



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON PROPRANOLOL EN NIÑOS CON
HEMANGIOMA INFANTIL EN FASE DE INVOLUCION
EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGIA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
INMUNOLOGÍA Y GENÉTICA EN
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A
DRA. LETICIA LARA MENDOZA**



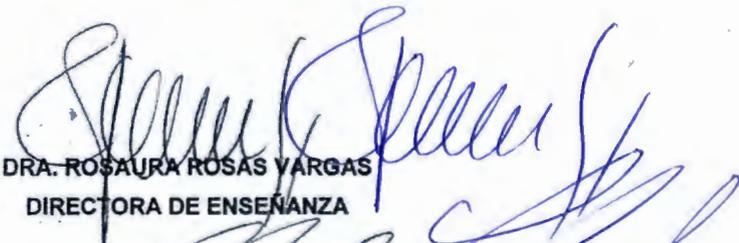
**TUTOR DE TESIS
DRA. MA. DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS**

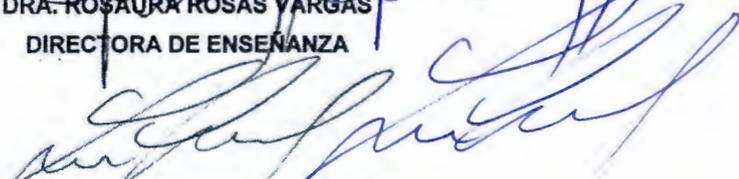
**ASESOR DE TESIS
DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA**

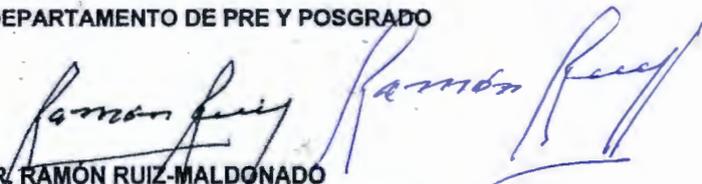
MEXICO, D. F.

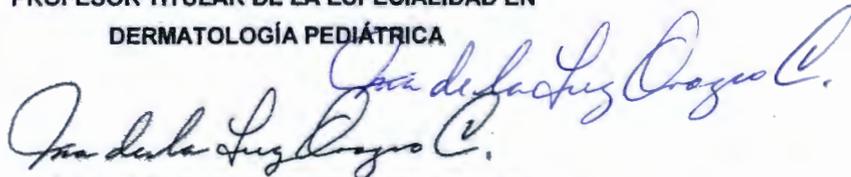
2014

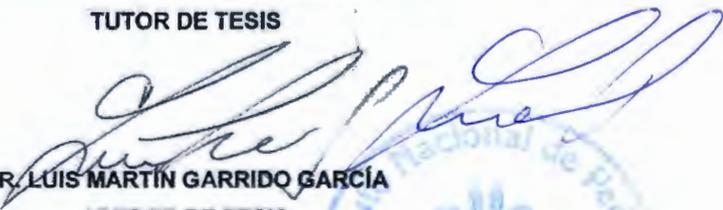
**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON PROPRANOLOL EN NIÑOS CON
HEMANGIOMA INFANTIL EN FASE DE INVOLUCION
EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGIA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**


DRA. ROSAURA ROSAS YARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. RAMÓN RUIZ-MALDONADO
**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**


DRA. MA. DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS
TUTOR DE TESIS


DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
ASESOR DE TESIS



México D.F. a 24 de febrero del 2014

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, no sólo haberme dado la vida, sino por haberme educado con amor y firmeza, por haberme inculcado valores y disciplina, por haberme enseñado el valor de la constancia y la perseverancia. Sin ellos no sería la persona que ahora soy... ¡gracias papitos!

A mis heimanas, pues han sido clave importante durante toda esta época de estudiante, gracias por ser mis mejores amigas.

A mi suegra Estela, gracias por el apoyo en este último año de residencia, ha sido una gran ayuda para lograr mi objetivo.

