de los hemangiomas infantiles”, que la incidencia de los hemangiomas infantiles se estima en aproximadamente un 5% de los infantes, con una relación mujer/hombre que oscila entre 1,4:1 a 3:1 siendo el sexo femenino el más propenso a sufrir esta patología.

Los factores de riesgo de los hemangiomas infantiles son la raza blanca, prematuridad, bajo peso al nacer, edad materna avanzada, preeclamsia, entre otros. La patogenia de los hemangiomas infantiles aún no está clara, pero se piensa que tanto factores intrínsecos (como factores angiogénicos y vasculares) y factores extrínsecos (hipoxia del tejido) contribuyen probablemente al desencadenamiento y desarrollo de los hemangiomas infantiles.

Darrow et al. (2015), hacen referencia que los corticoesteroides sistémicos fueron la primera línea del tratamiento en los hemangiomas infantiles desde el año 1960, hasta la aparición, en el año 2008, de un reporte sobre la mejoría de los hemangiomas infantiles tratados con una terapia alternativa utilizando el propanolol.

La terapia oral con corticoesteroides sistémicos, ya sea con prednisolona o prednisona, generalmente necesita de varios meses para su efectividad en el progreso de la patología, debido a su uso prologando esta terapia está asociada con muchos efectos adversos tales como, irritabilidad, alteración del sueño, irritación gástrica, hipertensión, supresión del sistema inmunológico el cual es una desventaja bastante marcada debido a que esta terapia se utiliza en edades tempranas dejando propenso al infante a adquirir otras patologías durante su tratamiento. (Darrow, Greene, Mancini, y Nopper 2015, pp.787-789)

Según Fornaguera en el año 2015, en su artículo de revisión “titulado Hemangiomas Infantiles” explica que el manejo de los hemangiomas infantiles tiene cierta controversia a causa de diferentes factores que se toman en cuenta antes de iniciar con el tratamiento, se valora si el hemangioma supone un riesgo para la salud del paciente, así como la dificultad para predecir que lesiones son inocuas. Por lo que recomienda tratar cada caso de forma individual, enfrentar las posibles complicaciones de la lesión concreta con los posibles riesgos derivados del tratamiento.

El propranolol es un fármaco muy eficaz en el tratamiento de los hemangiomas infantiles. Es una opción terapéutica propuesta en los últimos 10 años, sin embargo, actualmente es considerado un tratamiento de uso compasivo y cuando es empleado se hace a dosis de 1,5-3 mg/kg de peso corporal, pero por lo general se ha empleado la dosis de 2-3 mg/kg dividido en dos a tres dosis diarias.

La respuesta al propranolol es rápida, de manera que entre las 24 y 48 h ya se observa un cambio en la coloración del hemangioma de rojo vivo a rojo marrón púrpura con una disminución posterior del volumen. A diferencia de los corticoides, el propranolol es efectivo en el tratamiento de los hemangiomas pasada la fase proliferativa. (Fornaguera 2015)

Posteriormente, Castañeda, De la Cruz, García, Pérez y Sánchez en el año 2016 comentan en su revisión sistemática sobre el uso del propranolol en el tratamiento clínico de hemangiomas infantiles, que los beta bloqueadores como el propranolol, es considerado como una opción más al tratamiento de los hemangiomas infantiles desde su publicación en el año 2008, cuando Léauté-

Labréze y colaboradores observaron de forma accidental la notoria eficacia del propanolol en el tratamiento de los hemangiomas infantiles, previamente desconocida.

Llegan a la conclusión que el uso del propanolol tiene un efecto terapéutico significativo en cuanto a la coloración y reducción del tamaño del hemangioma en un 92% de los pacientes que fueron tratados con este fármaco, utilizando una dosis de propanolol de 2mg/kg/día alrededor de un promedio de 9 meses de tratamiento, reportando una mínima incidencia de efectos adversos durante ese periodo. (Castañeda, De la Cruz, García, Pérez y Sánchez 2016, pp.322-324)

### **Antecedentes Nacionales**

En los antecedentes nacionales se indagó en la biblioteca de la Universidad internacional de las Américas (UIA) y no se encontraron antecedentes; de la misma manera se realizó la búsqueda de información en la Universidad Iberoamericana (UNIBE) no se hallaron antecedentes, y en la Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED) donde tampoco se encontraron antecedentes para este trabajo de investigación.

## **Proyecciones**

La investigación pretende determinar cuál medicamento va ser más eficaz y seguro, para lo que es el manejo terapéutico de los Hemangiomas infantiles; así mismo poder comparar ambos medicamentos, para poder determinar las ventajas y desventajas de cada fármaco. La realización de este trabajo de investigación pretende colaborar en cuanto a la mejor opción terapéutica, en términos de eficacia y seguridad, para el manejo de esta patología en la población pediátrica. Para cumplir con lo anteriormente planteado, se procura que los resultados de este trabajo puedan ser publicados en diferentes revistas científicas, con el objetivo de llegar a un gran número de profesionales de la salud, no solo del País, sino que también se pueda llegar a nivel mundial.

## CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

En este capítulo se expondrán términos y conceptos que ayudarán a comprender más acerca de la patología investigada, tanto de las características clínicas como de su abordaje terapéutico, y otros. Con el fin de comprender como sería un correcto abordaje terapéutico, de acuerdo a las características del hemangioma y del paciente; brindando la mayor información posible para los profesionales y que sirva como guía para realizar un tratamiento adecuado.

### **Historia sobre los Hemangiomas infantiles**

Aunque estas lesiones han sido reconocidas durante siglos, mencionan los autores Callagan y Yoon (2012), que Lister fue el primero en caracterizarlas formalmente. Conocidos coloquialmente como "nevus de fresa", a estos hamartomas vasculares benignos de la primera infancia se les han dado muchos nombres, incluidos hemangiomas capilares, hemangiomas juveniles, hemangioblastomas, hemangioendoteliomas benignos y hemangiomas hipertróficos. Más recientemente, los investigadores se han referido a estas lesiones como hemangiomas infantiles, por lo que los autores han adoptado esta nomenclatura.

La ambigüedad histórica en el nombramiento y la clasificación de los "hemangiomas" finalmente requirió una categorización más estricta, lo que dio como resultado la definición actual de hemangiomas infantiles como tumores vasculares únicos que surgen después del nacimiento durante la infancia, y experimentan una fase proliferativa característica seguida de involución espontánea. (p. 283.)

Para comprender aún mejor los hemangiomas infantiles debemos de conocer y diferenciar estas anomalías vasculares; ya que se pueden dividir en 2 tipos con características diferentes. Es de suma importancia conocer esta clasificación ya que sirve de guía útil para identificar esta patología.

Según Redondo (2004), en su artículo de revisión sobre la clasificación de las anomalías vasculares, explica que estas se dividen en tumores y malformaciones vasculares. Dentro de los primeros, los más frecuentes son los hemangiomas, habitualmente no presentes, aunque sí de forma premonitoria en el nacimiento, que durante 10-12 meses crecen por hiperplasia, para posteriormente involucionar de forma progresiva durante un período que puede llegar a durar entre 10 y 12 años. Su incidencia es de hasta un 12% de los recién nacidos, ocurre más en las niñas y se dividen en superficiales, profundos y compuestos. (p.9)

Por otra parte, están las malformaciones vasculares con una incidencia menor que los hemangiomas, siempre presentes en el nacimiento, que característicamente crecen por hipertrofia y nunca involucionan. Según la clasificación de la ISSVA, las malformaciones vasculares se dividen en función del vaso afectado en capilares o venulares (mancha en vino de Oporto), venosas, linfáticas, arteriovenosas y combinadas o complejas. Cada una de ellas, con unas peculiaridades clínicas y hemodinámicas definitorias. (p.9-10)

### **Clasificación de las lesiones vasculares congénitas**

Uno de los aspectos importantes encontrados en la literatura que ayudaría a separar los hemangiomas de las malformaciones vasculares fue la clasificación realizada hace más de dos décadas, concretamente en 1982, por Mulliken y Glowacki, estos autores describieron una clasificación biológica de las anomalías vasculares congénitas, basada en las características patológicas del endotelio predominante y en la evolución natural. Esta clasificación fue posteriormente redefinida por Mulliken y Young, en 1996 adoptada por la International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), y hoy en día considerada clásica con mínimos cambios. En el año 1988 tuvo lugar la denominada clasificación de Hamburgo (posteriormente homologada por la ISSVA), donde la malformación es descrita en relación con el componente

predominante de la lesión vascular y entonces clasificada como troncular o extratroncular, dependiendo del estado embrionario cuando se produjo el defecto en el desarrollo. (Redondo 2004)

**Tabla 1. Clasificación de lesiones vasculares congénitas de Mulliken y Glowacki**

<b>HEMANGIOMAS</b>
<b>MALFORMACIONES VASCULARES</b>
<b>Capilares</b>
<b>Venulares</b>
<b>Venosas</b>
<b>Linfáticas</b>
<b>Arteriovenosas</b>
<b>Mixtas</b>
<b>Veno-linfáticas</b>
<b>Veno-venulares</b>

*Tabla 1. Clasificación de lesiones vasculares congénitas de Mulliken y Glowacki*

Nota: P. Redondo (2004) p.10

**Tabla 2. Clasificación modificada de la ISSVA de las anomalías vasculares (1996)**

<b>TUMORES</b>
<b>HEMANGIOMAS</b>
Superficiales (hemangiomas capilares o en fresa)
Profundos (hemangiomas cavernosos)
Mixtos
<b>OTROS</b>
Hemangioendotelioma kaposiforme
Angioma en penacho
Hemangiopericitoma
<i>Spindle-cell</i> hemangioendotelioma
Glomangiomas
Granuloma piogénico
Sarcoma de Kaposi
Angiosarcoma
<b>MALFORMACIONES VASCULARES</b>
<b>SIMPLES</b>
Capilares (C) (mancha en vino de Oporto, nevus flammeus)
Venosas (V)
Linfáticas (L) (linfangioma, higroma quístico)
Arteriales (A)
<b>COMBINADAS</b>
Fistula arteriovenosa (AVF)
Malformación arteriovenosa (AVM)

Tabla 2. Clasificación modificada de la ISSVA de las anomalías vasculares (1996)

Nota: P. Redondo (2004) p.10

Estas clasificaciones obtenidas de la literatura son de suma importancia para los profesionales tratantes de esta patología ya que es útil para realizar un diagnóstico clínico-anatómico, también sirve como base para definir el tratamiento de elección y facilita la comunicación entre los diferentes especialistas. (Redondo 2004, pp. 11)

Menciona Redondo (2004) que recientemente, el grupo de Frieden tras analizar 472 hemangiomas y dividir el cuerpo humano en 76 regiones, hace una clasificación morfológico-anatómica de los hemangiomas, y los subdivide en:

- Localizados (72% de su serie); son aquéllos que sólo ocupan 1 ó 2 regiones y morfológicamente pueden presentarse como nódulos (superficiales, profundos y mixtos) o placas (delgadas, de 1-2 mm; gruesas, >2 mm; telangiectasias superficiales o pápulas superficiales).
- Segmentados (18%); presentan una localización lineal o geográfica, aunque no siempre siguen un dermatomo, e incluyen aquellas localizaciones que embriológicamente representan una unidad, como por ejemplo la nariz. Este grupo es el que presenta una mayor asociación a complicaciones o es un marcador sindrómico, y curiosamente es el que se da con mayor frecuencia en niños hispanos en la serie estudiada.
- Indeterminados (8%).
- Multifocales (3%).

### **Hemangiomas infantiles**

Según los autores Salvo, De Olivera, Álvarez y Giachetto (2014) los hemangiomas infantiles son habitualmente lesiones únicas; solo el 20% se presentan como lesiones múltiples. Este tipo de tumor vascular puede afectar cualquier región anatómica del cuerpo, entre las regiones más frecuentes se encuentran: cabeza y cuello 60%, tronco 25% y las extremidades con un 15%.

Pueden distribuirse de forma segmentaria siguiendo diferentes dermatomas o de manera focal. Según la profundidad se clasifican en hemangiomas superficiales cuando comprometen la dermis y profundos cuando presentan compromiso del tejido subcutáneo, o mixtos. Según los autores el 65% de los HI son superficiales, 15% profundos y 20% mixtos. (p. 103)

Debido a que los hemangiomas poseen un carácter benigno y autolimitado, se justifica la observación clínica y conducta expectante. Un pequeño porcentaje de los pacientes deben recibir tratamiento durante la fase proliferativa, ya que es en esta fase del hemangioma en donde pueden aparecer las complicaciones del mismo. Los glucocorticoides sistémicos en altas dosis por periodos prolongados fueron la primera línea de tratamiento en esta patología, sin embargo, este tratamiento presenta complicaciones derivadas de sus efectos adversos. (p. 104)

Mencionan los mismos autores que existen tres síndromes clínicos graves vinculados con los hemangiomas infantiles, los cuales representan un desafío terapéutico para el profesional médico. La hemangiomatosis, que es la presencia de múltiples hemangiomas cutáneos con o sin compromiso visceral; el síndrome de Kasabach-Merritt, que consiste en la presencia de hemangioendotelioma makaposisiforme de crecimiento rápido, trombocitopenia, anemia microangiopática y coagulopatía por consumo aguda o crónica, y el síndrome PHACES (hemangioma cérvico facial extenso, de distribución segmentaria, malformación de fosa posterior (P), hemangioma (H), anomalías vasculares (A), coartación de aorta-cardiopatía congénita (C), anomalías oculares (E) y malformaciones del esternón y supraumbilical) (p. 105-106)

De acuerdo con Fornaguera (2015), en su artículo de revisión sobre los Hemangiomas infantiles menciona que las lesiones vasculares son uno de los principales motivos de consulta en el área pediátrica, se debe tener en cuenta la diferencia entre un hemangioma y una malformación vascular, ya que las malformaciones vasculares están presentes al nacimiento y muestran un crecimiento proporcional al del niño, sin tendencia a desaparecer de forma espontánea.

A diferencia de los hemangiomas, no expresan marcadores indicativos de proliferación, tampoco suelen estar presentes en el nacimiento, si estuvieran son de un tamaño pequeño y poseen

histológicamente un endotelio plano. A veces resulta complicado diferenciarlos entre sí, por lo que el conocimiento de esta clasificación es de suma importancia para obtener un punto de partida en el abordaje terapéutico de los hemangiomas infantiles. (Fornaguera, 2015, pp.77-78)

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores vasculares benignos más frecuentes en la infancia, se pueden presentar entre el 1,1% y el 2,6% de los neonatos. Estos tumores vasculares benignos son más frecuentes en la raza blanca, además son más frecuentes en el sexo femenino con una relación (3:1 o 5:1) y en los prematuros o recién nacidos cuyo peso corporal es muy bajo para su edad gestacional. (p.78)

Los hemangiomas pueden presentarse en cualquier región del cuerpo, pero muestran predisposición por la cabeza y cuello en un 60%, luego en el tronco en aproximadamente un 25% y por último en las extremidades un 15%. La mayoría se presentan de forma esporádica, pero existen casos en algunas familias que siguen un patrón de herencia autosómico dominante. (Fornaguera, 2015, pp.78-80)

### **Fisiopatología**

De acuerdo con Chen, Eichenfield y Friedlander (2013) en cuanto a la fisiopatología de los Hemangiomas, mencionan que son tumores vasculares que afectan la proliferación de células endoteliales benignas, las cuales poseen marcadores histoquímicos (GLUT-1, Lewis Yantigen, FcyRII, y merosina), los cuales también se van a encontrar en los vasos sanguíneos placentarios. Todavía no se cuenta con exactitud como es que ocurren o nacen los hemangiomas, existen teorías e hipótesis de cómo podrían originarse estos tumores vasculares, por ejemplo, existe una hipótesis etiológica que especula que las células son embolizadas desde la placenta y otra sugiere que los hemangiomas son resultado de mutaciones somáticas en un gen, el cual sería el mediador para la proliferación endotelial.

El mecanismo por el cual nacen los hemangiomas infantiles se desconoce, aunque se postula que se dan por origen viral, solo que nunca se ha confirmado que sea por este medio. Algunos estudios sugieren que una población de angioblastos residentes, detenida en etapa temprana del desarrollo vascular, daría origen a estas células endoteliales. Una segunda teoría sostiene que las mismas derivarían de una población de precursores endoteliales distantes, transportados hacia un microambiente propicio por canales vasculares existentes. (Cuervo et al. 2014)

En la literatura se encuentra planteada otra hipótesis sobre cómo podrían aparecer los hemangiomas, se describe la hipótesis sobre las células endoteliales inmaduras, las cuales coexisten en las últimas etapas del desarrollo fetal, las cuales podrían verse implicadas en el desarrollo del tumor vascular, ya que estas células endoteliales inmaduras podrían mantener propiedades proliferativas por cierto tiempo después del nacimiento, contribuyendo de esta forma en la aparición del hemangioma. (Chen, Eichenfield y Friedlander 2013)

### **Etiopatogenia**

Al mismo tiempo Chen, Eichenfield y Friedlander (2013), describen que la etiopatogenia de esta enfermedad aún no se encuentra clara, pero existen postuladas varias teorías sobre esta patología:

- Una teoría señala un origen trofoblástico basado en la similitud que presentan las células placentarias y la de los hemangiomas infantiles, por compartir marcadores moleculares tales como el Glut-1, el antígeno Lewis Y, la merosina y el receptor Fc gamma II. Además, se ha planteado que la incidencia de los hemangiomas infantiles es mayor en los hijos de mujeres a las que se les realizó una biopsia de las vellosidades coriónicas.

- Otra teoría postula un origen en las células precursoras del endotelio que son capaces de originar vasos sanguíneos (vasculogénesis).
- Otra plantea el desarrollo de nuevos vasos a partir de los existentes (angiogénesis).

### **Características Histopatológicas**

De acuerdo con los autores Zheng, Zhang, Zhou, Ming, Wang y Zhao (2013) la apariencia histológica de los hemangiomas fluctúa con la etapa del ciclo de vida del tumor y se puede dividir en la fase proliferativa y la fase involutiva. Los hemangiomas proliferativos muestran una proliferación de células endoteliales. La lámina basal está engrosada y multilaminada debajo de las células endoteliales se forman masas sincitiales con o sin lúmenes. Los hallazgos micrográficos ligeros demuestran que un gran número de plexos vasculares consisten en capilares, vénulas y venas pequeñas. Las células endoteliales proliferativas son activas con hipertrofia y un núcleo de tinción pálida. Los núcleos muestran figuras mitóticas ocasionales, y el número de mastocitos es mucho mayor que el tejido normal. La fase involutiva del hemangioma demuestra una celularidad disminuida con un aplanamiento de las células endoteliales de revestimiento. (p.852)

A medida que el endotelio se aplanan, existe una dilatación relativa de los vasos que suministran el tumor y la deposición progresiva de tejido fibroso perivascular, intralobular e interlobular. La membrana de la célula basal todavía es multilaminada y el número de mastocitos vuelve gradualmente a la normalidad. El hemangioma involuntario completo tiene una estructura "similar a una esponja", con vasos sanguíneos dispersos de pared delgada revestidos con células endoteliales planas.

Las membranas basales permanecen multilaminada y el número de mastocitos vuelve a las cantidades normales. con vasos sanguíneos de paredes delgadas dispersos revestidos con células endoteliales planas. Las membranas basales permanecen multilaminada y el número de mastocitos vuelve a las cantidades normales. con vasos sanguíneos de paredes delgadas dispersos revestidos con células endoteliales planas. Las membranas basales permanecen multilaminadas y

el número de mastocitos vuelve a las cantidades normales. (Zheng, Zhang, Zhou, Ming, Wang y Zhao 2013)

### **Características clínicas**

Por su parte Baselga et al. (2016), explican que las manifestaciones clínicas presentes en los hemangiomas cutáneos van a depender de la profundidad que estos presenten, existen 3 categorías donde se describe la profundidad a la cual se sitúan los vasos sanguíneos en la dermis (tabla 1), de acuerdo a la profundidad se van a dividir en hemangiomas superficiales, profundos y hemangiomas mixtos.

- 1) **Hemangiomas superficiales:** son aquellos de coloración rojo vivo con una superficie lisa o suavemente lobulada.
  
- 2) **Hemangiomas profundos:** Este tipo de hemangioma consiste en tumoraciones no compresibles, del mismo color que la piel vecina o discretamente azuladas. A veces tienen algunas telangiectasias finas en su superficie y suelen aparecer unas semanas más tarde que los hemangiomas superficiales y proliferan durante más tiempo.
  
- 3) **Hemangiomas mixtos:** tienen un doble componente, el superficial que le da color, y el profundo que le da volumen. (Véase la figura 2)

**Tabla 3. Clasificación de los Hemangiomas infantiles**

Según la profundidad de los vasos afectados		
Tipo	Aspecto clínico	Localización
Superficiales	Pápulas, placas o tumores de color rojo brillante, con superficie lobulada o lisa	Dermis superficial
Profundos	Tumoraciones azuladas o del color de piel normal, presentando a veces telangiectasias en la superficie	Dermis profunda y subcutis
Mixtos	Aparecen tarde y tienden a proliferar durante más tiempo Componente doble: 1) superficial, que causa el color rojo de la lesión y 2) profundo, que aporta volumen	Dermis y subcutis
Según el patrón forma-distribución		
Tipo	Aspecto clínico	
Focales o localizados	Redondeados, podrían trazarse con un compás a partir de un punto central	
Segmentarios	Con bordes geográficos y siguiendo la disposición de las unidades de desarrollo embrionario	
Indeterminados	Forma intermedia entre el focal y el segmentario	
Multifocales	Hemangiomas focales múltiples	

Tabla 3. Clasificación de los Hemangiomas infantiles

Nota: Baselga E. Hemangiomas infantiles. An Pediatr (Barc). 2016;85(5):256---26

Generalmente, las lesiones son únicas, aunque en el 20% de los casos pueden existir múltiples (Figura 1). Pueden aparecer en cualquier parte de la piel, mucosas, incluso órganos internos como intestino o hígado, pero generalmente lo hacen en cabeza y cuello.