A mi Espocho, por apoyarme de forma incondicional en todos mis proyectos, por inalcanzables que parezcan. Gracias amor por compartir mi locura, por compartir mis anhelos y logros, gracias por soñar junto a mí, te amo.

A mi Jochito, pues a su corta edad y sin hacerlo consciente siquiera, ha hecho que mi vida adquiriera un sentido diferente, gracias mi bebé.

A mi querida Dra. María de la Luz Orozco, quien en estos tres años me ha transmitido el valor del respeto y compromiso hacia los pacientes, que el ser un buen médico tiene que ver no sólo con los conocimientos adquiridos, sino con los valores que nos hacen ser mejores seres humanos.

Y por último y no por eso menos importante, gracias a Dios por estar conmigo y llevarme siempre de su mano...

INDICE

RESUMEN	1
MARCO TEORICO	2
Antecedentes	2
Justificación	3
Planteamiento del problema	4
<i>Objetivos</i>	4
<i>Hipótesis</i>	5
MATERIAL Y METODOS	6
Diseño del estudio	6
Población	6
<i>Población objetivo</i>	
<i>Población elegible</i>	
Criterios de selección	6
<i>Criterios de inclusión</i>	
<i>Criterios de exclusión</i>	
<i>Criterios de eliminación</i>	
Variables	7
Tamaño de la muestra	7
Procedimientos del estudio	7
Análisis estadístico	9
Consideraciones éticas	9
RESULTADOS	10
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	21
REFERENCIAS	22
ANEXOS	26

RESUMEN

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON PROPRANOLOL EN NIÑOS CON HEMANGIOMA INFANTIL EN FASE DE INVOLUCION

Lara-Mendoza L,* Orozco-Covarrubias ML,** Garrido-García LM,*** Ruiz-Maldonado R ****

*Residente de Dermatología Pediátrica **Tutor de Tesis ***Asesor de Tesis ****Profesor Titular

Introducción: El Hemangioma Infantil (HI) es el tumor vascular más frecuente en la edad pediátrica, afecta del 3 al 10% de los lactantes menores. Se caracteriza por proliferación endotelial que cursa con una fase de crecimiento rápido o de proliferación, seguida de una fase de involución lenta y espontánea. Hasta el momento, no existe un medicamento específico para el tratamiento de HI. Las publicaciones a partir del 2008 del uso de propranolol en niños con HI lo han propuesto como un tratamiento efectivo en la fase proliferativa y a partir del 2011 en la fase de involución por lo que su uso se ha extendido a gran escala con resultados favorables en la mayoría de los casos.

Objetivo: Evaluar la eficacia del propranolol oral en niños con HI en fase de involución.

Diseño: Estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

Lugar: Servicio de Dermatología. Instituto Nacional de Pediatría.

Pacientes: 15 pacientes con hemangioma infantil en fase de involución tratados con propranolol.

Método: Se hicieron 2 evaluaciones independientes, una por los investigadores de forma independiente en base a los datos de los HI consignados en los expedientes y otra por evaluadores ajenos al estudio de forma independiente en base a iconografías.

Resultados: De los 15 pacientes incluidos, 11 (73%) fueron del género femenino, de 16 a 110 meses de edad. El HI dejó de crecer desde los 5 hasta los 30 meses de edad. Se localizaron en cabeza 12 (80%) y 13 (87%) fueron mixtos. Encontramos 14 HI cutáneos, y 1 cutáneo y extracutáneo. Dos pacientes presentaron síndrome PHACE. El 87 % tuvo tratamiento previo en la fase de proliferación y 1 recibió tratamiento concomitante. El propranolol en promedio se inició a los 45 meses de edad, la dosis de mantenimiento fue de 1.65 mg/kg/día por 6 a 33 meses y se terminó a los 63 meses de edad. La resolución general del HI de acuerdo a los investigadores fue de 41 +/- 27 vs. 49 +/- 15 de acuerdo a los evaluadores. La resolución promedio de los HI en involución tratados con propranolol fue 4.71 veces mayor que la resolución espontánea calculada para el mismo periodo de tiempo. Los efectos secundarios fueron alteraciones del sueño en dos pacientes.

Conclusiones: El hemangioma infantil es el tumor más frecuente en la edad pediátrica. Afecta la cabeza con mayor frecuencia y las complicaciones dependen del sitio exacto de localización y de la asociación con otras alteraciones. La efectividad y seguridad del propranolol sistémico ha permitido el tratamiento sistémico de hemangiomas infantiles menos extensos y con menos riesgos de complicaciones e incluso como en nuestro estudio a hemangiomas infantiles en etapa de involución. Nuestro estudio demuestra que el propranolol aumenta la velocidad de involución de manera significativa, con efectos adversos mínimos, por lo que debe considerarse como una opción terapéutica buscando una involución mayor en menor tiempo.

Palabras clave: Hemangioma infantil, fase de involución, propranolol oral.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

Las alteraciones vasculares se dividen en tumores vasculares y malformaciones vasculares.¹ El Hemangioma Infantil (HI) es el tumor vascular más frecuente en la edad pediátrica, afecta del 3 al 10% de los lactantes menores, con predominio en niñas (2.5 a 4/1), prematuros con peso al nacimiento menor de 1500 gr,² productos de embarazos múltiples, presencia de alteraciones placentarias e historia de pre-eclampsia.

El HI es un tumor vascular benigno caracterizado por proliferación endotelial que cursa con una fase de crecimiento rápido o de proliferación, seguida de una fase de involución lenta y espontánea. La fase de proliferación es durante el primer año de vida, siendo mayor en los primeros 6 meses.³

Las características clínicas de los HI dependen de la fase en que se encuentren (rojo brillante, rojo oscuro, rosado, gris blancuzco del centro a la periferia), del nivel de profundidad (superficial, profundo o mixto) y del área anatómica afectada (50% en cabeza y cuello). La fase de involución se completa a los 5 años de edad en el 50% de los casos y en el 70% a los 7 años de edad.⁴

Las secuelas cutáneas incluyen: telangiectasias, cicatrices atróficas, piel redundante, destrucción de tejidos subyacentes (cartílago) y cicatrices deformantes si se presenta ulceración. La complicación más frecuente es la

ulceración del HI (en el 15% de los casos)⁵ con o sin infección bacteriana agregada.⁶ Otras complicaciones son dolor y hemorragias. Sin embargo el riesgo de complicaciones graves es cuando comprometen las vías respiratorias, los ojos, los asociados al síndrome PHACE y otras vísceras como el hígado llegando a poner en riesgo la vida del paciente⁷⁻⁹.

En el tratamiento de los HI que representan un riesgo se han incluido corticosteroides, interferón alfa 2a y 2b, vincristina, láser, imiquimod y resección quirúrgica¹⁰⁻¹⁴ con efectividad variable y con un amplio potencial de efectos secundarios. A partir del año 2008¹⁵ se ha usado el propranolol por vía oral cada vez con mayor frecuencia para el tratamiento de HI en fase proliferativa con resultados prometedores, encontrando cada vez más publicaciones al respecto en la literatura, en el año 2011 Zvulunov y cols.¹⁶ publicó su eficacia en HI en fase de involución. Aunque su mecanismo de acción en HI hasta el momento no ha sido establecido, el propranolol es un beta bloqueador muy conocido que se ha utilizado por años en la clínica tanto en niños como en adultos.

Justificación

Hasta el momento, no existe un medicamento específico para el tratamiento de HI. Las publicaciones a partir del 2008 del uso de propranolol en niños con HI lo han propuesto como un tratamiento efectivo y su uso se ha extendido a gran escala con resultados favorables en la mayoría de los casos. El

perfil de seguridad de este beta bloqueador en la práctica clínica en población pediátrica ha sido documentado ampliamente en diversas patologías (hipertensión arterial, arritmias, tirotoxicosis, cardiomiopatía hipertrófica, migraña, etc.) siendo un factor determinante para su pronto uso alrededor del mundo en niños con HI.