**Figura 1. Hemangiomas Múltiples**

Figura 1. Hemangiomas Múltiples

**Figura 2. Hemangioma Mixto**



*Figura 2. Hemangioma Mixto*

En cuanto a la distribución de los hemangiomas cutáneos infantiles, en los últimos años se han descrito términos para clasificarlos según la distribución corporal que estos tengan. En esta clasificación distributiva podemos encontrar los hemangiomas divididos de la siguiente manera:

- 1) **Hemangiomas focales:** Son los más frecuentes y son los que tienen una forma redondeada, como si estuvieran trazados con un compás a partir de un punto central.
- 2) **Hemangiomas Segmentarios:** Son los que ocupan territorios más o menos extensos de piel, con formas más o menos geográficas, y que muchas veces tiene una distribución repetitiva de paciente a paciente, tienen un peor pronóstico y mayor riesgo de asociación con otras alteraciones del desarrollo. (figura 3)
- 3) **Hemangiomas multifocales:** En estos se pueden apreciar múltiples angiomas focales, generalmente son superficiales y de pequeño tamaño.

**Figura 3. Hemangioma Segmentario**



*Figura 3. Hemangioma Segmentario*

**El desarrollo de los hemangiomas se da por 3 fases evolutivas:**

- **Fase de proliferación:** Es esta primera fase o etapa se da el crecimiento rápido del hemangioma el cual se da durante los primeros 5 meses de vida, en esta fase el crecimiento es en aproximadamente un 80% del tamaño final del hemangioma, posteriormente en los meses siguientes ocurre la fase o la etapa de crecimiento lento, luego del año de vida puede ocurrir la proliferación, pero se considera poco común que siga ocurriendo.
- **Fase de meseta:** En esta etapa el hemangioma se encuentra en su tamaño final, se encuentra en un estado de estabilidad donde deja de proliferar.

- **Fase de involución espontánea:** en la fase de involución del hemangioma se presenta una regresión en cuanto al tamaño del mismo, esta etapa empieza a ocurrir después del año de vida. (Hernández y García, 2017, pp.202-203)

### **Complicaciones de los Hemangiomas de la Infancia**

La mayoría de los HI son pequeños y no requieren tratamiento. Sin embargo, algunos HI pueden ser problemáticos por su ubicación, tamaño, distribución y porque pueden afectar estructuras vecinas durante la fase proliferativa. Por otra parte, algunos HI en ubicaciones particulares se asocian a anomalías sistémicas, que deben ser estudiadas. Se estima que un 1-10% de los HI están asociados a una importante morbilidad, principalmente en forma de malformaciones concomitantes y presencia de hemangiomas viscerales. (Lobos 2011, pp.828)

Los HI que tienen mayor riesgo de complicaciones y asociación con otras patologías se resumen en la Tabla 4.

**Tabla 4. Complicaciones de Hemangiomas en la infancia**

<b>Ulceración</b>	La más frecuente (5-13% de los casos). Ocurre en fase proliferativa. Más frecuente en HI labiales y perineales. Doloroso. Riesgo de sobreinfección y de cicatrices. Induce involución.
<b>Sangrado</b>	Espontáneo o por traumatismo. Generalmente leve y controlable con compresión. Más frecuente en HI labiales y perineales.
<b>Por gran tamaño</b>	Deformaciones y repercusiones funcionales y estéticas. Insuficiencia cardíaca congestiva con gasto cardíaco aumentado (HI viscerales). Alta mortalidad.
<b>Hemangiomatosis Neonatal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-25% de los pacientes con HI presentan múltiples lesiones cutáneas.</li> <li>• Puede ser indicativo de hemangiomatosis visceral.</li> </ul> Los órganos más afectados son: hígado, aparato gastrointestinal; pulmones y SNC. Con alta mortalidad). Diagnóstico diferencial: MLT y BRBNS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Requieren control estricto y tratamiento para evitar complicaciones (ej.: insuficiencia cardíaca, hipotiroidismo, hemorragia gastrointestinal, hidrocefalia, hemorragia visceral, alteraciones oculares etc.)</li> </ul>
<b>Localizaciones especiales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Periocular: ambliopía, defectos de refracción, ptosis, proptosis, estrabismo.</li> <li>-Nasales: compromiso de cartilago, defecto severo estético, menor tendencia a involución (al igual que HI labial).</li> <li>-Cervico-faciales de gran tamaño: asociación con otras anomalías congénitas (síndrome PHACES).</li> </ul> <div style="margin-left: 20px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Labial</li> <li>-Oído externo</li> <li>-Perineal</li> </ul> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> <span style="font-size: 2em;">}</span> <ul style="list-style-type: none"> <li>ulceración</li> <li>sangrado</li> <li>obstrucción del lumen</li> <li>cicatriz</li> </ul> </div> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hemicara inferior: hemangiomatosis laríngea</li> <li>-Lumbosacro: alteraciones de médula espinal, ano imperforado, fistulas, alteraciones renales y esqueléticas (Sd. PELVIS y Sd. SACRAL)</li> <li>-En línea media posterior: disrafia espinal</li> <li>-Segmentarios: mayor asociación con anomalías congénitas asociadas ej.: Sd. de PHACES</li> </ul>

Tabla 4. Complicaciones de Hemangiomas en la infancia

Nota: Lobos Carolina M. Hemangiomas de la infancia, manejo actual. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2011; 22(6) 825-833]

## Complicaciones generales de los Hemangiomas Infantiles

### Ulceraciones

Las ulceraciones se pueden presentar durante el periodo de crecimiento, que suele durar 6 ó 10 meses, pueden aparecer en los hemangiomas superficiales o mixtos y algo más en los profundos. La ulceración es la complicación local más frecuente, ocurriendo aproximadamente en el 5 al 10% de los casos. Son más frecuentes en las zonas sometidas a fricción continua o a maceración, como los labios y el área anogenital. (Belzunce & Casellas 2004)

**Figura 4. Ulceración y sangrado de Hemangioma infantil localizado en la zona anogenital**



*Figura 4. Ulceración Hemangioma en zona anogenital*

Las ulceraciones suelen ser muy dolorosas, curan con cicatriz y, pueden sobre infectarse. El tratamiento de los hemangiomas ulcerados incluye la aplicación de antisépticos (povidona yodada al 10% durante 5-10 min, solución de sulfato de cobre al 0,1%, solución de Burow o gluconato de clorhexidina), antibióticos tópicos como la mupirocina al 4% o el ácido fusídico, pastas secantes con oxido de zinc, apósitos hidrocoloides y corticosteroides tópicos, intralesionales o sistémicos. (Belzunce & Casellas 2004, pp. 58)

El empleo de apósitos hidrocoloides no adhesivos encima de los tratamientos tópicos comentados durante 2-3 días se ha considerado clásicamente como la mejor forma de aliviar el dolor y favorecer la cicatrización de la úlcera en la región anogenital, evitando el contacto con las heces y la orina. (p.58)

**Sobreinfección**

La aparición de un exudado purulento, el aumento del dolor, el calor y otros signos de inflamación, deben hacer sospechar la infección del hemangioma ulcerado para iniciar tratamiento antibiótico tópico específico. La extensión del proceso a una celulitis o a una osteomielitis

provocará un síndrome febril que debe tratarse en régimen de ingreso con antibióticos por vía sistémica. (Belzunce & Casellas 2004, pp. 58-59)

**Figura 5. Escamocostra purulenta, debida a sobreinfección de un área ulcerada en un Hemangioma torácico en regresión**



*Figura 5. Sobreinfección de área ulcerada en Hemangioma torácico en regresión*

## **Dolor**

El dolor suele estar asociado a la ulceración, por lo que la curación de la úlcera se acompañara de una mejoría del dolor. Se presenta fundamentalmente en los hemangiomas ulcerados del área del pañal y del labio, pudiendo producir dificultades tanto para comer como para defecar u orinar. Los niños presentan irritabilidad y alteraciones del sueño. Para su tratamiento se puede usar acetaminofén oral, anestésicos locales; el ungüento de clorhidrato de lidocaína al 2,5% se ha empleado sin problemas. Finalmente, el láser de colorante pulsado disminuye el dolor y promueve la Re epitelización en los hemangiomas ulcerados. (Belzunce & Casellas 2004, pp. 58-59)

## Localizaciones problemáticas de los Hemangiomas Infantiles

Por otro lado, Cordisco (2005) explica que la mayoría de los hemangiomas son localizados e involucionan espontáneamente, por lo que existe un mínimo grupo que puede ocasionar seria morbilidad. El reconocimiento temprano de estas localizaciones problemáticas y la rápida intervención terapéutica pueden ayudar a evitar posteriores complicaciones. (p. 106)

**Mentón y cuello:** Los hemangiomas localizados en el área mandibular que comprometen el mentón, el labio inferior, la región preauricular y la cara anterior del cuello tienen un 50% de posibilidades de acompañarse de hemangiomas en la vía aérea que pueden ocasionar trastornos en la respiración y alimentación, por este motivo deben ser monitoreados frecuentemente. (p. 106-107)

### Figura 6. Hemangioma con compromiso de vía aérea



Figura 6. Hemangioma con compromiso de vía aérea

**Hemangiomas orbitarios:** Este tipo de hemangioma puede obstruir el eje visual, comprimir el globo o crecer dentro de la órbita dejando secuelas como deformación corneal, estrabismo, ptosis, proptosis y ambliopía (40%). Estos hemangiomas pueden ser periorbitarios, intraorbitarios e infraorbitarios. Siempre requieren estudios por imágenes y deben ser evaluados por un oftalmólogo pediatra. La medicación temprana con corticoides intralesionales, sistémicos y/o interferón puede evitar secuelas irreversibles. (Cordisco 2005, pp. 106)

**Figura 7. Hemangioma Periorbitario**

*Figura 7. Hemangioma Periorbitario*

**Hemangiomas de labio:** Los hemangiomas localizados en la semimucosa labial se ulceran espontáneamente durante la fase de crecimiento rápido, requiriendo tratamiento precoz.

**Figura 8. Hemangioma en labio superior**

*Figura 8. Hemangioma labio superior*

**Hemangiomas infantiles con mayor riesgo de complicaciones**

Por su parte Lobos (2011), en su artículo sobre los Hemangiomas infantiles destaca una importante clasificación sobre los Hemangiomas infantiles con mayor riesgo de complicaciones y que se asocian con otras patologías, entre los cuales se mencionan los siguientes:

- 1) **HI perioculares:** Pueden interferir en el desarrollo normal de la visión y generar ambliopía provocada tanto por la compresión extrínseca del globo ocular, que genera vicios de refracción, como por el bloqueo del paso de la luz a través de la pupila, que produce privación del estímulo visual y estrabismo secundario. Cuando se extienden al espacio retro bulbar pueden causar un daño directo del nervio óptico y si se extienden al área intraorbitaria tienen mayor riesgo de ambliopía que los que se mantienen en área exclusivamente palpebral. Se recomienda durante la fase de proliferación una evaluación clínica mensual por un oftalmólogo pediátrico, ya que incluso HI pequeños pueden producir alteraciones de la visión.
- 2) **HI ubicados en labios y áreas intertriginosas:** Tienen mayor riesgo de ulceración y sangramiento. Es importante advertir a los padres para un adecuado tratamiento con medidas generales.
- 3) **HI que afectan el conducto auditivo:** Pueden provocar su oclusión parcial o total y dificultar la audición u originar otitis a repetición, por lo tanto, requiere una evaluación periódica por el otorrino.
- 4) **HI segmentarios en el área de la barba y el cuello:** Pueden estar asociados a hemangiomas subglóticos que dificultan la respiración por obstrucción de la vía aérea.
- 5) **HI segmentarios faciales:** pueden asociarse a alteraciones estructurales y de la vasculatura denominados con el acrónimo PHACES. Se presenta con mayor frecuencia en niñas.
- 6) **HI múltiples:** Habitualmente los HI se presentan como una lesión cutánea única, pero en un 10-25% de los casos las lesiones son múltiples. La presencia de seis o más HI

cutáneos es muy infrecuente y ocurre en aproximadamente el 3% de los niños con HI. (pp.829-830)

### **Complicaciones de los hemangiomas infantiles**

En lo que corresponde a los hemangiomas infantiles, estos pueden presentar una serie de complicaciones en la salud del paciente llegando incluso a comprometer la vida del mismo, ya sea por una complicación en casos extremos presentado por una insuficiencia cardiaca o respiratoria, además de estos, se podría llegar a presentarse una complicación grave en esta patología comprometiéndolo la vida del paciente por sangrado.

Entre las complicaciones más frecuentes que se pueden presentar en los hemangiomas infantiles se encuentra la ulceración la cual se puede presentar entre un 5% a 15% de los casos y siempre va requerir de tratamiento.

Dependiendo del tipo y ubicación en donde se presente el hemangioma van a tener mayor riesgo de ulcerarse, entre los que tienen mayor factor de riesgo se encuentran los hemangiomas mixtos, los que poseen un tamaño mayor y los hemangiomas que se encuentran localizados en ciertos lugares anatómicos como en el labio inferior, en cuello y los que se encuentren en la región perineal.

La ulceración presentada viene acompañada por ciertos síntomas que afectan tanto la salud del paciente como la estética del mismo, ya que debido a esta complicación se puede llegar a tener secuelas cicatrizales. Cuando se presenta esta complicación se corre el riesgo de tener una sobreinfección, anemia por sangrado y dolor, el cual puede llegar a ser un factor indicativo de la aparición de la úlcera.

En la literatura consultada se resaltan ciertas localizaciones anatómicas que se asocian con un riesgo mayor de presentar un compromiso en cuanto a la función vital de algún órgano, vía y defectos estéticos importantes como se muestra en la siguiente tabla:

**Tabla 5. Localizaciones anatómicas ocasionalmente asociadas a compromiso de funciones vitales, defectos estéticos y otras complicaciones causadas por los hemangiomas infantiles**



*Tabla 5. Localizaciones anatómicas ocasionalmente asociadas a compromiso de funciones vitales*

Nota: Giachettia A, Magdalena M y García R. Actualización sobre los hemangiomas infantiles  
Arch. Argent Pediatr 2013;111(6):537-545

Por otro lado, otra categoría de hemangiomas que pueden presentar complicaciones a nivel facial son los hemangiomas tipo orbitarios, los cuales pueden provocar obstrucción del campo

visual, compresión del globo ocular o crecimiento intraorbitario, provocando como secuela astigmatismo.

Los hemangiomas infantiles pueden llegar a comprometer, en algunos casos y dependiendo de las características de cada tipo de hemangioma, la salud del paciente; pero también pueden llegar a comprometer la estética dejando secuelas importantes a nivel social de la persona debido a que los hemangiomas faciales pueden llegar a producir grandes deformidades estéticas que podrían afectar en la autoestima del niño o niña afectado.

Otra de las localizaciones problemáticas es cuando se presentan hemangiomas localizados en la zona anogenital, ya que estos pueden afectar la diuresis y catarsis por acción mecánica, y suelen ulcerarse. Los hemangiomas parotídeos se caracterizan por tener una fase de involución más prolongada y en su evolución pueden afectar la función glandular o comprimir el nervio facial. (Giachetti, Magdalena y García, 2013, pp.540-542)

Los hemangiomas alarmantes son lesiones extensas de crecimiento desmedido, generalmente ubicadas en el área cervicofacial. Ocasionan destrucción tisular o desfiguración estética grave, pueden comprometer estructuras o funciones vitales, y ocasionar insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a flujo elevado.

Una de las características de los hemangiomas es que pueden aparecer en cualquier región del cuerpo, por lo tanto, los hemangiomas que aparecen en la región de la cabeza y el cuello deben ser tomados como alto riesgo ya que tienen un compromiso importante a nivel intracraneal o de la vía aérea en el caso de ser localizados en el cuello. Los hemangiomas hepáticos focales, múltiples y difusos casi siempre requieren evaluaciones especiales y tratamiento, ya que suelen comprometer la función hepática y ocasionar insuficiencia cardíaca. (Giachetti, Magdalena y García, 2013, pp.540-542)

Existen diferentes síndromes asociados a los hemangiomas cutáneos que pueden causar complicaciones potencialmente letales en la salud del paciente, cuando se presentan hemangiomas a nivel de la cara (hemangiomas faciales) y de gran tamaño se aumentan las posibilidades de caer en un síndrome llamado PHACES, el cual se define como una enfermedad neuro cutáneo, que asocia la presencia de hemangiomas con un tamaño grande, los cuales presentan una o más anomalías estructurales.

### **Epidemiología del síndrome PHACE**

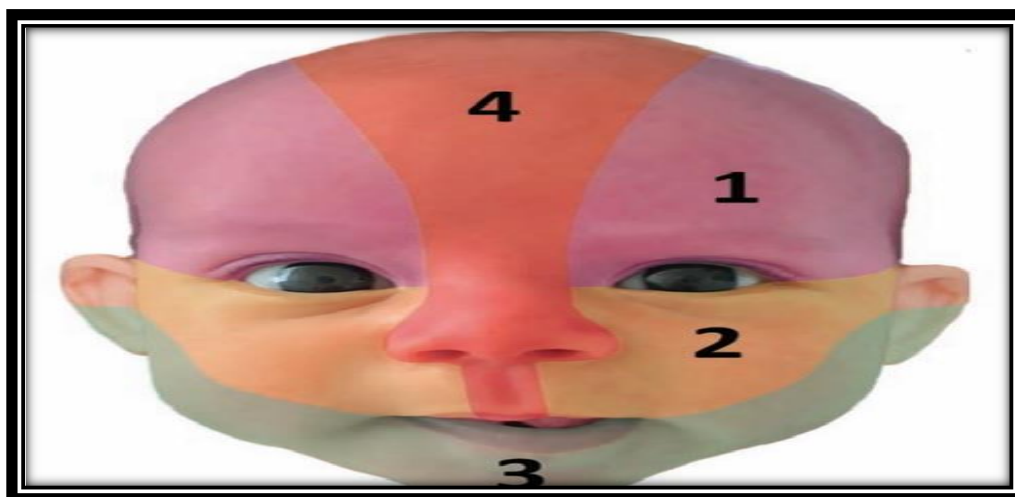
Se estima que el síndrome de PHACES se ve en alrededor de un 2,3% de los HI (de cualquier tamaño) localizados en cara. Si se delimita la población con HI segmentarios en cara, la prevalencia de síndrome de PHACES aumenta a 20% - 31%. Es el síndrome neuro cutáneo más prevalente, y es más frecuente en mujeres. (Fajre, Navarrete y Buchroithner, 2015, pp.188)

### **Etiopatogenia del síndrome de PHACE**

Aún no se conoce el mecanismo exacto mediante el cual se desarrolla el síndrome de PHACES, sin embargo, la evidencia actual y la literatura consultada sugiere que su fisiopatología sería distinta a la de los HI aislados. (p.188)

Según los autores Fajre, Navarrete y Buchroithner (2015) mencionan que Haggstrom y colaboradores describieron patrones de distribución de HI segmentarios en cabeza y cuello. Sus observaciones orientan con respecto a la fisiopatología y sugieren una posible alteración a nivel de los campos de desarrollo fetal (developmental field defect), así como también sugieren al tratante sobre las posibles malformaciones asociadas. La incidencia de malformaciones no parece depender del tamaño de los HI segmentarios, sino que más bien de su localización y distribución. (p.189)

**Figura 9. Patrones de distribución de Hemangiomas segmentarios en cabeza descritos por Haggstrom et al. Se destacan los sectores 1 al 4. (Imagen original de Fajre et al., adaptada de Haggstrom et al.)**



*Figura 9. Patrones de distribución Hemangiomas segmentarios*

La disposición de un HI en el segmento 1 se asocia a un mayor riesgo de presentar PHACES en comparación a otras localizaciones. Si tiene PHACES y compromete el segmento 1 o bilateral (de cualquier segmento) tienen mayor riesgo de presentar malformaciones cerebrovasculares, estructurales cerebrales y oculares. Las anomalías cardíacas y de línea media tienden a asociarse a HI del segmento 3, así como los hemangiomas de la vía aérea. (p.188)

Los autores hacen referencia al estudio retrospectivo realizado por Melnick y colaboradores, donde presentan una serie de 23 pacientes con el síndrome de PHACE, el cual describen que el compromiso más frecuente es el del segmento 1 (74%), seguido por el segmento 3 (61%), segmento 2 y 4 (ambos 35%). De los casos descritos, 48% tenían compromiso de más de un segmento y 30% eran bilaterales. (Fajre, Navarrete y Buchroithner, 2015, pp.189)

### **Clínica del síndrome de PHACE**

Mencionan los autores que las características clínicas del síndrome de PHACES son extremadamente polimorfas. Los hemangiomas asociados a PHACES son generalmente segmentarios, con periodos más prolongados de crecimiento y regresión en comparación a los HI usuales. Pueden presentarse como un conjunto de pápulas, no siempre tendrán un aspecto de placa. Pueden no progresar de la lesión precursora inicial, involucionando rápidamente, lo cual dificulta su diagnóstico. Se complican más frecuentemente con ulceración y tienen mayor asociación a hemangiomas internos, especialmente en cerebro. Su distribución no se limita a la cabeza, pudiendo localizarse en tronco superior o incluso en extremidades superiores. La mayoría de los casos de PHACES tienen sólo una o dos malformaciones estructurales. Aproximadamente el 70% de los pacientes tienen sólo una de las manifestaciones extracutáneas. (Fajre, Navarrete y Buchroithner, 2015, pp. 189)

#### División de las alteraciones en el síndrome de PHACES

- 1) Cutáneas: Hemangiomas de gran tamaño y segmentarios faciales que pueden afectar a uno o varios dermatomas.
  
- 2) Extra cutáneas: Entre las alteraciones extra cutáneas se pueden encontrar las malformaciones vasculares y cerebrovasculares, las cuales se catalogan como las dos malformaciones más frecuentes en esta categoría. También se mencionan las malformaciones de la fosa posterior incluyendo el síndrome de Dandy-Walker, atrofia cerebelosa disgenesia/agenesia del vermis.

Las alteraciones mencionadas son de gran relevancia, ya que están asociadas con mayor frecuencia a casos de accidentes cerebrovasculares, en especial los que afectan a las arterias carótidas. Además, se relacionan con otras alteraciones neurológicas durante la niñez.

Antes del año 2009, no existía una clasificación adecuada para el diagnóstico de este síndrome, por lo que el diagnóstico se realizaba por sospecha, ante los signos y síntomas que presentaba el paciente. Los autores mencionan que en el año 2009 se propusieron los criterios diagnósticos para el síndrome de PHACES, como se muestran en la siguiente tabla:

**Tabla 6. Criterios diagnósticos para el síndrome de PHACES**

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

Tabla 6. Criterios diagnósticos para el síndrome de PHACES

Nota: Jiménez Castillo MI, Moleon Rodríguez FJ, Martín Masot R. Caso sobre posible síndrome de PHACES. Rev Pediatr Atención Primaria. 2017; 19:51-6

Tomando en cuenta la información brindada por la tabla mostrada anteriormente (tabla 3), podemos derivar los siguientes criterios para referirse al síndrome de PHACES como tal o si se trata de un posible síndrome de PHACES:

- 1) Síndrome de PHACES: Si es un hemangioma facial con un tamaño mayor de 5cm de diámetro, más un criterio mayor mostrado en la tabla o que tenga dos criterios menores.
  
- 2) Posible Síndrome de PHACES: En esta situación se presenta 3 situaciones, la primera se daría cuando se presente un hemangioma facial con más de 5cm de diámetro, más un criterio menor, la segunda situación se puede definir cuando se presenta un hemangioma en la región del cuello o en la parte superior del tronco, más un criterio mayor o que presente dos criterios menores, y por último la tercera situación se puede dar cuando no está presente el hemangioma pero se presenten dos criterios mayores. (Castillo, Rodríguez y Masot, 2017, pp.51-54)

### **Hemangioendotelioma Kaposiforme**

De acuerdo con la Asociación Española de pediatría (2017) el hemangioendotelioma Kaposiforme es catalogado como un tumor vascular raro, este tumor vascular tiene una incidencia de 0,07/100.000 niños por año. Se refiere a este Hemangioma como un tumor localmente agresivo cuya principal complicación en la salud de los pacientes es el fenómeno de Kasabach-Merritt, el cual es caracterizado por presentar trombocitopenia severa y coagulopatía de consumo, este fenómeno por presentar estas características puede llegar a comprometer la vida del paciente.

Así mismo, Ortiz, Duran, Sánchez & Arellano (2018) exponen el caso de un recién nacido en el que destacaba la presencia de una masa nodular bien delimitada en la zona media de la pierna izquierda, características eritematosas con núcleo de consistencia firme rodeado de área elástica según mencionan los autores.

**Figura 10. Hemangioendotelioma Kaposiforme en región interna de pierna izquierda**



*Figura 10. Hemangioendotelioma Kaposiforme en región interna de pierna izquierda*

### **Síndrome Kasabach-Merrit**

Según Muñoz, Palomo, Flórez, Pérez, Vergara & Dájer (2018), desarrollaron un estudio sobre revisión de la literatura del síndrome Kasabach-Merrit, argumentan que este síndrome es poco frecuente, tiene alta mortalidad y se caracteriza por una lesión vascular de crecimiento rápido asociado a coagulopatía de consumo y trombocitopenia. (p.7)

Los hemangiomas son tumores benignos comunes en la población pediátrica, que es el resultado de la proliferación anormal de los vasos sanguíneos. Se ha argumentado que la exposición a elementos subendoteliales o endotelio anormal genera agregación y activación

plaquetaria llevando a la trombocitopenia y trastorno de coagulación. (Muñoz, Palomo, Flórez, Pérez, Vergara & Dájer 2018, pp.8)

Explican los autores que la asociación de los Hemangiomas y la trombocitopenia fue descrita por primera vez por Haig Kasabach y Katherine Merrit en el año de 1940, de ahí proviene el nombre para este síndrome. Usualmente es una anomalía vascular que se agranda rápidamente produciendo coagulopatía de consumo, trombocitopenia, hipofibrogenemia, anemia hemolítica microangiopática, además este síndrome se asocia en un 90% a un Hemangioendotelioma Kaposiforme. (p.8-9)

### **Fisiopatología del síndrome Kasabach-Merrit**

Según la Doctora Georgina Hall (2001) en su estudio sobre el síndrome de Kasabach-Merrit define la fisiopatología de este síndrome como un proceso que se lleva a cabo por el atrapamiento de plaquetas por el endotelio de proliferación anormal dentro del Hemangioma, lo que resulta en la activación de plaquetas con un consumo secundario de factores de coagulación.

Existen varios hallazgos que respaldan la hipótesis del atrapamiento de plaquetas mencionado por la doctora Georgina como el estudio de isótopos iniciales con plaquetas marcadas con Cr, realizado por Brizel y Racuglia en el año de 1965. La forma en que las plaquetas quedan atrapadas no está clara, pero, si no se debe a un atrapamiento físico, la exposición y la adhesión a elementos subendoteliales o endotelio anormal dentro del hemangioma puede resultar en la agregación y activación de las plaquetas. (p. 854-855)

## **Diagnóstico del Síndrome Kasabach-Merrit**

### **Por medio de Imágenes**

- Tomografía computarizada (TC)
- Resonancia magnética (RM)

Es importante señalar que los hemangiomas son vistos como masas homogéneas persistentes e intensamente brillantes en las tomografías computarizadas (TC) con contraste. La resonancia magnética (RM) de los hemangiomas muestra masas densamente lobuladas densamente circunscritas con una intensidad de señal intermedia en imágenes. (Hall, 2001)

### **Tratamiento del síndrome de Kasabach-Merrit**

Según Lloret (2004), los pacientes con este fenómeno presentan en realidad tumores vasculares tipo hemangioendotelioma kaposiformes y angioma en penacho. La autora considera que está justificada una actitud terapéutica agresiva debido a la alta mortalidad asociada a este fenómeno. En este estudio sobre el tratamiento médico de lo Hemangiomas se menciona que como primera elección se suelen utilizar corticosteroides sistémicos e IFN.

La respuesta es variable, por lo que algunos estudios recomiendan tratamiento con citostáticos como vincristina y ciclofosfamida, y posible complementación con pentoxifilina, ácido aminocaproico y ácido tranexámico. También la combinación de varios tratamientos incluyendo factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, embolización, y exéresis quirúrgica deben ser considerados. Si lo anterior no es suficiente, puede indicarse la radioterapia. (p.89)

### Enfoque clínico en hemangiomas infantiles (Indicaciones y factores)

Antes de iniciar el abordaje terapéutico y manejo de los hemangiomas infantiles es necesario tomar en cuenta ciertos factores con el fin de tomar la mejor decisión en cuanto a la terapia farmacológica a utilizar o los métodos de intervención, tomando en cuenta los riesgos y beneficios que estos puedan implicar en la salud del paciente.

Indicaciones previas y factores a tomar en cuenta antes de la intervención del hemangioma infantil:

**Tabla 7. Indicaciones y factores en la intervención de los hemangiomas infantiles**

Indicaciones	Factores
El tratamiento urgente de deterioro funcional existente o inminente, presencia de dolor o sangrado	Edad del paciente
Evaluación para determinar e identificar anomalías estructurales importantes asociadas a hemangiomas	Fase de crecimiento de la lesión
Tratamiento de elección para reducir la probabilidad de desfiguración permanente o a largo plazo	Localización y tamaño de la lesión
El tratamiento de emergencia de las complicaciones que potencialmente amenazan la vida del paciente	Severidad de las complicaciones y urgencia de la intervención

*Tabla 7. Indicaciones y factores en la intervención de los hemangiomas infantiles*

Nota: Darrow D, Greene A, Mancini A, Nopper A, Pediatrics, October 2015, volume136/issue 4: e1060-E1104

## Diagnóstico

De acuerdo con Battistella, Verdú, Rodríguez, Simón & Parra (2005) se pueden aplicar estudios complementarios en el diagnóstico de los Hemangiomas infantiles como lo son la ultrasonografía con ecodoppler, es una técnica útil como ayuda en el diagnóstico de esta patología. También los autores mencionan en su revisión sobre los Hemangiomas infantiles que la resonancia magnética es la mejor modalidad a utilizar para diagnosticar esta patología, además permite detectar por imágenes, el crecimiento profundo de los Hemangiomas. (p.157)

Cabe señalar un punto importante en cuanto a la realización de un adecuado diagnóstico de los Hemangiomas, ya que se deben investigar metódicamente pacientes con grandes hemangiomas de cabeza, cuello y parte superior de tronco, para descartar el riesgo de defectos intracraneales, oculares, cardíacos, aórticos y por el mayor riesgo de presentar en esas zonas tumores como el hemangioendotelioma kaposiformes y el angioma de células en penacho. (Battistella, Verdú, Rodríguez, Simón & Parra 2005, pp.157-158)

De la misma forma el diagnóstico de la mayoría de los hemangiomas infantiles se realiza mediante un examen físico, también se realiza un estudio sobre la evolución histórica de la lesión. En cuanto a la evolución histórica clínica del hemangioma se debe de recoger cierta clase de datos relacionadas con la gestión, periodo perinatal y los detalles evolutivos de la lesión. Entre un 30-50% de los HI presentan una lesión precursora en forma de mácula pálida, rosada o telangiectásica, la cual puede confundirse con malformaciones capilares, nevus anémicos, nevus hipocrómicos o traumatismos. (Baselga et Al. 2016, pp.256-265)

## **Diagnóstico diferencial**

Debe realizarse un diagnóstico diferencial de los HI profundos con gliomas nasales, quistes dermoides, miofibromatosis infantil, neuroblastomas, neuro fibromas plexiformes, pilomatricomas, lipomas y otros sarcomas, si bien las técnicas de imagen suelen ser suficientes para esclarecer el diagnóstico.

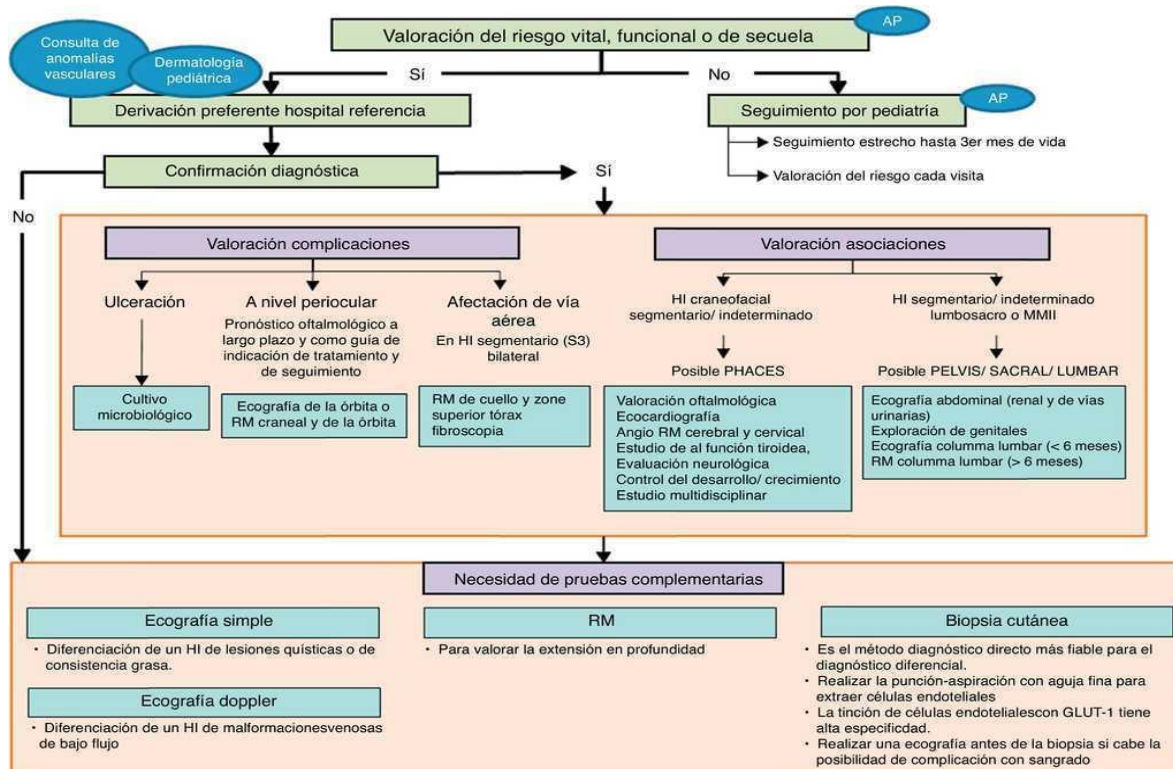
A su vez, los HI multifocales deben diferenciarse de la linfangioendoteliomatosis multifocal, el síndrome de Bean y la histiocitosis de células de Langerhans. Por último, los HI superficiales pueden confundirse con hemangiomas en penachos, hemangioendoteliomas kaposiformes, hemangiopericitomas o angiosarcomas. (Baselga et Al. 2016, pp.256-265)

## **Técnicas diagnósticas**

De acuerdo con Darrow, Greene, Mancini & Nopper 2015, la imagen del Hemangioma infantil no suele ser necesaria. Las imágenes pueden ser necesarias cuando el diagnóstico es incierto, cuando es necesaria una evaluación de la extensión, cuando el IH es un posible marcador de síndrome PHACE o LUMBAR, o cuando se debe controlar la respuesta al tratamiento. Cuando se realizan imágenes de un Hemangioma infantil, el ultrasonido es la modalidad preferida para el diagnóstico. (p.788)

A su vez se Baselga et al. 2016, mencionan que los estudios de imagen pueden ser de gran utilidad para establecer un diagnóstico, pero no existe consenso sobre cuándo indicarlos para determinar la extensión interna de un HI. En general, las pruebas analíticas son de escasa ayuda para el diagnóstico del HI. (pp.256-265)

**Figura 11. Esquema para el diagnóstico de los Hemangiomas Infantiles**



*Figura 11. Esquema para el diagnóstico de los Hemangiomas Infantiles*

Nota: Baselga et al., 2015, Consenso español sobre el Hemangioma Infantil

Cabe destacar que en la figura mostrada anteriormente se presenta un esquema que brinda las recomendaciones formuladas en cuanto al diagnóstico de los Hemangiomas infantiles. Un adecuado diagnóstico de esta patología es de suma importancia, debido a que el inicio de la terapia farmacológica se basa en determinar si el Hemangioma presenta algún riesgo importante en la salud del paciente.

## Ecografía Doppler

Esta técnica se utiliza para el diagnóstico de los Hemangiomas infantiles, es considerada como una técnica no invasiva y de mucha ayuda en el enfoque inicial del paciente. Esta técnica resulta especialmente útil en niños al no requerir de excesiva cooperación por parte del paciente para ser llevada a cabo, por lo que no se considera necesario utilizar sedación. Este procedimiento es llevado por un radiólogo experimentado, la ecografía con Doppler permite determinar su origen vascular y evaluar las características del flujo sanguíneo dentro de ella, pero no permite valorar con extrema precisión la extensión de ésta.

Según la literatura consultada, esta técnica está indicada en:

- Hemangiomas profundos (subcutáneos).
- Estudios de localización y evolución de Hemangiomas infantiles viscerales (Hepáticos).
- Seguimiento evolutivo de los Hemangiomas infantiles complicados, con el fin de poder valorar su involución.
- Técnica útil en el síndrome de PHACE para evaluar las anomalías arteriales a nivel cervical. (Lobos 2011, pp.830)

### **Mecanismo de acción del Propranolol en Hemangiomas infantiles**

El mecanismo de cómo el propranolol realiza la disminución del HI aún no es claro. Varios mecanismos de acción han sido sugeridos.

- 1) **Vasoconstricción:** se atribuye a una disminución de la liberación de óxido nítrico,  $\beta$ -bloqueadores tales como propranolol, inhiben la vasodilatación mediada por adrenalina, provocando la contracción de los capilares, y reduciendo el flujo de sangre al hemangioma.
  
- 2) **Disminución de la expresión de genes proangiogénicos:** propranolol reduce la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), e inhibe la tubulogénesis, lo que impide la angiogénesis de las células endoteliales micro vasculares; retrasando el crecimiento del HI.
  
- 3) **Activación de la apoptosis:** la regresión del tumor producido por células endoteliales no diferenciadas se produce principalmente durante la fase de involución y se acelera por el bloqueo  $\beta$ -adrenérgico. (Castañeda, De la cruz, García, Pérez & Sánchez 2016, pp.327)

### **Mecanismo de acción de los Corticosteroides en Hemangiomas infantiles**

Los corticoides, una vez que atraviesan la membrana celular, se unen a su receptor citoplasmático soluble y este complejo hormona receptor se mueve hacia el núcleo de la célula, donde regula la transcripción de un número limitado de genes implicados en la apoptosis. En esencia, los corticoides disminuyen la síntesis de moléculas proinflamatorias (citocinas e interleucinas), inhiben ciertos mediadores de la inflamación (prostaglandinas y leucotrienos), ejercen efectos antiproliferativos sobre las células e inhiben las reacciones inmunes (especialmente la función de monocitos y linfocitos T). Así, los corticoides se presentan principalmente como antiinflamatorios, inmunosupresores y antiproliferativos. (Torrelo & Pérez 2005, pp.72)

## **Tratamiento farmacológico**

El tratamiento farmacológico con corticosteroides sistémicos fueron el pilar del tratamiento desde la década de 1960, posteriormente se revolucionaria esta terapia luego del descubrimiento casual en el año 2008 de la mejoría en la patología en lactantes tratados con terapia de b-bloqueantes (propranolol).

## **Terapia farmacológica con b-bloqueadores**

El mecanismo de acción del propranolol, un bloqueante no selectivo de los receptores B-adrenérgicos que se ha utilizado para tratar trastornos cardíacos, no se conoce completamente. En la literatura se mencionan ciertas propuestas o teorías de cómo podría actuar esta categoría farmacológica en la regresión de la patología como por ejemplo se proponen mecanismos de acción que incluyen vasoconstricción, inhibición de la angiogénesis y disminución en cuanto a la producción de Óxido Nítrico.

En la literatura consultada, se menciona que, en marzo 2014 la FDA aprueba una formulación oral de propranolol para el tratamiento de los hemangiomas infantiles. Posteriormente un gran estudio aleatorizado y controlado en 2015 en el tratamiento de hemangiomas infantiles mostró eficacia cuando se dosificaba a 3,4 mg/kg por día.

En cuanto a las contraindicaciones para el empleo de beta bloqueadores en los hemangiomas infantiles se incluyen hipotensión, bradicardia sinusal, insuficiencia cardiaca, asma e hipersensibilidad asociada al fármaco. Los autores sugieren precauciones especiales para los niños con síndrome de PHACE y presenten anomalías intracraneales de alto riesgo.

Las recomendaciones para el tratamiento previo, la evaluación y el escenario óptimo para iniciar la terapia seguirá evolucionando y variará entre los médicos. Una historia clínica completa y examen físico con especial atención a los sistemas cardíacos y pulmonares ayuda en la evaluación de la candidatura de un niño para el inicio con propranolol.

Aunque algunos médicos obtienen electrocardiograma pretratamiento o realizan la consulta con cardiología antes del comienzo del propranolol, es incierto el valor de esa pesquisa en pacientes con una historia clínica sin complicaciones cardíacas y examen físico normal.

Un informe de consenso recomienda iniciación de la terapia con propranolol en un entorno clínico con monitoreo cardiovascular por hora durante 2 horas después del inicio y recomienda monitoreo de repetición para los aumentos de dosificación de  $> 0.5$  mg / kg por día para los lactantes  $> 8$  semanas de edad. La internación para el inicio del propranolol se considera para bebés  $< 8$  semanas de edad o lactantes con edad post concepcional  $< 48$  semanas.

La **dosis** de administración recomendada de propranolol es de 1 a 3,4 mg / kg por día dividida en 2 ó 3 dosis. La duración del tratamiento es por lo general hasta los 8 a 12 meses de edad, o entre 3 y 12 meses de tratamiento, dependiendo de la edad de inicio y la respuesta clínica. El rebote del crecimiento después de la interrupción de la terapia se informa en 5% a 25% de los pacientes.

### **Efectos adversos del propranolol**

Los **efectos adversos** más comunes del propranolol incluyen las alteraciones del sueño, manos y pies fríos, diarrea, e hiperreactividad bronquial. Los efectos adversos raros incluyen bradicardia e hipotensión, que son generalmente por hipoglucemia asintomática, y grave, que puede estar asociada con una disminución la capacidad de respuesta o convulsiones.

Las precauciones que pueden reducir el riesgo de hipoglucemia con el tratamiento con propranolol incluyen su administración después de alimentarse; sostener la dosis cuando el paciente está enfermo o con una disminución de la ingesta oral, vómitos o diarrea; y evitar intervalos prolongados de más de 6 horas entre alimentaciones.

Una serie de informes de casos y series de casos han reportado éxito con uso de timolol tópico, un b bloqueante utilizado para tratar el glaucoma, en el tratamiento del HI superficial no complicado.

### **Terapia farmacológica con Corticosteroides**

Para los pacientes con **contraindicaciones** o respuesta inadecuada a la terapia con propranolol, los corticosteroides pueden ser una alternativa eficaz de tratamiento. La mayoría de los estudios apoyan la dosificación con prednisolona o prednisona orales a 2 a 3 mg / kg por día dada en una dosis única por la mañana. Generalmente son necesarios varios meses de tratamiento; el tratamiento tiene más probabilidades de éxito cuando se inicia durante la proliferación del HI.