En el Servicio de Dermatología del INP hemos evaluado nuestros resultados en los niños con hemangioma infantil en fase proliferativa tratados con dicho medicamento del 2008 al 2011 (No. de registro GA/032/12, con registro del Comité de Investigación 026/11), encontrando niños con HI en involución que han sido o están siendo tratados con propranolol, por lo que evaluar nuestros resultados integralmente nos permitirá protocolizar su manejo y exponer al exterior de manera ordenada nuestros hallazgos.

Planteamiento del problema

Conocer nuestra experiencia de manera integral del tratamiento de hemangiomas infantiles en fase de involución con propranolol.

Objetivos

Objetivo general

- Describir los resultados obtenidos en niños con HI en fase de involución tratados con propranolol sistémico.

Objetivos específicos

- Determinar el número de casos de HI en fase de involución tratados con propranolol en el INP.
- Describir las características demográficas.
- Identificar la dosis y tiempo de administración del propranolol utilizadas para el tratamiento de los HI en fase de involución.
- Evaluar la eficacia del tratamiento en base a la resolución del HI en fase de involución, considerando los cambios morfológicos (color, tamaño, volumen, etc.) tanto en la evaluación clínica como en la iconográfica.
- Determinar los efectos secundarios relacionados con el medicamento.

Hipótesis

No aplica por tratarse de un estudio retrospectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

Población objetivo

Expedientes de pacientes pediátricos con HI en involución tratados con propranolol.

Población elegible

Expedientes de pacientes con HI en fase de involución tratados con propranolol en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2008 a Diciembre del 2012.

Criterios de selección

De inclusión

- Pacientes con diagnóstico de HI en fase de involución, definido como aquel HI que dejó de crecer o niños mayores de 1 año
- Ambos géneros
- Tratados con propranolol en fase de involución

De exclusión

- Pacientes en tratamiento con corticoesteroides orales además del propranolol
- Pacientes con HI en fase de involución tratados con propranolol desde la fase de proliferación ininterrumpidamente

- Pacientes cuyo expediente no exista en el archivo clínico
- Pacientes cuyo expediente tenga datos incompletos o inadecuados que imposibiliten la obtención de datos confiables

De eliminación

- No aplican

Variables

Ver anexo 1.

Tamaño de la muestra

Se incluyeron de manera consecutiva no probabilística todos los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección en el periodo comprendido del estudio.

Procedimientos del estudio

Se revisaron todos los expedientes con diagnóstico clínico de HI en fase de involución atendidos en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2008 a Diciembre del 2012 encontrados en el Archivo del Instituto (incluyendo el electrónico); registrando la información correspondiente en las hojas de recolección de datos diseñadas previamente (Anexo 2).

Se hicieron 2 evaluaciones independientes, una por los investigadores (2) de forma independiente en base a los datos de los HI consignados en los expedientes y otra por evaluadores ajenos al estudio (6) de forma independiente en base a iconografías, de acuerdo a los siguientes parámetros:

Se recolectaron las iconografías de los pacientes antes del tratamiento, durante el tratamiento y al cierre del estudio. Se hicieron paneles de iconografías para cada paciente, con las iconografías antes del inicio de tratamiento con propranolol (inicial) y la última iconografía de control al cierre del estudio (final), en diferentes ángulos cuando se tuvieron. Los paneles se mostraron a los evaluadores (dermatólogos <4> y dermatólogos pediatras <2>) y se les entregó una hoja para la evaluación visual de los pacientes a cada uno de los evaluadores (Anexo 3), dándoles el mínimo de instrucciones y colocados a distancia entre sí.

Los evaluadores fueron cegados para cualquier información ajena a las iconografías y fueron médicos externos que estaban haciendo una rotación durante el mes de Enero del 2014 en nuestro servicio.

Análisis estadístico

Se realizó estadística univariada con medidas de resumen y de tendencia central. En las variables cuantitativas con media y desviación estándar. En las variables cualitativas que no cumplieron con distribución normal se utilizó mediana con máximos y mínimos.