### **Efectos adversos de los corticoesteroides**

La terapia con corticosteroides a largo plazo puede estar asociada con muchos **efectos adversos**, incluyendo irritabilidad, trastornos del sueño, irritación gástrica, hipertensión, inmunosupresión, supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, la desaceleración del crecimiento lineal y facies cushingoides.

Estos efectos adversos se vieron más frecuentemente a mayores dosis y tratamiento prolongado y suelen ser reversibles. Se recomienda el monitoreo periódico de la toxicidad potencial, especialmente elevación de la presión arterial y la tasa de disminución del crecimiento.

Las inyecciones de esteroides intralesionales a menudo son eficaces en los tratamientos de los HI pequeños, bien localizados. Sin embargo, aunque los efectos adversos sistémicos han sido comunicados raramente, los esteroides intralesionales pueden ser sistémicamente absorbidos, especialmente cuando se administran en dosis más grandes o múltiples inyecciones, y la dosificación óptima y el perfil de seguridad no están bien estudiados.

Como resultado, esta modalidad ya no se considera como terapia de primera línea para la mayoría de los HI. Los esteroides tópicos de alta potencia se han reportado como eficaces en el tratamiento de HI superficiales pequeños, aunque su uso en gran medida está siendo reemplazado por el tratamiento con b-bloqueantes tópicos. (Darrow et al. 2015)

## **Terapias alternativas en el tratamiento de los hemangiomas infantiles**

### **Interferón alfa**

Lloret (2004) en su artículo sobre el tratamiento médico de los Hemangiomas infantiles hace referencia que distintos tipos de interferón (IFN) fueron los primeros reguladores anti angiogénicos endógenos identificados. En el tratamiento de los hemangiomas se han usado con éxito el IFN alfa 2 y posteriormente beta 2, apreciando que detienen el crecimiento y favorecen la disminución de tamaño, incluso con mayor potencia que los corticoides. (p.85-86)

El mismo autor señala que, inicialmente era un tratamiento indicado en hemangiomas de gran tamaño, con algún compromiso funcional o riesgo vital (como obstrucción de vía aérea), pero la gravedad de los efectos adversos neurológicos limita su indicación a lesiones con riesgo vital o funcional severo que no respondan a corticosteroides. Además, menciona que:

Greinwald y col recomiendan aumentos de dosis graduales de un millón de unidades cada mes, hasta alcanzar una dosis de 3 MU/m<sup>2</sup> /día. Se administra de forma subcutánea a una dosis diaria de 1 a 3 MU por m<sup>2</sup> de superficie corporal, aunque hay autores que describen un efecto similar con dosis de 3 MU/m<sup>2</sup> diarias que con 2 MU/m<sup>2</sup> administradas a días alternos. En niños con área de superficie corporal menor a 0,6 m<sup>2</sup> (generalmente menores de 2 años), se recomienda administrar una dosis de 100.000 U/Kg. La duración media del tratamiento es de 2 a 6 meses, y la eficacia descrita varía entre un 30 y un 70%. (p.86)

De la misma manera, Baselga et al (2016) mencionan que, el interferón alfa se considera como alternativa en la terapia farmacológica de esta patología, aunque en los lactantes este método puede provocar diplejía espástica.

### **Tratamiento con láser**

El tratamiento con láser en los HI está indicado en 3 situaciones: en la fase proliferativa, aunque no como primera opción, en los HI ulcerados y como tratamiento de telangiectasias y alteraciones texturales residuales.

Las intervenciones quirúrgicas están fundamentalmente indicadas en el tratamiento de las secuelas, aunque gracias al propranolol las secuelas que necesitan corrección quirúrgica han disminuido considerablemente.

La cirugía puede ser la primera opción de tratamiento en HI pedunculados, HI con ulceración dolorosa y persistente, compresión sobre el globo ocular y deformidad progresiva facial. Una vez se ha establecido la indicación quirúrgica, el niño debe ser intervenido idealmente antes de los 4 años de edad. (Baselga et al 2016, pp.256-265)

En el caso de los Hemangiomas superficiales, el tratamiento con láser ya sea de colorante pulsado o Nd-Yag puede ser útil, según la literatura consultada este método no consigue disminuir el volumen de la lesión. Otra alternativa de tratamiento con láser vascular puede ser útil para hemangiomas complicados ulcerados. En una o dos sesiones de láser vascular sobre la úlcera del hemangioma suele conseguir una reepitelización de la misma, y disminuye considerablemente el dolor. Sin embargo, en ocasiones se menciona que puede observarse un empeoramiento de la úlcera. (Gutiérrez & Toledo 2007, pp.38-39)

## **Vincristina**

Esta terapia con vincristina, es considerada como un tratamiento de segunda línea y se reserva para los casos graves que no responden a terapias convencionales. Se administra por vía endovenosa de 0,05mg / kg ó 1mg / m<sup>2</sup> por al menos 15 semanas. Tiene una alta tasa de respuesta de regresión del Hemangioma infantil, pero con alto riesgo de efectos adversos: fatiga, alopecia, estreñimiento, dolor abdominal; neuropatía periférica; toxicidad hematológica y secreción inadecuada de hormona antidiurética (Lobos 2011, pp.832)

De la misma manera, Almaraz, Gutiérrez, Bieler, Hernández, González & Villar (2010), mencionan que, las indicaciones más reconocidas de la vincristina se dan cuando el tratamiento con corticosteroides ha fracasado y no hay un riesgo vital o funcional inmediato en pacientes con edades menores o igual a 6-12 meses, cuando no pueden administrarse corticoides debido a efectos secundarios graves o imposibilidad para retirarlos completamente y cuando el tratamiento con el interferón fracasa o si existe una contraindicación. (p.143)

## **Ciclofosfamida**

De igual forma que la vincristina, en dosis bajas actúa como inhibidor de la angiogénesis en tumores de modelos murinos. Se ha descrito efectiva en 10 casos en la literatura médica, en hemangiomas diseminados con riesgo vital no respondedores a los tratamientos previos. La pauta utilizada fue con dosis de 10 mg/kg/día, 4 días por semana, cada 14 días, de 1-4 ciclos. No se han detectado efectos secundarios destacables.

### **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

En este capítulo se presentará el método para la investigación “Análisis comparativo del uso del propranolol vs corticoesteroides empleados en hemangiomas cutáneos en la población infantil en edades entre 1 a 7 años a nivel mundial.

#### **Método**

El presente trabajo de investigación será llevado a cabo por medio de una revisión bibliográfica donde se recolecta documentos relacionados con el tema de investigación. Se realizó una búsqueda de las principales fuentes de información y bases de datos, como de la Biblioteca Nacional de Salud y seguridad Social “Binasss”, Biblioteca Virtual de Salud “BVS”, las diferentes bases de datos como, Pubmed, Scielo, Elsevier y también de la página Infomed, así como se tomaron datos de importancia de la ONU. Para la realización del trabajo de investigación se admitieron documentos más distinguidos que guardaran relación e interés con el análisis comparativo del propranolol y corticoesteroides empleados en los hemangiomas infantiles.

#### **Diseño**

Según los autores Gómez, Navas, Aponte-Mayor & Betancourt (2014), una revisión bibliográfica constituye una etapa fundamental de todo proyecto de investigación y debe garantizar la obtención de la información más relevante en el campo de estudio, de un universo de documentos que puede ser muy extenso. (p. 158)

La revisión bibliográfica o estado del arte corresponde a la descripción detallada de cierto tema o tecnología, por lo tanto, una búsqueda bibliográfica debe hacerse desde una perspectiva estructurada y profesional. La metodología propuesta para la revisión bibliográfica puede ser aplicada a cualquier tema de investigación para determinar la relevancia e importancia del mismo y asegurar la originalidad de una investigación. Además, permite que otros investigadores

consulten las fuentes bibliográficas citadas, pudiendo entender y quizá continuar el trabajo realizado. (Gómez, Navas, Aponte-Mayor & Betancourt. 2014, pp.159)

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Para la realización de esta investigación, fueron incluidos aquellos artículos que refieren información sobre el propranolol utilizado en los hemangiomas infantiles, así como aquellos artículos que refieren sobre las características, tratamiento farmacológico, dosis ya sea del propranolol o de los corticoesteroides empleados para su debido abordaje terapéutico, también se incluyen artículos que mencionen complicaciones en la salud de los pacientes con esta patología y que cumplan con el rango de edad establecido para el análisis comparativo.

Se utilizaron ensayos clínicos y estudios que indiquen la utilización de cada grupo terapéutico en diferentes poblaciones infantiles con el fin de determinar e investigar las ventajas y desventajas de cada grupo, así como de su eficacia y seguridad en cuanto a la regresión satisfactoria de la patología en investigación. Además, hubo lectura de artículos en idiomas inglés o español, que cumplieran con los criterios antes mencionados.

Se excluyeron los artículos que no se encontraran dentro del rango de edad antes mencionado, los documentos que no tenían respaldo científico para la investigación fueron excluidos, artículos incompletos que no contaban con resumen, metodologías ni resultados contundentes. También fueron excluidos los artículos que fueron redactados en idiomas que fueran diferentes al inglés y el idioma español.

### Fuentes de información

En esta sección se tomarán en cuenta los siguientes artículos científicos para la realización de la revisión bibliográfica.

**Tabla 8. Fuentes de información**

Año	Autores	Título	País	Descripción
2001	Bennett, Fleischer, Chamlin & Frieden	Oral Corticosteroid used is effective for cutaneous Hemangiomas	Estados Unidos	En este artículo se determina la eficacia de la terapia sistémica con corticosteroides en el tratamiento de los Hemangiomas cutáneos, además evaluaron la relación de la dosis utilizada con la respuesta y los efectos adversos presentados durante el tratamiento terapéutico. A los pacientes se les administró una dosis diaria media de prednisona equivalente de 2,9 mg / kg (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,7-3,1 mg / kg) durante una media de 1,8 meses (IC del 95%, 1,5-

				2,2 meses). Los autores refieren que el tratamiento sistémico con corticosteroides parece ser efectivo para los hemangiomas cutáneos problemáticos de la infancia.
<b>2003</b>	Mateache, Suso, Gómez, Velasco, Calvo, Sánchez & Orejas	Interferón-alfa y hemangiomas orbitarios infantiles	España	En este artículo se realizó un estudio retrospectivo de 4 pacientes, diagnosticados de hemangioma orbitario en la infancia. Se administró interferón-alfa 2b a la dosis de 3 millones U/m <sup>2</sup> de superficie corporal, en inyección subcutánea diaria, durante un período de tiempo mínimo de 3,5 meses. Se compararon las lesiones a través de la exploración clínica y por métodos de imagen (ecografía, TAC, RNM) antes, durante y después del tratamiento, estimándose el

				porcentaje de reducción de la lesión con respecto al tamaño inicial de la misma.
<b>2004</b>	George, Sharma, Jacobson, Simon & Nopper	Adverse Effects of Systemic Glucocorticosteroid Therapy in Infants with Hemangiomas	Estados Unidos	En este artículo los autores pretenden evaluar los efectos adversos de los glucocorticoides utilizados en corto y largo plazo en pacientes que sufren de Hemangiomas infantiles. Se realizó un estudio retrospectivo de los lactantes tratados con glucocorticoides durante un periodo de 3 años. En el estudio realizado por los autores se identificaron 141 pacientes con Hemangiomas infantiles, de esa cantidad de pacientes 22 fueron tratados con glucocorticoides, con la finalidad de documentar los efectos adversos de esta terapia en un determinado tiempo.

2005	Tincopa, Alemán, Membrides & Suárez	Eficacia clínica y seguridad de los corticoides sistémicos a altas dosis en Hemangiomas	Perú	<p>En este estudio se realizó un análisis prospectivo y de intervención en 201 pacientes con 238 hemangiomas que acudieron a una consulta semanal en el Hospital infantil “José Luis Miranda” de Santa Clara, Cuba en el periodo de septiembre del 2003 a febrero de 2005. En el estudio se seleccionaron a 24 pacientes para ser tratados con corticosteroides sistémicos, se les administró prednisona en una dosis de 3mg/Kg/día, por la mañana durante 12 semanas, posteriormente la dosis fue disminuida en forma progresiva. El propósito de este estudio fue establecer la eficacia clínica y determinar los efectos adversos de los corticosteroides a altas dosis, así como de</p>
------	-------------------------------------	---	------	---

				precisar con qué frecuencia se utiliza este tratamiento.
<b>2010</b>	Michael E. Kelly, Anna M. Juern, William J. Grossman, Dennis W. Schauer & Beth A. Drolet	Immunosuppressive Effects in Infants Treated with Corticosteroids for Infantile Hemangiomas	Estados Unidos	Los pacientes que acudieron al Centro de Anomalías Vasculares y Marcas de Nacimiento en el Hospital Infantil de Wisconsin desde el 1 de noviembre de 2006 hasta el 28 de febrero de 2008, se inscribieron de manera prospectiva en el estudio. Se incluyeron los bebés menores de 6 meses con IH complicados que requerían tratamiento con corticosteroides orales. El objetivo del estudio fue evaluar los efectos inmunosupresores de la terapia con Corticosteroides en infantiles diagnosticado con Hemangiomas
<b>2011</b>	Lobos	Hemangiomas de la infancia: Manejo actual	Chile	En este artículo se proporciona un

			<p>análisis acerca de los Hemangiomas de la infancia, se describen sus características clínicas, el riesgo de asociaciones que presentan con otras patologías y la evolución que se presenta en ellos. Se habla sobre nuevos hallazgos asociados a anomalías vasculares de la infancia, debido a esto se ha obligado a establecer cambios en lo que corresponde al manejo y el diagnóstico de estas lesiones, se enfatiza en que se debe de realizar fuerte énfasis en el manejo multidisciplinario de esta patología. Este artículo proporciona una visión</p>
--	--	--	---

				<p>clara sobre las alternativas de estudio y tratamiento que se debe seguir en el abordaje terapéutico de los Hemangiomas infantiles.</p>
<b>2011</b>	<p>Janmohamed, Madern, Nieuwenhuis, De Laat &amp; Oranje</p>	<p>Evaluation of intra-lesional corticosteroids in the treatment of periocular hemangioma of infancy</p>	<p>Holanda</p>	<p>Este artículo tiene como objetivo evaluar la efectividad de los corticosteroides intra-lesionales en el tratamiento de la HOI periocular. Se seleccionaron a todos los pacientes con HOI periocular que solo habían sido tratados con corticosteroides intralesionales en el hospital de niños en Rotterdam, desde 1993 hasta 2009. El tratamiento se</p>

			<p>estandarizó de acuerdo con un protocolo prospectivo. Se incluyeron un total de n = 34 pacientes. No hubo complicaciones en absoluto después de la terapia. Fue necesaria una segunda inyección intralesional en cinco pacientes. En el seguimiento después de 6 y 12 meses después de la inyección, el 94 y el 91% de los pacientes, respectivamente, tuvieron regresión del IH. El astigmatismo, el puntaje de actividad del hemangioma y las evaluaciones globales mejoraron después del tratamiento.</p>
--	--	--	--

<b>2011</b>	Ahmed Awadein & Mohamed A Fakhry	Evaluation of intralesional propranolol for periocular capillary hemangioma	Egipto	El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia del Propranolol intralesional en el manejo de los Hemangiomas perioculares. Se realizó un estudio prospectivo en 22 pacientes consecutivos con hemangioma periocular. Doce pacientes se sometieron a una inyección intralesional de propranolol y diez pacientes se sometieron a una inyección intralesional de Triamcinolona.
<b>2011</b>	Moredo, De la peña, Matos, Monzón & Cárdenas	Presentación de 3 casos de hemangiomas infantiles tratados con propranolol	Cuba	En este artículo se da la presentación de 3 casos de Hemangiomas infantiles que fueron abordados

			<p>farmacológicamente con Propranolol por vía oral, en el Hospital pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez", de La Habana. Los autores proponen tratamiento con propranolol a la dosis de 2 mg/kg/d en 2 subdosis. Se toma foto documentación al inicio del tratamiento y mensual. Como conclusión se aporta que en los 3 casos presentados se evidenció una respuesta al tratamiento desde las primeras semanas con muy buena evolución y sin presencia de efectos adversos.</p>
--	--	--	---

2013	Moredo & Pastrana	Experiencia en el tratamiento de los Hemangiomas infantiles con Propranolol de producción nacional	Cuba	<p>En este artículo se evaluó el efecto y seguridad del propranolol de producción nacional para tratar Hemangiomas infantiles en la fase proliferativa. Se realizó un estudio descriptivo y aplicado con una serie de 21 pacientes con 26 Hemangiomas infantiles en fase proliferativa, estos pacientes fueron atendidos en la consulta de Dermatología del Hospital pediátrico "Juan Manuel Márquez", y tratados con propranolol de producción nacional por vía oral a 2 mg/kg/día en 2 subdosis. Los pacientes fueron evaluados en consulta quincenal hasta el tercer mes de tratamiento, y después, mensualmente, hasta los 6 meses de duración de este. Se realizó un registro de los efectos</p>
------	----------------------	--	------	---

				<p>adversos. Por lo tanto, al final del estudio se concluyó que, en todos los casos, en los primeros días después de comenzado el tratamiento, su efecto positivo (cambios favorables en la coloración o tamaño) fue evidente. Los efectos adversos fueron leves y autolimitados. Se alcanzó respuesta excelente o buena en el 99 % de los pacientes a los 6 meses de tratamiento.</p>
<b>2013</b>	El Essawy & Galal	Parenteral corticosteroids followed by early surgical resection of large amblyogenic eyelid hemangiomas in infants	Egipto	<p>El propósito de este estudio fue evaluar los resultados y las complicaciones de la resección quirúrgica temprana de hemangiomas ambliogénicos del párpado subdérmico de gran tamaño en lactantes después de la administración</p>

				<p>parenteral previa a corto plazo de corticosteroides.</p> <p>Dieciséis bebés recibieron dexametasona 2 mg / kg / día en dos dosis divididas durante tres días consecutivos antes de la escisión quirúrgica programada de hemangiomas de párpados grandes. Se accedió a las lesiones a través de un pliegue del párpado superior, incisión debajo de la ceja o una incisión subciliar del párpado inferior.</p>
<b>2013</b>	Xiao, Li, Zhang & Yu	Propranolol therapy of infantile hemangiomas: efficacy, adverse effects, and recurrence	China	<p>Este estudio presenta la evaluación de la eficacia, efectos adversos y la recurrencia del uso del Propranolol oral en el tratamiento de los Hemangiomas infantiles. Los participantes fueron tratados con propranolol oral tres veces al día, con</p>

			<p>un seguimiento de los efectos adversos en pacientes hospitalizados. La dosis inicial fue de 2 mg / kg por día, que se aplicó durante el resto del tratamiento. La duración de la terapia fue planeada para 4-6 meses; Si hubo una recaída significativa, el período de tratamiento se extendió. Tres observadores realizaron una evaluación de puntuación de gravedad basada en una fotografía para evaluar la eficacia mediante una escala analógica visual (VAS). Por lo tanto, se demuestra al final que el propranolol oral 2 mg / kg por día fue un tratamiento bien tolerado y eficaz, efectos adversos leves y baja recurrencia para hemangiomas infantiles. El propranolol ahora debe usarse como</p>
--	--	--	--

				tratamiento de primera línea en hemangiomas cuando se requiere intervención.
<b>2014</b>	Salvo F, De Olivera N, Álvarez M y Giachetto G	Propranolol en el tratamiento de los Hemangiomas: una alternativa terapéutica	Uruguay	Este estudio tuvo como objetivo describir la experiencia del uso del Propranolol en 6 niños con Hemangiomas infantiles. El estudio describe que, se incluyeron 6 niños (5 niñas y un varón); rango 1 mes y 21 días a 20 meses. Las topografías fueron: labio superior con compromiso de narina 2, mejilla izquierda 1, raíz nasal e intraorbitario 1, intraocular 1, múltiple 1. Al final del estudio se refiere que en todos los casos la respuesta fue favorable con disminución progresiva de las lesiones en los primeros meses de tratamiento. Ninguno presentó complicaciones.

<b>2015</b>	Baselga E, Wittel J, Arbolave D, Bosch M, Sanz Á, Laguna R, Losada J, Martín Á, Monta L, Gutiérrez J, Martín-Santiago A, Bellón P, Cáceres J, Fernández A, Casa A y Villa M	Consenso Español sobre el Hemangioma infantil	España	En este artículo de revisión se proporciona evidencias científicas sobre el diagnóstico y tratamiento de los Hemangiomas infantiles. Se explica sobre las recomendaciones a seguir en cuanto a la clasificación, complicaciones, tratamiento y seguimiento de los Hemangiomas infantiles. Esta revisión proporciona un algoritmo de suma importancia sobre la actuación y el manejo multidisciplinario que derivan de criterios de los distintos especialistas que participan en cuanto al abordaje clínico que se realiza a los pacientes con esta patología.
<b>2015</b>	Villamil, Méndez, Martínez, Girón, Fernández,	Uso neonatal de del Propranolol en	España.	En este estudio se exponen 4 casos de pacientes diagnosticados con Hemangioma

	Reyes, Martínez, Rojas Sánchez, Hernández & Ruiz	Hemangiomas segmentarios faciales		segmentario facial, Los neonatos fueron tratados de forma hospitalaria inicial con propranolol, tras firma de consentimiento informado, y fueron ingresados para control de aparición de complicaciones. Tres de los cuatro casos clínicos fueron diagnosticados de síndrome de PHACE. El propranolol fue efectivo en el 100% de los pacientes, demostrando involución de los hemangiomas.
<b>2015</b>	Léauté-Labrèze, Hoeger, Mazereeuw, Guibaud, Baselga, Posiunas, Phillips, Caceres, Lopez, Ballona, Friedlander, Powell, Perek, Metz, Barbarot, Maruani, Szalai, Krol, Boccara,	A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma	Estados Unidos	Este estudio publicado por The New England Journal of Medicine, realizó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, adaptativo, fase 2-3 que evaluó la eficacia y seguridad de una solución oral de propranolol pediátrica específica en lactantes de 1 a 5 meses de edad con

	<p>Foelster, Febrer, Su, Buckova, Torrelo, Cambazard, Grantzow, Wargon, Wyrzykowski, Roessler, Bernabeu, Valencia, Przewratil, Glick, Pope, Birchall, Benjamin, Mancini, Vabres, Souteyrand, Frieden, Berul, Mehta, Prey, Boralevi, Morgan, Heritier, Delarue, &amp; Voisard</p>		<p>hemangioma infantil en proliferación que requiere terapia sistémica. Los bebés fueron asignados al azar para recibir placebo o uno de los cuatro regímenes de propranolol (1 o 3 mg de propranolol base por kilogramo de peso corporal por día durante 3 o 6 meses). Se realizó un análisis provisional preplanificado para identificar el régimen a estudiar para el análisis de eficacia final. El punto final primario fue el éxito (resolución completa o casi completa del hemangioma objetivo) o el fracaso del tratamiento de prueba en la semana 24, según evaluaciones independientes, centralizadas y cegadas de fotografías estandarizadas. Este ensayo mostró que el</p>
--	--	--	---

				propranolol fue efectivo en una dosis de 3 mg por kilogramo por día durante 6 meses en el tratamiento del hemangioma infantil.
<b>2018</b>	Polites, S. F., Rodrigue, B. B., Chute, C., Hammill, A., & Dasgupta, R.	Propranolol versus steroids for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas	Estados Unidos	Se realizó una revisión retrospectiva en pacientes con HI ulcerados tratados con propranolol o esteroides en una única institución de atención terciaria entre 2007 y 2014. Características del paciente, características del hemangioma y resultados, incluido el tiempo de cicatrización y las complicaciones de los medicamentos. Se compararon entre propranolol y esteroides.
<b>2019</b>	Wu, Guo, Wang, Li, Wang & Song	Associations between the short-term efficacy and clinical characteristics of	China	En este estudio realizado en china, se realizó un análisis retrospectivo con 82 menores de un

		<p>Infantile Hemangioma: Treated with Propranolol</p>	<p>año de edad con Hemangioma infantil tratados con Propranolol. En el estudio se incluyeron 27 pacientes del sexo masculino y 55 del sexo femenino. Los pacientes se agruparon según su efecto (excelente, bueno y regular / pobre). Se usó ANOVA o la prueba t para evaluar las relaciones entre el efecto y las características clínicas de los HI. La edad media de inicio del tratamiento fue de 3.5 (<math>\pm</math> 2.11) meses. El tiempo medio de seguimiento para el grupo fue de 6,2 meses (1,5-16 meses). No hubo asociaciones significativas entre la eficacia a corto plazo y el género. El estudio menciona que, el grosor del tumor se asoció con la eficacia a corto plazo en pacientes con IH. El</p>
--	--	---	--

				propranolol se puede obtener un mejor resultado cuando el grosor del tumor <1.2 cm en un tiempo corto.
--	--	--	--	--

Tabla 8. Fuentes de información

### Categorías de análisis

Tabla 9. Tabla de categorías de análisis y definiciones

Categoría	Definición
Propranolol	El propranolol es una clase de medicamento llamado beta-bloqueador. Este medicamento funciona relajando los vasos sanguíneos y reduciendo el ritmo cardíaco para mejorar el flujo de sangre y disminuyendo la presión arterial. El propranolol también se utiliza para tratar el ritmo cardíaco irregular, ciertos tipos de temblores y estenosis subaórtica hipertrófica (una enfermedad del músculo del corazón). También se usa para evitar angina (dolor de

	pecho), dolores de cabeza por migraña, y mejorar la supervivencia después de un infarto. (Medlineplus, 2019)
Corticosteroides	Los corticosteroides incluyen hormonas secretadas por la corteza suprarrenal y análogos sintéticos de estas hormonas. La corteza suprarrenal segrega hidrocortisona, que posee actividad glucocorticoide y mineralocorticoide débil. También segrega el mineralocorticoide aldosterona. Entre los glucocorticoides sintéticos se encuentran los medicamentos como betametasona, dexametasona y prednisolona. (OMS, 2004)
Hemangiomas cutáneos	Los hemangiomas presentes de forma premonitoria en el nacimiento, durante 10-12 meses de vida crecen por hiperplasia. Hemangioma es un término que procede del griego y significa tumor de sangre, es el tumor cutáneo más común en la infancia. Se clasifican dentro de las anomalías vasculares

	<p>congénitas. Generalmente esta enfermedad se expresa en su aspecto clínico tan variado como los hemangiomas. Su naturaleza variable, su extensión y el factor patógeno disontogénico, junto al tiempo y duración de su acción son responsables de un considerable polimorfismo estructural y topográfico de estos procesos. Los Hemangiomas tienen una fase de proliferación rápida posterior al nacimiento que va desde el tercer mes al noveno, rara vez hasta los dieciocho meses. Posteriormente la fase de involución ocurre gradualmente desde los dos a los seis años de edad y se completa a los diez años. (Rodríguez et al. 2017, pp.486-487)</p>
Eficacia	<p>Según The European Patients Academy (2015), La eficacia se refiere a la capacidad de un medicamento de proporcionar un efecto beneficioso (una relación beneficio/riesgo positivo) cuando se estudia en un ensayo clínico. Cuando se habla en términos de eficacia frente a efectividad, esta última se refiere al buen funcionamiento del tratamiento en la práctica de</p>

	la medicina en el mundo real, frente a la eficacia, que determina el buen funcionamiento de un tratamiento en los ensayos clínicos o estudios de laboratorio.
Seguridad	Es el conjunto de elementos estructurales, procesos, instrumentos y metodologías basadas en evidencias científicamente probadas que proponen por minimizar el riesgo de sufrir un evento adverso en el proceso de atención de salud o de mitigar sus consecuencias.  (MINSALUD, 2014)

Tabla 9. Tabla de categorías de análisis y definiciones

Nota: Elaboración propia

## CAPITULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En el siguiente capítulo se presentarán los resultados de la investigación, la cual fue basada en una revisión bibliográfica tomando en cuenta los objetivos específicos anteriormente planteados, con el fin de dar respuesta a la pregunta de investigación y al objetivo general planteado en el capítulo 1 de esta investigación.

### **Categoría 1. Avances en el manejo terapéutico de los Hemangiomas infantiles**

Según Mateache, Suso, Gómez, Velasco, Calvo, Sánchez & Orejas (2003), en su estudio sobre el interferón Alfa y Hemangiomas orbitarios infantiles mencionan que, con el objetivo de conseguir mejores resultados y, de evitar los efectos secundarios de la terapia corticoidea, nuevas alternativas terapéuticas se han desarrollado en los últimos años. De todas ellas, es el interferón alfa-2, una molécula con propiedades anti angiogénicas. Desde que en 1989 se usara por primera vez con éxito, muchos han sido los artículos que se han publicado describiendo su eficacia en el tratamiento de los hemangiomas infantiles. (p. 14)

Por lo tanto, el interferón alfa puede constituir una alternativa terapéutica eficaz para el tratamiento de los hemangiomas infantiles con participación periocular y, compromiso visual, aunque los efectos secundarios pueden ser importantes. Entre los que destacan, fiebre durante los primeros días de administración, cambios en el carácter y neutropenia transitoria. Sin embargo, son los efectos secundarios sobre el sistema nervioso los que más preocupan por su posible irreversibilidad. En aproximadamente un 25% de los pacientes tratados con interferón aparecen alteraciones neurológicas. En los lactantes, lo más frecuente son alteraciones motoras menores y, generalmente transitorias como retraso o inestabilidad en la marcha y retraso en la adquisición de los movimientos finos de las manos, pero el efecto adverso más grave encontrado en la literatura, y por el cual se pone en duda su uso en lactantes, es la diplegia espástica.

Un ejemplo de lo mencionado anteriormente es el estudio realizado por Barlow (1998), donde describió 5 casos en un grupo de 26 lactantes con Hemangiomas tratados con interferón alfa; 3 de ellos quedaron con secuelas permanentes relacionadas con la deambulación. Si bien la

incidencia de la misma y, la probabilidad de que no se resuelva o deje secuelas en la deambulaci3n no est1 del todo definida, se considera necesario m1s estudios para precisar el posible efecto beneficioso de los programas de dosis bajas con esta terapia.

Seg1n Tincopa, Alem1n, Membrides & Su1rez (2005) mencionan que, durante muchos a1os el manejo terap1utico de primera l1nea en los hemangiomas infantiles han sido los corticosteroides sist1micos, en cuanto se presentan Hemangiomas resistentes a esta terapia con corticosteroides, los autores mencionan que ha sido documentada y considerada como primera l1nea de tratamiento la terapia con el interfer3n  $\alpha$ -2a sist1mico. Otras alternativas mencionadas, que se consideran efectivas son la criocirug1a y la cirug1a convencional. Tambi1n se ha observado que la vincristina ha sido usada en Hemangiomas grandes con mal pron3stico y en tumores vasculares asociados al fen3meno de Kasabach-Merritt. (p.198)

Por otra parte, L1aut1-Labr1ze et al (2015) en su ensayo aleatorizado y controlado del propranolol oral en hemangioma infantil mencionan que hist3ricamente, los glucocorticoides sist1micos fueron el pilar del tratamiento para los hemangiomas infantiles complicados, el interfer3n alfa y vincristina utilizada para lesiones refractarias a la terapia con glucocorticoides. La eficacia de estos tratamientos es variable y todos tienen problemas de seguridad asociados. (p.736)

Simult1neamente, en el estudio se menciona que, en el a1o 2008, varios de los autores actuales informaron casos de regresi3n del Hemangioma en ni1os tratados con Propranolol oral, un agente bloqueador del receptor  $\beta$ -adren1rgico no selectivo. Por otro lado, numerosos estudios retrospectivos e informes de casos y dos ensayos peque1os controlados por placebo, posteriormente apoyaron la eficacia de este tratamiento (generalmente a una dosis de 2 mg por kilogramo de peso corporal por d1a). (p.736)

Por lo tanto, seg1n lo mencionado en el p1rrafo anterior, a partir del a1o 2008 el tratamiento de los Hemangiomas infantiles sufrir1a un cambio, en cuanto a las alternativas terap1uticas con las que se contaban en a1os anteriores. La incorporaci3n del Propranolol beneficiar1a a la poblaci3n pedi1trica debido a los m1ltiples ensayos cl1nicos que se realizar1an posterior al descubrimiento

por la Dra. Léauté-Labréze y colaboradores, con el fin de determinar la eficacia y seguridad de este fármaco, debido a que la terapia con Corticosteroides e interferón alfa, producían efectos secundarios considerables en la salud de los infantes.

Al mismo tiempo, Lobos (2011) menciona que, recientemente se han publicado algunos casos de Hemangiomas infantiles pequeños y focales fueron tratados en forma tópica con Timolol al 0,5% con buenos resultados. También se refiere sobre otros tratamientos que por lo general son complementarios como lo son: láser decolorante pulsado y cirugía. (p.832)

Un ejemplo de lo mencionado en el párrafo anterior, es el estudio realizado por Chambers y colaboradores (2012), donde evalúan la eficacia del Timolol tópico al 0,25% en el tratamiento de los hemangiomas infantiles perioculares. El estudio conto con 13 pacientes con una edad media al inicio de la administración de 4.8 meses, se obtuvieron resultados positivos en la regresión de la lesión a los 2 meses de tratamiento, donde no se reportaron efectos adversos.

Por lo tanto, la incorporación de los Beta-bloqueadores en el manejo de los Hemangiomas infantiles cutáneos aportaría una alternativa terapéutica que sería demostrada como un tratamiento eficaz y seguro debido a que los efectos adversos presentados son más leves que los presentados durante el uso de los Corticosteroides, que durante mucho tiempo han sido catalogados como el fármaco de elección en esta patología. Los descubrimientos de nuevas alterativas terapéuticas son de suma importancia en el manejo de patologías que afectan a la población pediátrica, debido a que su manejo es más complicado, aún más cuando se presentan en edades tempranas; por lo tanto, es un beneficio para el paciente contar con fármacos seguros y eficaces, que puedan acortar el tiempo de tratamiento y que presenten en gran medida una disminución de efectos adversos que puedan complicar la finalización de la terapia, ya que por lo general la regresión de esta patología se llega a alcanzar en tiempos prolongados.

## **Categoría 2. Efectividad y seguridad del Propranolol Vs Corticosteroides en Hemangiomas infantiles**

En esta sección se analizará la eficacia y seguridad tanto del propranolol como los corticosteroides mediante diferentes estudios que permitan demostrar y analizar sus beneficios en el manejo terapéutico de esta patología.

De acuerdo con Bennett, Fleischer, Chamlin & Frieden (2001) en Estados Unidos, realizan un estudio para determinar la eficacia de los corticosteroides orales en Hemangiomas cutáneos, mediante una revisión sistemática de la literatura, tienen como objetivo determinar la eficacia de la terapia sistémica con corticosteroides en el tratamiento de hemangiomas cutáneos problemáticos y de gran tamaño, además de evaluar la relación de la dosis con la respuesta y los efectos adversos. (p.1208)

En dicho estudio se evaluaron un total de 184 pacientes con Hemangiomas infantiles tratados con Corticosteroides. La edad media de los pacientes al inicio de la administración fue de 4,5 meses. El análisis estadístico reveló una dosis diaria promedio de Prednisona equivalente de 2,9 mg/kg, administrada durante una media de 1,8 meses de edad (Véase la tabla 10). En este estudio se pudo observar que la tasa de respuesta media fue del 84%, mientras que la tasa media de rebote fue del 36%. En cuanto a la ocurrencia de los efectos adversos, estos se reportaron en un 35% de los pacientes. (p.1209)

**Tabla 10. Datos sobre la revisión sistemática cuantitativa**

Study and Year	Patients, No. †	Oral Corticosteroid Regimen	Prednisone Equivalent Dose, mg/kg per Day‡	Mean Initial Dose Duration, mo	Mean Time to Response, wk
Zarem and Edgerton, <sup>7</sup> 1967	7	Prednisolone, 20 mg/d	2.4	1.25	2.5
Fost and Esterly, <sup>8</sup> 1968	5	Prednisone, 20 mg/d	2.7	0.5	1.0
Brown et al., <sup>9</sup> 1972	7	Prednisone, 30-40 mg once daily	2.3	1.75	Unknown
Femenia and Sarinana, <sup>10</sup> 1976 (in Spanish)	6	Prednisone, 2 mg/kg once daily	1.0	2.1	Unknown
Bartoshesky et al., <sup>11</sup> 1978	21	Prednisone or equivalent, 3 mg/kg per day	3.0	Unknown	Unknown
Sasaki et al., <sup>12</sup> 1984	14	Methylprednisolone, 3 mg/kg per day for 3 d, then 1.5 mg/kg once daily; repeat every 6 wk if effective	1.0	2.5	Usually <1
Enjolras et al., <sup>13</sup> 1990	11 (all severe)	Prednisone, 1-2 mg/kg per day	1.6	5.4	Unknown
Pongprasit, <sup>14</sup> 1992	16	Prednisone, 3-4 mg/kg per day	3.4	4.8	Unknown
Sadan and Wolach, <sup>15</sup> 1996	53	Prednisone, 3 or 5 mg/kg per day in 4 doses ( $\leq 40$ mg/d); 40 got 1 cycle, 8 got 2 cycles, and 5 got 3 cycles	4.5	0.5	1-2 in 68% of patients
Akyüz et al., <sup>16</sup> 2001	44	Prednisolone, 2 mg/kg per day	2.0	Unknown	Unknown
Weighted average (95% confidence interval)	<b>184</b>	NA	2.9 (2.7-3.1)	1.8 (1.5-2.2)	NA

Tabla 10. . Datos sobre la revisión sistemática cuantitativa

Nota: Bennett et al., 2001, p. 1210

**Tabla 11. Valores porcentuales de la tasa media de respuesta y rebote**

<b>Response, %§</b>	<b>Rebound, %  </b>	<b>Adverse Effects Reported (No.)</b>
100	0	None
100	60	Mild growth decrease (1)
100	43	None
83	17	None
90	65	Temporary growth decrease (1), irritability, changed appetite, gastrointestinal tract upset
60	60	None
64	Unknown	Severe growth decrease (4)
100	Unknown	Cushingoid, infection
93	20	Cushingoid (28), transient decreased growth (2), osteoporosis (1), behavior change (53)
70	25	Moon face (19), increased appetite (nearly all), irritability (15)
<b>84 (78-89)</b>	<b>36 (29-44)</b>	<b>NA</b>

*Tabla 11. Valores porcentuales de la tasa media de respuesta y rebote*

Nota: Bennett et al., 2001, p. 1210

El estudio mostró una tasa de respuesta media del 84%, menor que la reportada por unos autores, debido a que en otros casos se utilizaba una dosis mucho mayor (4.5mg/kg por día) pero en menos tiempo, esta dosis fue utilizada en el estudio realizado por Sadan & Wolach (1996), en donde reportaron un 93% de respuesta a la terapia. Por lo que se demuestra que la terapia con Corticosteroides en Hemangiomas infantiles es efectiva, los autores mencionan que una administración de Prednisona de 2-3mg/kg por día, resulta en un 75% de respuesta y una dosis superior a 3mg/kg por día, resulta en un 94% de respuesta. De acuerdo a lo mencionado anteriormente, una dosis alta de Corticosteroides conlleva también a aumentar la aparición y el

riesgo de efectos adversos durante la terapia, lo que podría causar que el paciente abandone el tratamiento, entre los más comunes se reportan irritabilidad, cambios en el comportamiento y uno de los más severos es el retraso del crecimiento. Por lo que se hace aún más importante la realización de estudios que determinen la dosis óptima y frecuencia del uso de Corticosteroides en el tratamiento de los Hemangiomas infantiles.

De la misma manera, Tincopa, Alemán, Membrides & Suárez (2005) en Perú, realizan un estudio con el objetivo de evaluar el comportamiento de los Hemangiomas infantiles con el uso de Corticosteroides sistémicos. El ensayo clínico prospectivo y de intervención se realizó con 24 pacientes con Hemangiomas infantiles que acudían a consulta semanal en el Hospital infantil “José Luis Miranda” de Santa Clara en el período comprendido de septiembre 2003 a febrero del 2005. De esta manera, el ensayo clínico realizado pretende establecer la eficacia de los Corticosteroides sistémicos a altas dosis en Hemangiomas y precisar con qué frecuencia se utiliza este tratamiento. (p.196)

En este estudio también se pudo apreciar que los resultados con la terapia Corticosteroidea fueron positivos en cuanto a la disminución efectiva del tamaño del Hemangioma conforme pasen los meses (véase la tabla 12), con una dosis establecida de 3mg/kg/día por la mañana (dosis única) durante 12 semanas. Al igual que el estudio anterior, se logra demostrar la eficacia del uso de Corticosteroides, pero en cuanto a las reacciones adversas encontradas en este estudio se sobrepasa el porcentaje del estudio anterior, pues los autores encontraron 31 reacciones adversas en 19 de los 21 niños que terminaron el tratamiento, lo que equivale a un 90,5% durante el primer mes de tratamiento.

El hecho por lo cual se ve respaldado lo mencionado anteriormente, a un aumento de la dosis con Corticosteroides se ve aumentado por el porcentaje de las reacciones adversas, lo que lleva en algunos casos a suspender la terapia como en este caso 3 (1.50%) de los 24 pacientes abandonaron el tratamiento, lo cual podría ser catalogado como una desventaja el uso de esta terapia para algunos pacientes. Por ejemplo, Boon y colaboradores mencionados por Tincopa et

al (2005) refieren que, los Corticosteroides también deprimen el sistema inmune, por lo que debe de evitarse las vacunas a virus atenuados durante el tratamiento. Por lo tanto, el uso prolongado de esta terapia expone al paciente a una serie de enfermedades e infecciones a temprana edad, se considera de suma importancia tomar en cuenta el riesgo-beneficio antes de iniciar la terapia con este grupo farmacológico.

**Tabla 12. Evolución del tamaño de las lesiones durante la terapia con corticosteroides**

<b>Descriptores</b>	<b>Inicio</b>	<b>Primer mes</b>	<b>Tercer mes</b>
<b>Media (cm)</b>	<b>2,59</b>	<b>2,33</b>	<b>1,99</b>
<b>Valor mínimo</b>	<b>1,0</b>	<b>0,4</b>	<b>0</b>
<b>Valor máximo</b>	<b>5,9</b>	<b>4,0</b>	<b>4,0</b>

*Tabla 12. Evolución del tamaño de las lesiones durante la terapia con corticosteroides*

Nota: Tincopa et al., 2005, p.199

En cuanto al Propranolol, múltiples estudios se han realizado desde su descubrimiento en el año 2008 de forma aleatoria por Léauté-Labréze y colaboradores, donde descubrieron que el Propranolol tenía cierto efecto en cuanto a la regresión del tamaño y volumen del Hemangioma, luego que de fuese administrado por orden del médico tratante, a causa de elevación de la presión arterial causada por los corticosteroides que estaban siendo administrados al paciente con esta patología.