Consideraciones éticas

En este es un estudio se revisaron expedientes por lo cual los pacientes no estuvieron expuestos a los investigadores. En cuanto a las iconografías se recortó en la imagen los rasgos físicos del paciente que pudieran identificarlo, dejando las lesiones (HI) circunscritas. Los investigadores nos comprometemos a salvaguardar el anonimato de cada uno de los pacientes.

RESULTADOS

De Enero del 2008 a Diciembre del 2012 se incluyeron 15 pacientes con HI en etapa de involución para tratamiento con propranolol oral en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría; 11 (73%) del género femenino y 4 (27%) del género masculino, de 16 a 110 meses de edad (mediana 41 meses). La edad de los pacientes a la que el HI dejó de crecer se refirió desde 5 meses hasta 30 meses (mediana 14 meses).

Se localizaron 12/15 en cabeza (80%), 1/15 en tronco, 1/15 en cabeza y tronco y, 1/15 en tronco y extremidades superiores; 8 (53%) fueron localizados y 7 segmentarios (47%). (Anexo 4 Tabla 1).

El tipo de HI fue mixto en 13 (87%) y superficial en 2 (13%). El color fue consignado como azul violáceo 8/19 veces, gris blancuzco 5/19 veces y rojo oscuro 4/19 veces, con telangiectasias en 13/15 pacientes (87%), piel redundante en 4/15 pacientes (27%), cicatriz deformante en 2/15 pacientes (13%) y cicatriz atrófica en 1/15 pacientes. La consistencia fue depresible en 14 (93%) y no se consignó en un paciente. El tamaño de los HI se documentó en 9, con promedio de 6 cm \pm 4.33 cm. La distorsión del área afectada se presentó en 12 pacientes (80%) y ulceración en 1 caso con sangrado y dolor asociados.

Dos pacientes presentaron síndrome PHACE: uno con atrofia corticosubcortical del hemisferio cerebeloso derecho y estrabismo; y otro con megalocórnea, glaucoma congénito, disgenesia cerebral y retraso en el neurodesarrollo. Presentaron alteraciones oftalmológicas 4 (27%) pacientes, 2 HI en conjuntiva, 1 HI en conjuntiva y estrabismo y,

1 glaucoma y megalocórnea. Un paciente presentó hemangiomas múltiples en intestino, hígado, glándula suprarrenal izquierda y paravertebral izquierdo, así como aumento de la vasculatura en laringe, región subglótica y bronquio principal izquierdo.

La exploración física general de nuestros pacientes no reveló alteraciones adicionales a las descritas previamente en relación al HI. La evaluación por el cardiólogo pediatra con electrocardiograma en 14/15 pacientes se encontró sin alteraciones excepto en 1 niño en quien se detectó comunicación interauricular, corroborándose con ecocardiograma. Éste niño fue tratado paralelamente por cardiología quien indicó que podía recibir además el propranolol. Las glucometrías practicadas en dos pacientes se encontraron dentro de lo normal.

Trece de nuestros 15 pacientes (87%) tuvieron algún tratamiento para el HI en fase de crecimiento: corticoesteroides 9/13 (69%), (dosis única de dexametasona en 2 pacientes, el resto prednisona o prednisolona entre 6 y 17 meses), corticoesteroides + timolol, corticoesteroides + propranolol, corticoesteroides + propranolol + timolol e interferón alfa un caso para cada modalidad. Antes del inicio del propranolol el periodo sin tratamiento fue de 1 mes en 3 pacientes (2/3 estaban con timolol y 1/3 con corticoesteroide), para el resto entre 3 y 72 meses.

El tratamiento con propranolol se inició en promedio a los 45 meses de edad (DE 26.46), en forma ambulatoria. La dosis promedio inicial fue de 0.98 mg/kg/día (DE 0.3855) dividida en 2 dosis. La dosis promedio de mantenimiento fue 1.65 mg/kg/día (DE 0.3948). La duración del tratamiento con propranolol fue de 6 a 33 meses (mediana 20 meses) con una edad promedio al cierre de nuestro estudio de 63 meses (DE 25.4030). El número de visitas de seguimiento fueron de 3 a 16 (mediana 7 visitas). El lapso de tiempo entre visitas fue de 5 a 18.5 semanas (mediana 9.25 semanas).