Un ejemplo de lo mencionado anteriormente es el estudio realizado por Léauté-Labréze et al, entre febrero de 2010 y noviembre de 2011, con un total de 460 pacientes de forma aleatorizada que recibieron Propranolol con el fin de determinar la eficacia y seguridad de este fármaco en los Hemangiomas infantiles. En el ensayo se observa que para determinar y evaluar la eficacia del

Propranolol, los autores se enfocaron en la observación de los cambios de coloración y tamaño del Hemangioma, en la resolución completa o casi completa del Hemangioma a tratar y en el engrosamiento de la piel. La seguridad se evaluó mediante el análisis de eventos adversos (es decir, cualquier cambio adverso en la condición entre el momento del consentimiento informado y el final del ensayo o 5 días después del último tratamiento del ensayo). Para comprender más sobre el procedimiento de este ensayo se puede observar la figura 12.

**Figura 12. Régimen de dosificación del Propranolol Vs Placebo**

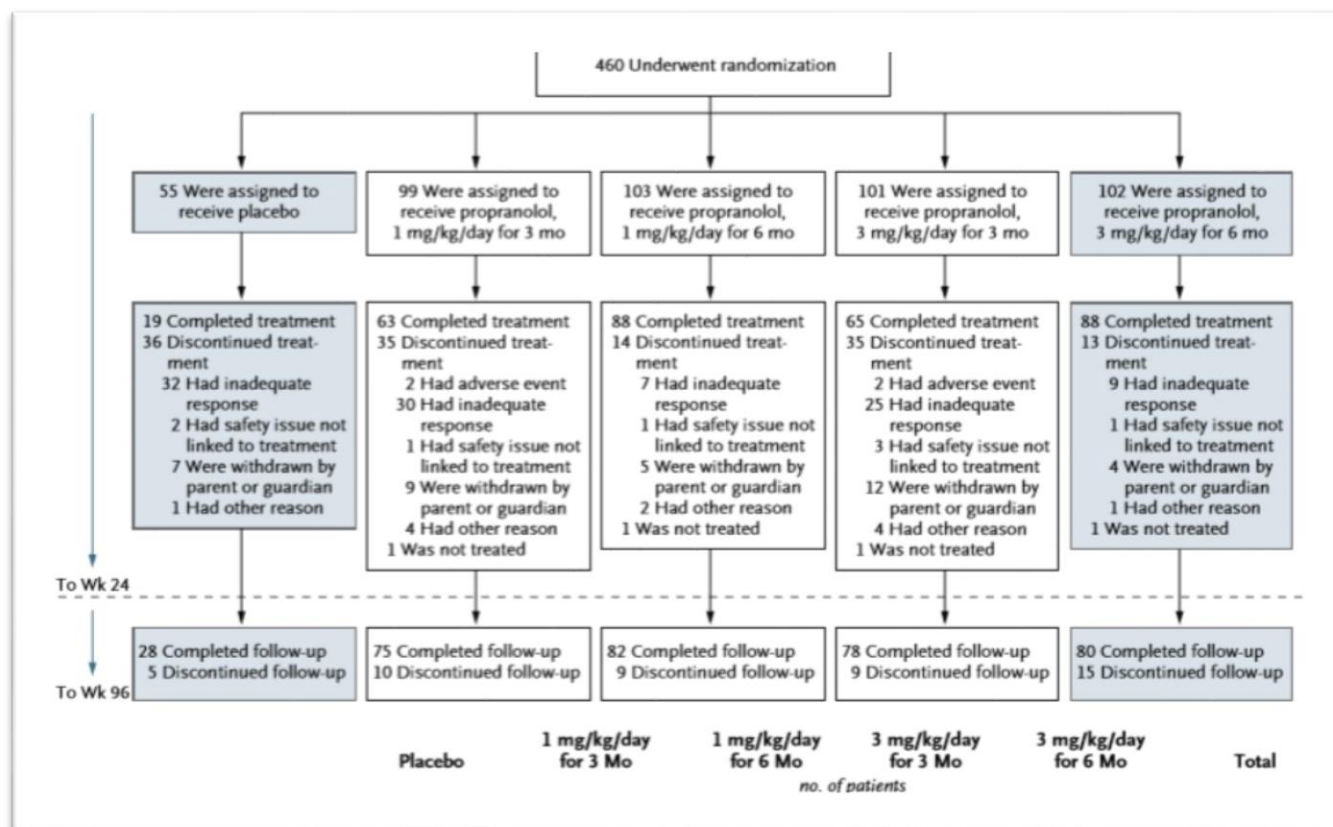


Figura 12. Régimen de dosificación del Propranolol Vs Placebo

Nota: The New England Journal of Medicine (2015), p.739

En cuanto a los resultados obtenidos en este estudio, se observa que; de los 460 niños que se sometieron al azar, 456 recibieron tratamiento. Se seleccionó el régimen de 3 mg de propranolol

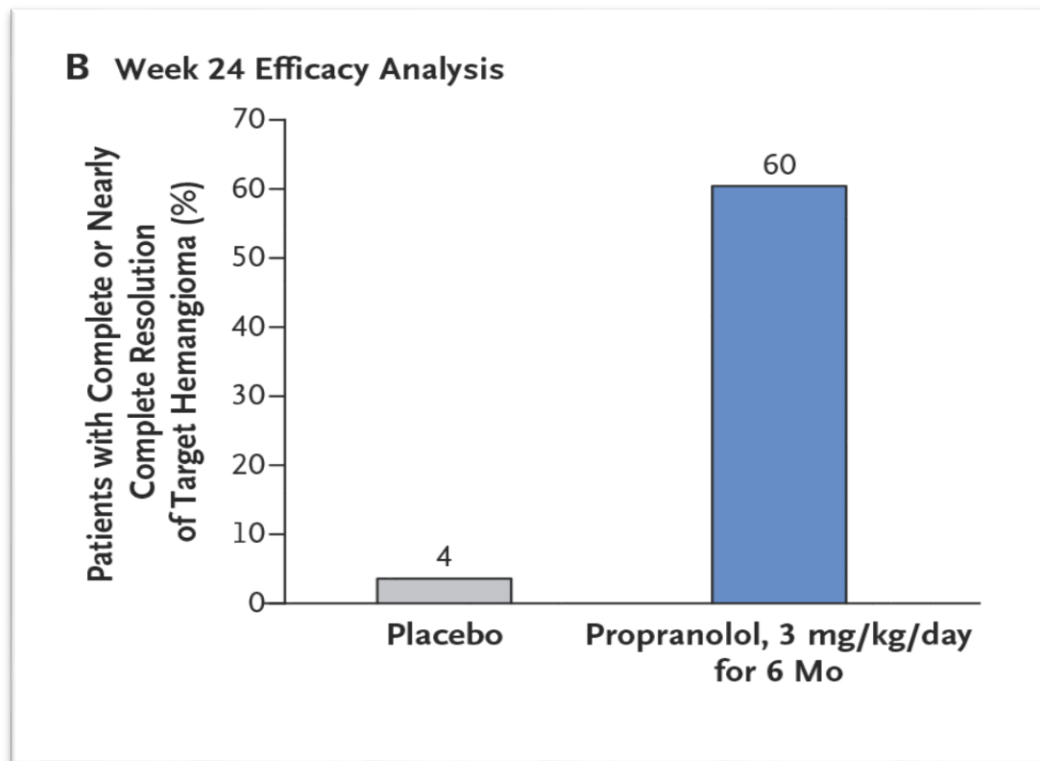
por kilogramo por día durante 6 meses para el análisis de eficacia final. La frecuencia de un tratamiento exitoso fue mayor con este régimen que con placebo (60% frente a 4%). Figura 16

El 88% de los pacientes que recibieron el régimen de propranolol seleccionado mostró mejoría en la semana 5, en comparación con el 5% de los pacientes que recibieron placebo. Los eventos adversos conocidos asociados con el propranolol (hipoglucemia, hipotensión, bradicardia y broncoespasmo) ocurrieron con poca frecuencia, sin diferencias significativas en la frecuencia entre el grupo de placebo y los grupos que recibieron propranolol.

Por lo que este estudio respalda la eficacia y seguridad del uso del Propranolol, incluso en edades muy tempranas, ya que este ensayo fue realizado en infantes entre 1 a 5 meses de edad, comprobándose su seguridad en un régimen de dosificación de 3mg/kg/día durante 6 meses en comparación con los resultados de los estudios anteriores que utilizaron de la misma manera una dosis de 3mg/kg/día de Prednisona mostrando efectos adversos considerables que en algunos casos terminan con el abandono de la terapia. Además, se demuestra en este estudio que la eficacia del Propranolol se observa desde la semana 5, lo que quiere decir que es una terapia que muestra resultados rápidos desde las primeras semanas de tratamiento, en comparación con la terapia corticosteroidea, y con un índice menor de efectos adversos.

Lo mencionado en el párrafo anterior se ve respaldado por los autores del ensayo, ya que ellos mencionan que, a pesar de los efectos adversos ya esperados ningún evento de hipotensión o hipoglucemia llevó a la interrupción del tratamiento. (p.743)

**Figura 13. Comparación de la eficacia mostrada en la semana 24 del Propranolol Vs Placebo**



*Figura 13. Comparación de la eficacia mostrada en la semana 24 del Propranolol Vs Placebo*

Nota: The New England Journal of Medicine (2015), p.741

Así mismo, en otros ensayos más pequeños como el de Moredo, De la peña, Matos, Monzón & Cárdenas (2011) realizado en cuba, se presentó un ensayo con 3 casos de Hemangiomas infantiles tratados con Propranolol atendidos en consulta de dermatología del Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez", los 3 casos fueron tratados con propranolol de producción nacional por vía oral con una dosis de 2 mg/kg/día en 2 subdosis con muy buenos resultados. (p.315)

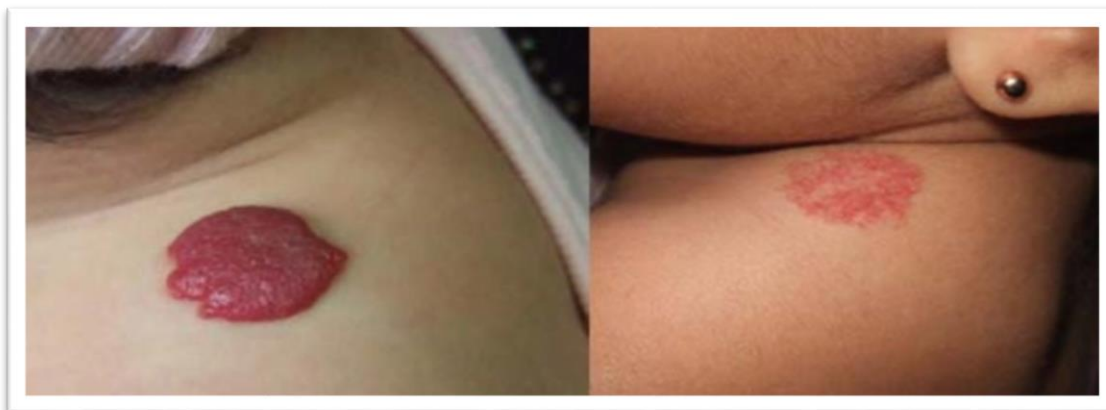
**Figura 14. Evolución del Hemangioma antes del tratamiento con Propranolol y a las 16 semanas de tratamiento**



*Figura 14. Evolución del Hemangioma antes del tratamiento con Propranolol y a las 16 semanas de tratamiento*

Nota: Moredo et al., 2011, p.319

**Figura 15. Evolución de la lesión a las 14 semanas de tratamiento**



*Figura 15. Evolución de la lesión a las 14 semanas de tratamiento*

Nota: Moredo et al., 2011, p.320

**Figura 16. Evolución del Hemangioma a la sexta semana de tratamiento con Propranolol**

*Figura 16. Evolución del Hemangioma a la sexta semana de tratamiento con Propranolol*

Nota: Moredo et al, 2011, p.321

De esta manera, en el estudio anterior se observa que en los 3 casos presentados se da una respuesta al tratamiento desde las primeras semanas con muy buena evolución y sin presencia de efectos adversos, resultados parecidos a los discutidos anteriormente. Por lo que se evidencia la efectividad y seguridad del uso del Propranolol en infantes de apenas días y meses de nacidos, en una dosis propuesta para los 3 casos de 2 mg/kg/día en 2 subdosis, una dosis menor en comparación con el estudio anterior. El uso del Propranolol evidencia una evolución de la lesión no solo en cambios de coloración, sino también en la reducción del tamaño del Hemangioma infantil, además los autores mencionan que en los 3 casos interpretaron que éstos se encontraban en fase de proliferación, por lo que se creyó prudente utilizar una terapéutica de fácil administración, lo que indica que aún si el Hemangioma no se encuentra en la fase de proliferación, que es la fase ideal para el inicio del tratamiento, el Propranolol demuestra su eficacia y seguridad aún en una fase avanzada de la lesión.

De igual manera, en otro ensayo clínico realizado por Moredo & Pastrana (2013) igualmente en Cuba y en el mismo Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez", también evaluaron la eficacia y seguridad del Propranolol producido en Cuba para el tratamiento de los Hemangiomas infantiles en fase proliferativa, mediante un estudio descriptivo y aplicado efectuado desde el 1 de diciembre de 2010 hasta el 31 de junio de 2012 de una serie de 21 pacientes con 26 Hemangiomas infantiles. Los pacientes fueron evaluados en consulta quincenal hasta el tercer mes de tratamiento, y después, mensualmente, hasta los 6 meses de duración. (p.147)

En este estudio se obtuvieron resultados similares a los del estudio anterior por Moredo et al; ya que en los primeros días después de comenzado el tratamiento, su efecto positivo (cambios favorables en la coloración o tamaño) fue evidente, utilizando un régimen de dosificación con propranolol de producción nacional por vía oral de 2 mg/kg/día en 2 subdosis, misma dosis del estudio anteriormente mencionado. De manera que se puede decir que el esquema de tratamiento utilizado con el Propranolol oral induce una mejoría rápida de los pacientes con Hemangiomas infantiles, con efectos adversos leves que no significaron mayor problema para el paciente como para optar por suspender el tratamiento, alcanzando una respuesta excelente o buena en el 99 % de ellos los 6 meses con esta terapia.

A su vez, Salvo, De Olivera, Álvarez & Giachetto (2014) en Uruguay, realizan un estudio con 6 pacientes con el objetivo de describir la experiencia del tratamiento de los Hemangiomas infantiles mediante el uso del Propranolol, con el fin de poder demostrar la eficacia de este tratamiento. Previo al inicio del tratamiento con propranolol se realizó valoración cardiológica. En todos los casos, luego de obtener consentimiento informado, se aplicó el mismo protocolo de tratamiento: dosis inicial 0,1 mg/kg/dosis vía oral cada 8 horas, duplicándose la dosis cada 3 días hasta alcanzar una dosis máxima de 2 mg/kg/día.

**Tabla 13. Características clínicas e indicaciones**

Casos	Sexo	Edad gestacional	Edad inicio	Localización del hemangioma	Indicaciones del tratamiento	Tratamientos previos	Efectos adversos
1	F	Término	1 mes y 21 días	Labio superior y narina izquierda	Obstrucción	no	no
2	F	35 semanas	5 meses	Raíz nasal e infraorbitario	Desplazamiento globo ocular	sí	no
3	F	37 semanas	20 meses	Intraocular	Riesgo de compromiso ocular	no	no
4	F	28 semanas	5 meses	Dorso y múltiples	Ulceración y sangrado	no	no
5	F	31 semanas	2 meses	Mejilla izquierda	Dificultad alimentación	no	no
6	M	35 semanas	1 mes y 20 días	Labio superior y narina	Ulceración, dificultad alimentación	no	no

*Tabla 13. Características clínicas e indicaciones*

Nota: Salvo et al., 2014, p.106

Al mismo tiempo, la realización de este estudio llevado a cabo en Uruguay, sería la primera comunicación de una serie de niños con Hemangiomas infantiles tratados con Propranolol en ese País, los resultados obtenidos servirían a su vez para demostrar la eficacia y seguridad de este fármaco en el manejo terapéutico de esta patología.

**Figura 17. Evolución Hemangioma ubicado en el dorso con ulceración tratado con Propranolol**



*Figura 17. Evolución Hemangioma ubicado en el dorso con ulceración tratado con Propranolol*

**Figura 18. Evolución de Hemangioma ubicado en labio superior ulcerado**



*Figura 18. Evolución de Hemangioma ubicado en labio superior ulcerado*

Nota: Salvo et al., 2014, p.105

En conclusión, con el estudio de Salvo et al. (2014), los resultados con este estudio mostraron la regresión satisfactoria del Hemangioma infantil en cuanto a coloración y volumen del mismo después del tratamiento con Propranolol, mediante un protocolo de dosificación establecido que beneficio al paciente sin la incidencia de efectos adversos esperados, como se mostró anteriormente en ninguno de los 6 casos tratados con este fármaco se presentaron efectos adversos, por lo cual se demostró ser un medicamento seguro, eficaz y muy tolerable en los pacientes.

Continuando con el tema, Villamil, Méndez, Martínez, Girón, Fernández, Reyes, Martínez, Rojas, Sánchez, Hernández & Ruiz (2015) en España, realizan un ensayo de suma importancia que debe ser tomado en cuenta, sobre el uso neonatal del Propranolol en Hemangioma faciales o segmentarios considerados de este tipo cuando afectan a un área específica de la cara y miden más de 5 cm, asociados al síndrome de PHACE. Este ensayo tuvo como objetivo proponer el tratamiento de dichos Hemangiomas con propranolol en etapa neonatal, mostrando su eficacia y seguridad dado que existe poca evidencia al respecto. (p,142)

Se tomaron en cuenta 4 pacientes diagnosticados de Hemangioma segmentario facial. Los neonatos fueron tratados de forma hospitalaria inicial con propranolol, tres de los cuatro casos fueron diagnosticados con el síndrome de PHACE.

Por lo que respecta a los resultados, en el primer paciente, un neonato de 15 días de vida es diagnosticado de Hemangioma segmentario frontotemporal bilateral, se administra propranolol a 2 mg/kg/día de forma hospitalaria, controlando presión arterial, frecuencia cardiaca y glucemia, posteriormente a los 8 meses de tratamiento se logra observar satisfactoriamente la regresión de la patología (ver figura 22). Los restantes 3 casos en neonatos de 26 días de vida, 20 días y 6 días de vida respectivamente, fueron diagnosticados con el síndrome de PHACE, posterior al diagnóstico y de forma hospitalaria; siguiendo protocolo, se inicia tratamiento con propranolol a 2 mg/kg/día.

### **Figura 19. Regresión del Hemangioma segmentario tras 8 meses de tratamiento con Propranolol**



*Figura 19. Regresión del Hemangioma segmentario tras 8 meses de tratamiento con Propranolol*

Nota: Villamil et al., 2015, p.143

**Figura 20. Regresión del Hemangioma segmentario diagnosticado con síndrome de PHACE tras 1 año de iniciado el tratamiento con Propranolol**



*Figura 20. Regresión del Hemangioma segmentario diagnosticado con síndrome de PHACE tras 1 año de iniciado el tratamiento con Propranolol*

Nota: Villamil et al., 2015, p.144

Por lo tanto, los resultados obtenidos en el estudio analizado, demuestran la seguridad y eficacia del Propranolol en dosis de 2 mg/kg/día en el tratamiento de los Hemangiomas faciales segmentarios asociados al síndrome de PHACE, que es una de las complicaciones más comunes en este tipo de Hemangiomas en neonatos. Los autores mencionan que no se registró bradicardia ni hipoglucemia en ninguno de los 4 pacientes. Por lo cual, estos estudios realizados en neonatos sugieren que la utilización del Propranolol en el síndrome de PHACE es una alternativa ventajosa y eficaz. Puesto que aún no está determinada la edad de comienzo del tratamiento, la relación riesgo-beneficio debe ser evaluada antes de comenzar la terapia farmacológica, aun así, este estudio demostró la seguridad en pacientes con apenas días de nacidos, resultando ser efectivo en el 100% de los pacientes.

Por otra parte, múltiples estudios clínicos se han efectuado con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad terapéutica de los Corticosteroides intralesionales en el manejo de los Hemangiomas infantiles Periorbitarios. Un ejemplo de lo mencionado anteriormente es el estudio clínico realizado por Janmohamed, Madern, Nieuwenhuis, De Laat & Oranje (2011) en Holanda, donde se incluyeron un total de 34 pacientes tratados solo con corticosteroides intra-lesionales debido a un Hemangioma periocular alarmante. Sus características iniciales se muestran en la Tabla 14. El 88% de los pacientes eran mujeres y el 82% a término (edad gestacional mayor a 37 semanas) y un 12% de los pacientes eran hombres. Un 9% de los pacientes eran gemelos. La mayoría de los pacientes contaban con un Hemangioma periocular y en la mayoría de los casos eran de un tamaño pequeño (menor a 3cm).

**Tabla 14. Características demográficas de los pacientes tratados con corticosteroides intralesionales**

Characteristic	Rx/intra-lesional corticosteroids (n = 34)
Sex (%)	Female: 88 Male: 12
Gestational age (%)	>37 weeks: 82 Premature: 18 <sup>a</sup>
Gemini (%)	No: 91 Yes: 9
Median age of development of HOI	0.4 months (10th percentile = 0.0; 90th percentile = 1.75)
Median number of HOI per patient	1 (10th percentile = 1; 90th percentile = 4)
Size of HOI (assessed by ultrasonography) (%)	<3 cm: 71 3–10 cm: 26 >10 cm: 3
Median age at start intra-lesional therapy	3.8 months (10th percentile = 2; 90th percentile = 9)

Tabla 14. . Características demográficas de los pacientes tratados con corticosteroides intralesionales

Nota: Janmohamed et al., 2011, p. 395

En este estudio se pudo observar la evolución del Hemangioma periocular a los 6 y 12 meses después de la inyección con corticosteroides intra-lesionales (una mezcla de 2 ml de kenacort-A 40 mg/ ml y 3 ml de celestone 4 mg/ml), y se administran en una dosis de 1 a 5 ml en uno o varios sitios dependiendo del tamaño de la lesión. Después de 6 meses el 94% se calificó como "más pequeño", después de 12 meses fue del 91%; de igual manera el 6% fue igual y 3% peor. (p. 396)

**Tabla 15. Resultados de la terapia con corticosteroides intra-lesionales**

	<i>t</i> = 0	<i>t</i> = 6 months	<i>t</i> = 12 months
Mean HAS	3.0 (SD 1.3)	2.1 (SD 0.9)	1.6 (SD 0.7)*
Refraction: mean astigmatism (diopters)	2.57 (SD 1.49)	1.84 (SD 1.01)	1.44 (SD 1.26)**
Occlusion therapy (for amblyopia) (%)			
Yes	46	40	28
No	54	60	72
Therapy effect (evaluation by the doctor) (%)			
Smaller		94	91
Same		6	6
Worse		0	3
Complications (%)			
Yes		0	0
No		100	100

Tabla 15. Resultados de la terapia con corticosteroides intralesionales

Nota: Janmohamed et al., 2011, p. 396

Según los datos mostrados, se deja en evidencia que estos tratamientos abarcan periodos muy largos, lo que aumenta las posibilidades de la aparición de efectos adversos que impidan terminar con la terapia. Este estudio se llevó a cabo por un periodo de 12 meses, donde se demuestra que la regresión de la patología es positiva, a menudo con solo una inyección, lo que quiere decir que en otros casos la terapia con los corticosteroides intra-lesionales se tiene que repetir con una segunda inyección, en este estudio los autores mencionan que de los 34 pacientes 5 pacientes recibieron una segunda inyección, prolongando aún más el tiempo del tratamiento, lo cual podría ser catalogado como una desventaja a la hora de utilizar este método.

De lo expuesto anteriormente, y tomando en cuenta los resultados de esta terapia en este estudio, podemos concluir que sigue siendo una terapia eficaz y segura en el manejo de este tipo de Hemangiomas infantiles, por lo que se considera que debería de ser tomada en cuenta como una

terapia alternativa en aquellos casos que se encuentre contraindicado el uso del Propranolol en el paciente.

**Figura 21. Evolución del Hemangioma periocular en la terapia con corticosteroides intralesionales**



*Figura 21. Evolución del Hemangioma periocular en la terapia con corticosteroides intralesionales*

Nota: Janmohamed et al., 2011, p. 396

Prosiguiendo con este tema, en otro estudio más reciente que se llevó a cabo en Estados Unidos por los autores Couto & Greene (2014), en el cual tenían como objetivo principal determinar la eficacia y seguridad de la Triamcinolona inyectable en Hemangiomas infantiles. El estudio incluyó 100 recién nacidos, 73 mujeres y 27 varones tratados con corticosteroides intralesionales entre 2007 y 2013. Los tumores de 3cm de diámetro se inyectaron con Triamcinolona, sin exceder los 3 mg/kg, y se realizaron seguimientos cada 4 a 6 semanas.

Adicionalmente, la terapia con Triamcinolona inyectable se comenzó a una edad media de 11 semanas, por lo que se puede decir que la seguridad y la eficacia de este fármaco en los Hemangiomas infantiles en edades tempranas queda demostrada en este estudio. Se pudo observar que, el uso de este Corticosteroide intralesional en Hemangiomas infantiles de 3cm de diámetro, aplicado en un régimen terapéutico de 3mg/kg por dosis cada 4 a 6 semanas, es considerado como un protocolo eficaz y seguro que debe ser tomado en cuenta como terapia alternativa.

Complementariamente, una desventaja del uso de Corticosteroides intralesionales es la falta de una guía o consenso que especifique la dosis óptima, intervalo entre las inyecciones y sobre el fármaco a utilizar, ya que esta terapia puede abarcar el uso de los diferentes Corticosteroides como Prednisolona, Triamcinolona, Betametasona, Dexametasona o una mezcla de los mismos. Otra desventaja de esta terapia es la duración de la acción de la Triamcinolona en el tratamiento de Hemangiomas infantiles que aún no está clara debido a esto, los pacientes deben regresar cada 4 a 6 semanas después del tratamiento para determinar si está indicada otra inyección.

**Figura 22. Eficacia y seguridad de la Triamcinolona intralesional**



*Figura 22. Eficacia y seguridad de la Triamcinolona intralesional*

Nota: Couto & Greene, 2014, p.1471

Así mismo, en otro estudio llevado a cabo en Egipto por Awadein & Fakhry (2011) también se evaluó la eficacia del Propranolol intralesional en Hemangiomas periorcarios. Se realizó un

estudio prospectivo en 22 pacientes, Los primeros diez pacientes recibieron una inyección intralesional de Triamcinolona 40 mg/ml y los siguientes doce pacientes recibieron una inyección intralesional de propranolol 1 mg/ml. Se encontró un patrón de seguridad igual al del estudio anterior en comparación con la inyección de Triamcinolona donde no se reportó la aparición de efectos adversos durante el tratamiento, por lo tanto, este estudio demuestra que la terapia con Propranolol es igual de segura en niños con edades tempranas.

Se pudo observar entre los resultados obtenidos que, diez de doce pacientes (83%) en el grupo de propranolol mostraron regresión del hemangioma, además en dos pacientes se observó regresión en las primeras 24 horas, esta evidencia puede ser catalogada como una ventaja favorable para el paciente que vaya a recibir esta terapia, ya que la rapidez con la que se muestran resultados después de la aplicación del fármaco es mucho mayor en comparación con otras.

De lo expuesto en el párrafo anterior se puede agregar el hecho de los resultados obtenidos por los autores del ensayo, donde mencionan que, ocho de diez pacientes en el grupo de esteroides intralesionales mostraron regresión del Hemangioma, pero el inicio de la regresión se retrasó ligeramente más que en el grupo propranolol, la regresión comenzó a aparecer en la primera semana en un paciente, si lo comparamos con la aparición de mejoras visuales con la aplicación del Propranolol intralesional, podemos concluir que el rango de tiempo es mucho más rápido con este fármaco. En los siete pacientes restantes, tratados con el Corticosteroide, el inicio de la regresión varió de 2 a 3 semanas después de la inyección, en comparación con el Propranolol, en los ocho restantes pacientes, donde el inicio de la regresión varió de 1 a 3 semanas después de la inyección.

**Tabla 16. Ventajas del uso del Propranolol intralesional Vs Triamcinolona intralesional en el estudio revisado**

<b>Propranolol intralesional</b>	<b>Corticosteroide intralesional</b>
Dos pacientes mostraron regresión del Hemangioma en las primeras 24 horas después de la inyección	Un paciente mostró regresión del Hemangioma en la primera semana después de la inyección
El inicio de la regresión varió de 1 a 3 semanas después de la inyección.	El inicio de la regresión varió de 2 a 3 semanas después de la inyección
Al final del período de seguimiento, el 42% de los pacientes (n = 5) mostró una excelente respuesta final	Al final del periodo de seguimiento, el 40% de los pacientes (n = 4) mostró una excelente respuesta final.

*Tabla 16. Ventajas del uso del Propranolol intralesional Vs Triamcinolona intralesional en el estudio revisado*

Nota: Elaboración propia

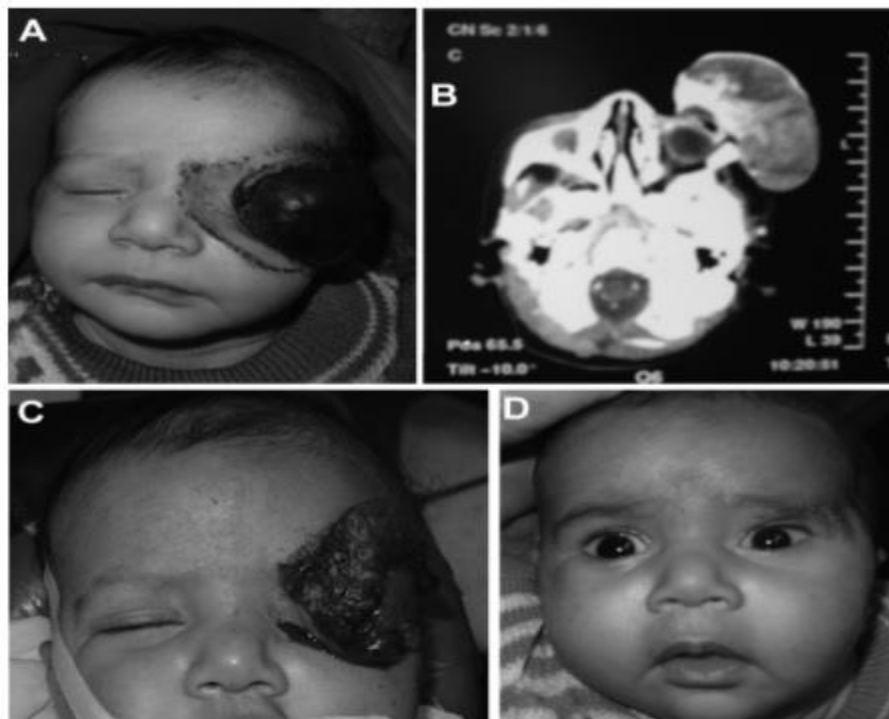
Así mismo, en otro estudio llevado a cabo en Egipto por El Essawy & Galal (2013), se encontró un patrón de eficacia similar al de los ensayos mencionados anteriormente, sobre los corticosteroides aplicados en Hemangiomas periorbitales. En este estudio, se evaluó la eficacia de la Dexametasona en una dosis de 2mg/kg/día en dos dosis divididas durante tres días consecutivos antes de la escisión quirúrgica programada de hemangiomas de párpados grandes.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la acción de los corticosteroides en cuanto a la reducción del volumen y el fluido de sangre del Hemangioma antes de aplicar una escisión quirúrgica. Los esteroides preoperatorios causaron un cambio en la textura y el color, así como el

tamaño de las lesiones, y la piel que la cubre se arrugó con la ulceración y desprendimiento de algunas áreas. (p.955)

El Hemangioma del párpado representa del 1% al 3% de todos los casos en recién nacidos. Puede ser subdérmico profundo o superficial (conocido como nevo de fresa) o, en ocasiones, una combinación de ambos. Este tipo de ensayo permite evaluar la eficacia de las inyecciones de corticosteroides parenterales preoperatorias, conocidas por reducir el volumen y el flujo sanguíneo, permitiendo que incluso los Hemangiomas infantiles subdérmicos grandes se extirparan de forma completa y segura sin fibrosis o desfiguración postoperatoria (Véase la figura 23).

**Figura 23. Reducción del volumen del Hemangioma periorbital en niño de 2 años de edad tratado con Dexametasona**



*Figura 23. Reducción del volumen del Hemangioma periorbital en niño de 2 años de edad tratado con Dexametasona*

Nota: El Essawy & Galal 2013, p.957

Como se aprecia en la figura anterior, los corticosteroides parenterales ayudaron a reducir el volumen y el flujo sanguíneo del hemangioma, permitiendo una escisión total muy temprana. Sin embargo, para lograr este resultado se tuvo que aplicar una dosis elevada del Corticosteroide, en este caso de la Dexametasona, por un periodo de 3 días. Por lo tanto, al aplicar una dosis elevada del fármaco se aumentan las posibilidades de la aparición de los efectos adversos en el paciente, como una elevación de la presión arterial, lo cual es un efecto adverso ya conocido por el uso de los Corticosteroides. En conclusión, esta terapia podría ser considerada de forma alternativa en casos específicos como el analizado anteriormente, donde se presenta un Hemangioma de tamaño considerable y en casos donde el paciente sea contraindicado para el uso de B-bloqueadores, en consentimiento de los padres explicando los posibles riesgos-beneficios de la utilización de este tratamiento.

Por otra parte, Polites, Rodrigue, Chute, Hammill & Dasgupta (2018), realizaron un estudio retrospectivo con 52 pacientes que presentaban Hemangiomas infantiles ulcerados tratados ya sea con Propranolol o Corticosteroides, entre el año 2007 al 2014. El objetivo del ensayo clínico realizado por estos autores fue comparar la eficacia de los corticosteroides y el propranolol en Hemangiomas ulcerados, debido a la falta de estudios que existen en cuanto al tratamiento adecuado en este tipo de Hemangioma infantil. (p.2)

**Tabla 17. Características de los pacientes**

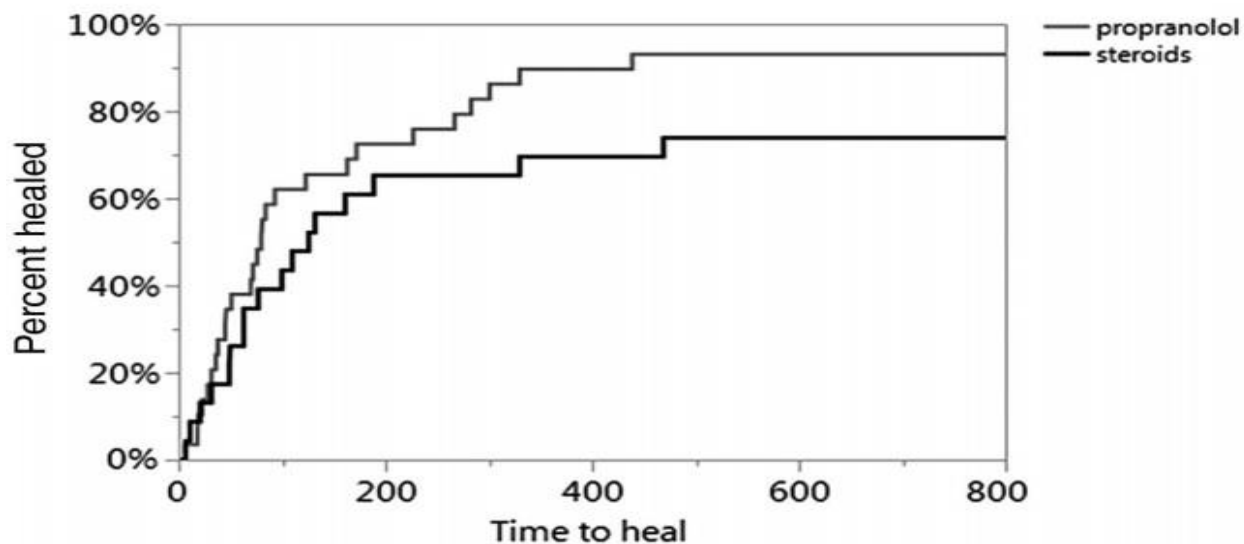
Variable		Total N = 52	Propranolol n = 29	Corticosteroid n = 23
Age at treatment (months), mean $\pm$ SD		3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2
Race, n (%)	White	45 (87)	21 (79)	22 (96)
	Non-White	7 (13)	6 (21)	1 (4)
Sex, n (%)	Male	11 (21)	8 (28)	3 (13)
	Female	41 (79)	21 (72)	20 (87)
Insurance, n (%)	Self pay	2 (4)	1 (4)	1 (4)
	Private	30 (58)	14 (48)	16 (70)
	Medicare	20 (39)	14 (48)	6 (26)
Number of ulcerated IH, n (%)	1	46 (89)	27 (93)	19 (83)
	2	6 (11)	2 (7)	4 (17)
Location(s) of ulcerated IH, n (%)	Head/neck	25 (48)	11 (38)	14 (61)
	Extremity	16 (31)	11 (38)	5 (22)
	Perineal	8 (15)	4 (14)	4 (17)
	Trunk	3 (6)	3 (10)	-

*Tabla 17. Características de los pacientes*

Nota: Polites et al., 2018, p.3

De acuerdo con los datos ofrecidos, se observa que predomina el sexo femenino en el estudio (79%), por lo que se comprueba lo que dice la literatura, que los Hemangiomas infantiles son más frecuentes en este sexo. De los 52 pacientes, 29 (56%) fueron tratados con Propranolol en una dosis inicial de 1mg/kg/día, posteriormente esta dosis fue elevada a 2mg/kg/día. Los 23 pacientes restantes (44%) fueron tratados con un rango de dosis de Corticosteroides de 2-3mg/kg por 4 a 8 semanas, posteriormente esa dosis fue reducida.

**Figura 24. Tiempo requerido para sanar del Hemangioma ulcerado tratado con Propranolol Vs Corticosteroides**



*Figura 24. Tiempo requerido para sanar del Hemangioma ulcerado tratado con Propranolol Vs Corticosteroides*

Nota: Polites et al., 2018, p.4

Se obtuvieron resultados en cuanto a los Hemangiomas infantiles ulcerados que sanaron durante el tratamiento con el Propranolol en un 93%, en cuanto a los que sanaron favorablemente con los Corticosteroides se observa que se obtuvo un 74%. En cuanto al tiempo que se requirió para que sanara la lesión ulcerada no se nota gran diferencia en comparación de ambos tratamientos, pero la eficacia del Propranolol si se nota en mayor porcentaje en comparación con los Corticosteroides utilizados para tratar los Hemangiomas infantiles ulcerados. Por lo tanto, basada en la eficacia demostrada del Propranolol en este estudio; se debe de considerar este fármaco como primera opción de tratamiento en este tipo de Hemangioma, además una ventaja de este fármaco en comparación con los corticosteroides es la seguridad mostrada en cuanto a los efectos adversos durante la terapia, debido a que los autores mencionan que en un 13% de los pacientes se reportó hipertensión arterial en comparación con el Propranolol que no mostro efectos adversos en el paciente durante el tratamiento.

Por lo tanto, con base a los artículos analizados, se logra apreciar que, tanto que los Corticosteroides como el Propranolol, son eficaces para el tratamiento de los Hemangiomas cutáneos en la población infantil. Sin embargo, los Corticosteroides, tienen mayor incidencia de producir efectos secundarios graves debido a su uso prolongado en la regresión de la patología; por otro lado, el Propranolol demuestra ser un medicamento, bien tolerado, eficaz y seguro en el manejo terapéutico de los Hemangiomas infantiles, mostrando de igual manera efectos adversos, pero en menor incidencia y menos comprometedores que puedan afectar la salud del paciente.

### **Categoría 3. Reacciones adversas del tratamiento con Corticosteroides Vs Propranolol en Hemangiomas infantiles**

En el siguiente apartado se valorarán las reacciones adversas presentadas en el manejo terapéutico de los Hemangiomas infantiles, ya sea con el uso de los Corticosteroides o el Propranolol. Por lo tanto, el estudio realizado por George, Sharma, Jacobson, Simon & Nopper (2004) en Estados Unidos, tiene como objetivo, evaluar los efectos adversos a corto y largo plazo de la terapia sistémica con corticosteroides en lactantes con Hemangiomas.

Se realizó un estudio retrospectivo con 22 pacientes, quienes acudieron a la clínica de dermatología pediátrica urbana entre marzo de 1998 y marzo de 2001 diagnosticados con Hemangiomas infantiles, en el estudio fueron incluidos los pacientes que recibieron la terapia con Corticosteroides sistémicos, predominando el sexo femenino en un 73%, mientras que el sexo masculino estudiado fue del 23%. La dosis inicial promedio de prednisolona fue de 2.23 mg/kg por día, mientras que la edad promedio al inicio del tratamiento fue de 13.2 semanas (rango, 4.6-24.9 semanas) y la duración promedio de la terapia fue de 28 semanas (tabla 18). La duración del tratamiento varió de acuerdo con la respuesta terapéutica del paciente, la gravedad del hemangioma y la edad al inicio del tratamiento. (p.964)

**Tabla 18. Características demográficas y clínicas de los pacientes tratados con Corticosteroides**

Characteristic	Finding
Sex, No. (%)	
Female	17 (77)
Male	5 (23)
Age at starting GS therapy,* wk	13.2 (6.9); 4.6-24.9
Starting GS dose (prednisolone),* mg/kg per day	2.23 (0.86); 0.9-3.75
Length of GS therapy (includes tapering period),* wk	28.1 (11.3); 10.7-48.7
Hemangioma location, No. of patients	
Midface	4
Lip	4
Cheek/parotid/ears	3
Diffuse facial	3
Periorbital	3
Nose	2
Intraoral/maxillary bone	1
Chest/arm	1
Multiple facial	1

*Tabla 18. Características demográficas y clínicas de los pacientes tratados con Corticosteroides*

Nota: George et al., 2004, p.964

Los eventos adversos observados durante el periodo de estudio se describen en la tabla 19, se identificaron quejas de irritabilidad, insomnio y cambios de comportamiento en 16 pacientes (73%), además 7 padres (32%) de los 22 pacientes reportaron síntomas de reflujo, malestar estomacal o intolerancia a los alimentos. Se registró un promedio de 11 valoraciones de la toma de presión arterial por paciente, donde se encontró que un 45% de los 22 pacientes tenían una presión arterial sistólica superior a 105 mm Hg en al menos 3 ocasiones diferentes. Los autores

comentan que la elevación de la presión arterial está relacionado con una dosis elevada de Corticosteroides, por lo tanto, los pacientes que reciben una dosis alta de Prednisolona pueden desarrollar más rápido hipertensión arterial.

**Tabla 19. Efectos adversos mostrados en los pacientes que recibieron Prednisolona**

Fussiness/irritability	16 (73)
Gastric irritation	7 (32)
Persistent hypertension†	10 (45)

*Tabla 19. Efectos adversos mostrados en los pacientes que recibieron Prednisolona*

Nota: George et al., 2004, p.966

Por lo tanto, en base a los resultados observados de los efectos adversos que se presentaron en este estudio, se puede relacionar la subida de los valores normales de la presión arterial con la dosis que recibe el paciente, lo que significa que a dosis elevadas de Corticosteroides por tiempos prolongados se elevan las posibilidades de que el infante pueda adquirir hipertensión además de otros efectos adversos que puedan complicar la finalización de la terapia. Otro de los efectos adversos considerados como importantes y que son esperados tras la administración por tiempos largos con Corticosteroides, que a su vez puede ser catalogado como una desventaja de esta terapia; es el retraso del crecimiento. Se ha demostrado que las dosis de prednisona de solo 3 a 5 mg/kg por día puede perjudicar el crecimiento, especialmente en niños antes de la pubertad. Un ejemplo de lo mencionado anteriormente; y comentando por los mismos autores, refieren que Blei y Chianese informaron en su estudio con 30 bebés tratados con Glucocorticoides en una dosis de 2

a 4 mg/kg por día durante un período de 1 a 12 meses, el 47% de los bebés tenía una tasa reducida de crecimiento estatural.