Durante el tratamiento con propranolol 1 paciente recibió además prednisolona (0.5 mg/kg/día por 4 meses).

Al cierre de nuestro estudio uno de los pacientes con PHACE persistió con estrabismo y HI en conjuntiva sin otras alteraciones clínicas aparentes y el otro solamente con retraso en el desarrollo y crecimiento leves. El paciente con comunicación interauricular y el paciente con HI múltiples se encuentran asintomáticos. El HI en conjuntiva remitió en 1 de los dos pacientes afectados.

La respuesta al tratamiento fueron: cambios en el color gris-blancuzco 5 vs. 12 (26% vs. 52%) y en la presencia de piel redundante 4 vs. 7 (21% vs. 30%). La respuesta fue nula en las telangiectasias 13 vs. 14. El tamaño final tuvo un promedio de 3.98 cm \pm 1.25 vs. 6 cm \pm 4.33. La ulceración con sangrado y dolor asociados (presente en 1 paciente) remitió a las 3 semanas de tratamiento con propranolol.

La evaluación de los investigadores de forma independiente con base en los cambios de los HI consignados en los expedientes en las visitas de seguimiento fue de sin cambios a resolución completa, con una correlación del 40% y con variación mínima en el 53% (ejemplo casi igual vs. resolución parcial). Al integrar las dos evaluaciones la resolución de los HI fue casi completa (51-75% de involución) en 5/15 pacientes (34%), parcial (25-50% de involución) en 6/15 pacientes (40%), casi igual (1-24% de involución) en 2/15 pacientes (13%) y sin cambios en 2/15 pacientes (13%). El promedio general de involución fue de 41 +/- 27.

En la evaluación iconográfica de 14 pacientes por los evaluadores independientes al estudio, usando la misma escala, la resolución de los HI fue casi completa en 7/14

pacientes (50%), parcial en 6/14 pacientes (43%) y casi igual en 1/14 pacientes (7%). El promedio general de involución fue de 49 +/-15.

En el Anexo 4 Tabla 2, se muestra la resolución promedio de los HI de acuerdo a la evaluación iconográfica para cada paciente en contraste con el porcentaje calculado de resolución espontánea de los HI. La resolución promedio general fue de 4.95 +/-1.59, la resolución espontánea calculada fue de 1.05 +/- 0.51.

Al cierre de nuestro estudio 10 pacientes (67%) continuaban con propranolol, en 4 se interrumpió definitivamente por cese de respuesta al tratamiento y en 1 porque la madre rechazó continuar con el tratamiento.

Durante el seguimiento 4 pacientes interrumpieron temporalmente el propranolol: 1 paciente (2 días) por presentar exantema relacionado con una infección de vías aéreas superiores tratado con cefalexina, 1 paciente (1 semana) por cursar con infección de vías aéreas superiores que requirió manejo con antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos y 2 pacientes (1 mes) uno por "razones familiares" y el otro no especificó la razón.

De los 5 pacientes que interrumpieron definitivamente el propranolol, 3 han acudido a una o más citas posteriores (4, 7 y 21 meses). Un paciente continúa en vigilancia sin recidivas, a otro se le practicó resección quirúrgica de tejido fibroadiposo residual por el Servicio de Cirugía Plástica y al tercero se le reinició propranolol por presentar recurrencia de su HI.

Los efectos secundarios relacionados con el propranolol se presentaron en 2 pacientes, 1 con terrores nocturnos y otro con despertares nocturnos. En ambos casos las madres suspendieron la dosis nocturna del propranolol, con lo que cedió la

sintomatología. En sus visitas de seguimiento se ajustaron las dosis del propranolol para su administración en dos dosis.

El paciente con terrores nocturnos refirió en una visita previa un exantema en relación a una infección de vías aéreas superiores tratado con cefalexina.