Así mismo, Kelly, Juern, Grossman, Schauer & Drolet (2010) en Estados Unidos, informaron varios efectos adversos similares a los comentados anteriormente, en el estudio prospectivo realizado con 16 pacientes que acudieron al centro de anomalías vasculares en el Hospital de niños de Wisconsin en un periodo comprendido entre noviembre 2006 a febrero del 2008, con el objetivo de evaluar los efectos inmunosupresivos de la terapia con Corticosteroides en los infantes tratados con Hemangiomas. Los efectos adversos observados durante el periodo de estudio se describen en la tabla 20

**Tabla 20. Efectos adversos presentados en los 16 pacientes durante la terapia con Prednisona**

<b>Adverse Effect</b>	<b>Patients, No. (%)</b>
Increased appetite	11 (69)
Growth (height) decrease of >20 percentile points	10 (62)
Gastrointestinal irritation	10 (62)
Irritability	9 (56)
Hypertension	2 (12)
Intercurrent infections	0

*Tabla 20. Efectos adversos presentados en los 16 pacientes durante la terapia con Prednisona*

Nota: Kelly et al., 2010, p.768

**Tabla 21. Características demográficas y clínicas de los 16 pacientes tratados con Prednisona**

<b>Demographics and Characteristic</b>	<b>No. (%) of 16 Patients<sup>a</sup></b>
Sex	
Male	3 (19)
Female	13 (81)
White race	16 (100)
Age at enrollment, mo	
Mean	2.9
Median (range)	2.7 (1.6-6.2)
Starting daily corticosteroid dose (prednisone, 15 mg/5 mL), mg/kg	2.5
Length of therapy, mean (range), wk	22 (8-32)
Hemangioma location	
Eyelid (upper and lower)	6 (38)
Nose (bridge, sidewalls, tip)	4 (25)
Arm	2 (12)
Glabella	2 (12)
Cheek	1 (6)
Anterior aspect of the neck	1 (6)

*Tabla 21. . Características demográficas y clínicas de los 16 pacientes tratados con Prednisona*

Nota: Kelly et al., 2010, p.770

De los 16 pacientes incluidos en el estudio, 3 eran del sexo masculino y 13 del sexo femenino, con una edad media de 2,9 meses, todos los pacientes eran de raza blanca. Las zonas anatómicas más frecuentes fueron cabeza y el cuello (88%). Durante la terapia con el corticosteroide los autores reportan efectos adversos entre los que se incluyen, aumento del apetito (69%), descenso en el crecimiento (62%), irritación gastrointestinal (62%), irritabilidad (56%) e hipertensión (12%). (p.769)

Por lo tanto, en base a los resultados observados, se puede concluir que la frecuencia y la gravedad de las complicaciones con esta terapia, se ha correlacionado con el uso de Corticosteroides sistémicos potentes, dosis más altas, mayor duración del tratamiento, y una edad más temprana en el momento del tratamiento. Los resultados que se obtuvieron en este estudio son parecidos con el anteriormente discutido, en ambos estudios se presentaron pacientes con hipertensión. Una desventaja del uso de la terapia con corticosteroides en el tiempo de duración del tratamiento, al ser periodos muy largos, el paciente está más propenso a las reacciones adversas ya esperadas por el fármaco, por lo que se considera que, esta terapia debe ser utilizada como una alternativa en caso de que el paciente sea contraindicado con el Propranolol.

Para respaldar lo mencionado anteriormente, Xiao, Li, Zhang & Yu (2013) en China, recientemente evaluaron en su estudio, la eficacia y los efectos adversos presentados durante la terapia con Propranolol en 64 pacientes con una media de edad de 3.6 meses de vida al inicio del tratamiento. Todos los pacientes fueron tratados con propranolol a una dosis de 2 mg/kg por día.

**Tabla 22. Características clínicas de los 64 pacientes tratados con Propranolol**

Patient characteristics and treatment	<i>n</i> = 64
Female-to-male ratio	51:13
Type of hemangioma	
Superficial	25
Deep	22
Mix	17
Location of hemangioma	12
Head	7
Nose	15
Mouth	21
Periocular	8
Parotid area	5
Trunk	5
Limbs	6
Ulcerated hemangiomas	5
Age initiation of propranolol (months) median (range)	3.6 (0.5–9.1)
Duration of propranolol treatment (months), <i>n</i> = 64 median (range)	8.5 (4.5–14)
Age at end of propranolol treatment (months), <i>n</i> = 53 median (range)	10.3 (8.4–18.1)
Duration of propranolol treatment until stopped, <i>n</i> = 53 median (range)	8.5 (4.5–14)

*Tabla 22. Características clínicas de los 64 pacientes tratados con Propranolol*

**Tabla 23. Efectos adversos presentados durante la terapia con Propranolol**

Observed adverse effects	<i>n</i> (%)	Propranolol terminated because adverse effects, <i>n</i>
Hypoglycemia	0	0
Hypotension	0	0
Bradycardia	1	0
Seizure	0	0
Restless sleep	3	0
Cold extremities	2	0
Gastrointestinal problems	6	0
Diarrhea,	4	
Constipation	2	

*Tabla 23. Efectos adversos presentados durante la terapia con Propranolol*

Nota: Xiao et al., 2013, p.578

Con base en los resultados, los autores mencionan que no observaron efectos adversos severos durante el periodo de tratamiento con Propranolol en una dosis de 2 mg/kg por día durante una media de duración de 8 meses; por lo cual, a pesar de ser un tratamiento que se llevó a cabo por un periodo largo, se demuestra que el Propranolol es una terapia con una tolerabilidad y seguridad mucho mayor, lo cual brinda una ventaja para el paciente en comparación con una terapia con Corticosteroides por tiempos prolongados donde los efectos adversos presentados afectan la calidad de vida del paciente. Sin embargo, la hipoglucemia y la hipotensión pueden ser complicaciones graves del tratamiento con propranolol. El sueño inquieto es probablemente un resultado directo del carácter lipofílico del propranolol, que le permite cruzar la barrera

hematoencefálica. Una alternativa podría ser la comparación de más estudios con otros beta bloqueadores con el fin de comparar los efectos secundarios con el Propranolol.

En conclusión, el propranolol tiene una seguridad bien documentada, con efectos secundarios leves en el manejo terapéutico de los Hemangiomas infantiles. Además, deberían ser necesarios más estudios para determinar la dosis de tratamiento más efectiva, la duración óptima del tratamiento y el mecanismo exacto de acción del propranolol en el futuro.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En este capítulo se expondrán las conclusiones y recomendaciones derivadas del análisis documental, realizado con los artículos científicos contemplados en esta investigación, en base a la pregunta y objetivos anteriormente propuestos.

### **Conclusiones**

#### **Según el objetivo específico 1**

En conclusión, el abordaje terapéutico dependerá mucho de las características que presente tanto el Hemangioma infantil como el paciente, ya que se debe de evaluar los riesgos y complicaciones que presente la patología sobre la vida del infante.

Un hecho histórico e importante que revolucionaría el manejo terapéutico de los Hemangiomas infantiles fue el descubrimiento realizado por Léauté-Labrèze y colaboradores en el 2008, donde observaron que el Propranolol tenía cierto efecto en cuanto a la regresión de la patología.

Por lo tanto, se pudo determinar que, el abordaje terapéutico de esta patología se vería revolucionado a partir del 2008, debido a que se generó una serie de estudios con el fin de determinar el mecanismo de acción, la eficacia y seguridad del Propranolol en los Hemangiomas infantiles, ya que en años anteriores muchos estudios hablan sobre la utilización de los

Corticosteroides como primera línea de tratamiento, entre otras terapias alternativas pero que mostraban tener muchos efectos secundarios peligrosos para la vida de los pacientes.

Por último, la aparición del Propranolol como alternativa terapéutica, eficaz y segura, sería tomada como ventajosa en cuanto a la disminución del tiempo de tratamiento y en la aparición de mejorías visuales en poco tiempo después de ser administrado.

### **Según el objetivo específico 2**

Tanto los Corticosteroides como el Propranolol, con base en los estudios que se analizaron, mostraron ser fármacos con una eficacia alta para el tratamiento de los Hemangiomas cutáneos infantiles; por lo tanto, es correcto que sean considerados para tratar esta patología, pero con base en la comparación de su seguridad y tolerabilidad, el Propranolol debe ser considerado como primera línea de tratamiento en el manejo de los Hemangiomas infantiles.

En caso de contraindicación al Propranolol, los corticosteroides pueden ser utilizados como una terapia alternativa; aunque se considera importante que se deben realizar más estudios con el fin de determinar la dosis óptima, el tiempo de duración óptimo, y la frecuencia con la que se debe administrar el fármaco, ya que aún no se conocen con exactitud.

Se evidenció que ambos medicamentos presentan efectos positivos en cuanto a la reducción del volumen, coloración y tamaño del Hemangioma. Sin embargo, el Propranolol demostró que estos cambios visuales los puede realizar mucho más rápido que los Corticosteroides. De acuerdo con los estudios analizados, estos efectos se pueden observar incluso a las 24 horas posteriores a su administración.

### **Según el objetivo específico 3**

Se identificó, con base en los estudios analizados, que tanto los Corticosteroides como el Propranolol producen efectos secundarios; sin embargo, con el Propranolol, estos efectos adversos son más leves y menos frecuentes en comparación con los Corticosteroides. Por lo tanto, el Propranolol debe ser considerado como el medicamento de primera elección en el manejo de los Hemangiomas infantiles.

Además, es de suma importancia mencionar; que, con base en los estudios analizados, tanto el uso prolongado de los Corticosteroides como en dosis elevadas; aumenta el riesgo de provocar un retraso en el crecimiento de los infantes, hipertensión arterial y las posibilidades de infecciones se ven en aumento debido al efecto inmunosupresor por el uso prolongado con este fármaco, por lo tanto, se considera de suma importancia valorar el riesgo-beneficio en caso de optar por esta terapia farmacológica.

En definitiva, tanto el Propranolol como los Corticosteroides son eficaces en la regresión de los Hemangiomas infantiles cutáneos, ya que reducen tamaño, coloración y volumen. La ventaja de usar el Propranolol sobre los Corticosteroides como primera línea de tratamiento se ve reflejado en cuanto a su tolerabilidad y seguridad, basadas en la disminución de efectos adversos por parte de los múltiples infantes tratados con este fármaco.

### **Recomendaciones**

A los profesionales de la salud, tanto a especialista como médicos tratantes de esta patología, se les recomienda evitar el uso de los Corticosteroides como primera línea de tratamiento en los pacientes diagnosticados con Hemangiomas infantiles cutáneos, debido al alto grado de efectos secundarios que presenta esta categoría farmacológica. De igual manera, estar anuentes a nuevas investigaciones sobre el uso e incorporación de más beta-bloqueadores en el manejo terapéutico de los Hemangiomas en la población pediátrica.

A los futuros investigadores, se les puede recomendar la realización de estudios similares a este, con el fin de poder contar con un régimen de dosificación óptima, frecuencia y duración óptima del tratamiento, ya que estos temas aún no están del todo claros. De esta manera, se podría llegar a determinar el manejo óptimo de los Hemangiomas infantiles cutáneos.

A la Caja Costarricense de Seguro Social, se le recomienda tomar en cuenta los resultados obtenidos en la realización de este trabajo de investigación, con el fin de incluir en el protocolo del manejo terapéutico de los Hemangiomas infantiles al Propranolol como primera línea de tratamiento.

Al colegio de Farmacéuticos, se les sugiere informar sobre los resultados obtenidos en esta tesis a todos los profesionales miembros, mediante la implementación de charlas, con el objetivo de mantenerles actualizados sobre el uso del Propranolol en el manejo farmacológico de los Hemangiomas infantiles.

## Referencias

- Awadein, A., & Awadein, A. (2011). Evaluation of intralesional propranolol for periocular capillary hemangioma. *Clinical Ophthalmology*, 1135.
- Baltodano, A. (2012). Hemangiomas cutáneos en niños: *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica* LXIX (602) 179-181, 2012.
- Belzunce, A., & Casellas, M. (2004). Complicaciones en la evolución de los hemangiomas y malformaciones vasculares. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 27(Supl. 1), 57-69. Recuperado en 09 de junio de 2019, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272004000200006&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000200006&lng=es&tlng=es).
- Baselga E, Wittel J, Arbolave D, Bosch M, Sanz Á, Laguna R, Losada J, Martín Á, Monta L, Gutiérrez J, Martín-Santiago A, Bellón P, Cáceres J, Fernández A, Casa A y Villa M. (2015). Consenso español sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2015;85(5):256---265
- Battistella E, Verdú A, Rodríguez V, Simón S y Parra N. (2005). Hemangiomas: una revisión. *Arch.argent.pediatr* 2005; 103(2) / Actualización.
- Berdión E, Hernández V. (2013) El propranolol revoluciona el tratamiento de los hemangiomas en la infancia. *MEDISAN* 2013; 17(7):206
- Bennett M, Fleischer A, Chamlin S & Frieden I. (2001). Oral corticosteroid use is effective for cutaneous Hemangiomas. Recuperado de <http://www.jamanetwork.com/>
- Castañeda Hernández S, De La Cruz Duran H, García López I, Pérez Morales M, Sánchez Palacio J. (2016). Uso del propranolol en el tratamiento clínico de hemangiomas infantiles: Revista sistemática. *Rev. OFIL* 2016, vol.26;4. Recuperado de <http://www.revistadelaofil.org/uso-propranolol-tratamiento-clinico-hemangiomas-infantiles-revision-sistemica/>

- Callahan, A. B., & Yoon, M. K. (2012). Infantile hemangiomas: A review. *Saudi journal of ophthalmology : official journal of the Saudi Ophthalmological Society*, 26(3), 283–291. doi:10.1016/j.sjopt.2012.05.004
- Couto, JA, y Greene, AK (2014). Manejo del hemangioma infantil problemático con triamcinolona intralesional: eficacia y seguridad en 100 lactantes. *Diario de cirugía plástica, reconstructiva y estética*, 67 (11), 1469–1474.
- Cordisco M. (2005). Lesiones vasculares en la infancia. Servicio de Dermatología Hospital de Pediatría Buenos Aires, Argentina. *Dermatol Pediatr Lat Vol 3 N°2 Mayo - Agosto 2005*
- David H. Darrow, MD, DDS, Arin K. Greene, MD, Anthony J. Mancini, MD, Amy J. Nopper, MD. (2015). Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma: Executive Summary, Volume 136, number 4, October 2015. Recuperado de <https://www.aappublications.org/news>
- Damas Mateache, B, Menéndez Suso, JJ, Abelairas Gómez, JM, Albajara Velasco, L, Peralta Calvo, J, Verdú Sánchez, C, & Royo Orejas, A. (2003). Interferón-alfa y hemangiomas orbitarios infantiles. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 78(11), 623-629. Recuperado en 26 de junio de 2019, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-66912003001100009&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912003001100009&lng=es&tlng=es).
- Fajre X, Navarrete J y Buchroithner C. (2015). Síndrome de PHACES. *Rev. Chilena Dermatol.* 2015; 31 (2): 185 - 193
- Fornaguera Y. (2015). Hemangioma infantil: Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (INACV). La Habana. Cuba. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v16n1/ang10115.pdf>
- George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse Effects of Systemic Glucocorticosteroid Therapy in Infants with Hemangiomas. *Arco Dermatol.* 2004; 140 (8): 963–969. doi: 10.1001 / archderm.140.8.963

- Giachetti, Magdalena y García (2013). Actualización sobre los hemangiomas infantiles. Arch Argent Pediatr 2013;111(6):537-545. Recuperado de <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2013/v111n6a12.pdf>
- Gómez-Luna, E., & Fernando-Navas, D., & Aponte-Mayor, G., & Betancourt-Buitrago, L. (2014). Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de su estructuración y sistematización. Dyna,81 (184), 158-163.
- Gutiérrez J & Toledo E. (2007). Actualización en el tratamiento del hemangioma capilar. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Bellvitge, Barcelona. Volumen 15. N°2
- Hall G. (2001). Síndrome de Kasabach-Merritt: patogénesis y manejo. British Journal of Hematology, 2001, 112, 851±862.
- Hernández-Zepeda C, García-Romero MT. Hemangiomas infantiles. Acta Pediatr Mex. 2017;38(3):202-207.
- Hervella, M., & Iglesias, M.E. (2004). Tumores vasculares como marcadores sindrómicos. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 27(Supl. 1), 33-44. Recuperado en 21 de febrero de 2019, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272004000200004&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000200004&lng=es&tlng=es).
- Hering S, Sarmiento F y Valle L. (2006). Actualización en el diagnóstico y tratamiento de los hemangiomas. Rev Argent Dermatol 2006; 87: 54-66. Recuperado de <http://www.scielo.org.ar/pdf/rad/v87n1/v87n1a05.pdf>
- Jiménez Castillo MI, Moleon Rodríguez FJ, Martín Masot R. Caso sobre posible síndrome de PHACES. Rev Pediatr atención primaria. 2017; 19:51-6

- Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, Phillips R, Caceres H, Lopez J, Ballona R, Friedlander S, Powell J, Perek D, Metz B, Barbarot S, Maruani A, Szalai Z, Krol A, Boccara O, Foelster R, Febrer M, Su J, Buckova H, Torrelo A, Cambazard F, Grantzow R, Wargon O, Wyrzykowski D, Roessler J, Bernabeu J, Valencia A, Przewratil P, Glick S, Pope E, Birchall N, Benjamin L, Mancini A, Vabres P, Souteyrand P, Frieden I, Berul C, Mehta C, Prey S, Boralevi F, Morgan C, Heritier S, Delarue A, & Voisard J, (2015). A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *N Engl J Med* 2015;372:735-46
- Lobos M. (Octubre 2011). Hemangiomas de la infancia, manejo actual. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2011; 22(6) 825-833]
- López R, Gutiérrez J, Bieler C, Hernández A, González M & Villar G. (2010). Tumores vasculares de la infancia. *Asociación Española de Pediatría. An Pediatr (Barc).*2010;72(2):143.e1–143.e15
- Mena A y Corrales I. (2010). Clasificación, manejo y complicaciones de los Hemangiomas de la infancia. *Acta pediátrica costarricense. Volumen 22, número 1. Enero-Abril 2010*
- Moredo E, Pastrana M. (2013) Experiencia en el tratamiento de los hemangiomas infantiles con propranolol de producción nacional. *Revista Cubana de Pediatría.* 2013;86(2):147-158. Recuperado de <http://scielo.sld.cu>
- Ortiz M, Duran E, Sánchez J & Arellano M. (2018). Hemangioendotelioma Kaposiforme con fenómeno de Kasabach-Merrit. Recuperado de <http://www.analesdepediatria.org/>, day 12/06/2019
- Polites, S. F., Rodrigue, B. B., Chute, C., Hammill, A., & Dasgupta, R. (2018). Propranolol versus steroids for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *Pediatric Blood & Cancer*, e27280.

- Redondo, P. (2004). Clasificación de las anomalías vasculares (tumores y malformaciones): Características clínicas e historia natural. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 27(Supl. 1), 09-25. Recuperado en 08 de junio de 2019, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272004000200002&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000200002&lng=es&tlng=es).
- Salvo F, De Olivera N, Álvarez M y Giachetto G. (2014). Propranolol en el tratamiento de los hemangiomas: una alternativa terapéutica. *Arch Pediatr Uruguay* 2014; 85(2):102-108
- Sivakumar Chinnadurai, Christopher Fannesbeck, Kristen M. Snyder , Nila A. Sathe , Anna Morad , Frances E. Likis ,Melissa L. McPheeters. (2016). Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. *PEDIATRICS* Volume 137, number 2, February 2016: e 20153896
- Tina S. Chen, Lawrence F. Eichenfield y Sheila Fallon Friedlander. (2013). Actualización de patogénesis y tratamiento de hemangiomas infantiles. *Pediatrics* 2013; 131; 99
- Tincopa R, Alemán N, Membrides P & Suárez O, (2005). Eficacia clínica y seguridad de los corticosteroides sistémicos a altas dosis en Hemangiomas infantiles. *Dermatol Perú* 2005;15(3):196-205
- Torrelo A & Pérez S, (2005). Uso de corticoides orales en Dermatología Pediátrica. *Dermatol Pediatr Lat* Vol 3 N°1 Enero - Abril 2005
- Villamil V, Méndez N, Martínez T, Girón O, Fernández M, Reyes P, Martínez I, Rojas J, Sánchez A, Hernández L & Ruiz J, (2015). Uso neonatal del Propranolol en Hemangiomas segmentarios faciales. *Cir. Pediatr* 2015; 28: 142-147
- World Health Organization. (2004). World Alliance for Patient Safety: forward programme 2005. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/43072>

Wu C, Guo L, Wang L, Li J, Wang C & Song D. (2019). Associations between short-term efficacy and clinical characteristics of infantile hemangiomas treated by propranolol. *Medicine* (2019) 98:6(e14346)

Xiao Q, Li Q, Zhang B & Yu W. (2013). Propranolol therapy of infantile hemangiomas: efficacy, adverse effects, and recurrence. *Pediatr Surg Int* (2013) 29:575–58

Zheng, J. W., Zhang, L., Zhou, Q., Mai, H. M., Wang, Y. A., Fan, X. D., ... Zhao, Y. F. (2013). A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck. *International journal of clinical and experimental medicine*, 6(10), 851–860.