DISCUSIÓN

El hemangioma infantil es el tumor vascular más frecuente en la edad pediátrica, con una incidencia del 3 al 10% en lactantes menores. Las niñas fueron 2.75 veces más afectadas que los niños dentro del rango referido (2.5-4/1) en diferentes estudios¹⁷.

Como se ha referido en la literatura, la localización más frecuente de los HI fue en cabeza y de esta la cara (Tabla 1). Alrededor del 70% de los HI son localizados ¹⁸, en nuestros casos este porcentaje fue menor (53%, 8/15), sin embargo el número de HI segmentarios fue mayor (47%, 7/15 vs. 18%) que lo esperado de acuerdo a la literatura, lo anterior es congruente en nuestra población estudiada (HI en involución) ya que los HI segmentarios son de mayor tamaño y requieren tratamiento por más tiempo.

El tamaño de los HI segmentarios se relaciona en proporción directa con alteraciones asociadas ⁴, riesgo de complicaciones, duración e intensidad del tratamiento y pobre respuesta. Chiller et al. ¹⁸ encontró mayor incidencia de HI segmentarios, mayor afectación de mucosas, mayor asociación con alteraciones (particularmente síndrome PHACE), mayor frecuencia de tratamiento con medicamentos sistémicos y más complicaciones en niños hispanos. Todos nuestros niños fueron mestizos, el 47% de los HI fueron segmentarios (7/15), 57% (4/7) presentaron afectación de mucosas (3 conjuntival y 1 oral) y 29% (2/7) síndrome PHACE con complicaciones neurológicas y oftalmológicas, que es la asociación mejor documentada ¹⁹. El 67 a 80% de los casos con síndrome

PHACE presentan solamente una de las alteraciones asociadas al HI cutáneo ²⁰, nuestros casos confirman lo descrito en la literatura.

Los HI múltiples aún con lesiones viscerales presentan complicaciones y requerimientos de tratamiento comparables a los HI localizados ¹⁸ como fue en nuestro paciente.

La apariencia de los HI se relaciona con su profundidad en relación a las capas de la piel; las lesiones lobuladas, rojo brillante, con piel adelgazada corresponden a las lesiones superficiales que afectan dermis superficial; las lesiones profundas afectan dermis profunda y tejido celular subcutáneo, sin alteraciones en la piel que los cubre o con una coloración azulada o pálida, acompañada o no de telangiectasias, pápulas de aspecto vascular y vasos tortuosos ¹. Lo más frecuente es que los HI tengan componente superficial y profundo (HI mixtos) como se evidenció en nuestro estudio (13/15, 87%). Las características morfológicas de los HI cambian de acuerdo a la etapa en que se encuentran; las características de los HI en nuestros pacientes correspondieron a HI en etapa de involución. La consistencia a la palpación de los HI fue mayormente depresible, siendo lo esperado tanto por el tipo predominante de HI como por la etapa en que se encontraban para ser incluidos en nuestro estudio. La distorsión del área afectada en el 80% de nuestros pacientes se relaciona con el crecimiento en volumen más que radial de los HI ³, a su profundidad y al predominio de HI segmentarios.

Desde la publicación en junio del 2008 de Léauté-Labrèze et al ¹⁵ de la eficacia del propranolol en el tratamiento de los HI se han publicado más de 250 artículos confirmando que el propranolol es efectivo en el tratamiento de los HI

sin importar la edad a la que se inicie, la duración del tratamiento, la localización, el tamaño y el tipo de HI ²¹.

Zvulunov et al¹⁶ demostró que el propranolol oral aumenta significativamente la tasa de involución de los HI en etapa de involución incluso en niños de hasta 10 años de edad mediante una escala visual análoga en paneles de fotografías ajustadas, concluyendo que a pesar de que ninguno de los casos evaluados involucionó completamente si mejoró la apariencia estética facilitando en un futuro una cirugía reconstructiva. La evaluación de la eficacia del propranolol en nuestros casos se planteó de forma diferente ya que todos los pacientes son de un solo centro de atención y fueron seguidos por los mismos investigadores sin embargo estamos demostrando la efectividad del propranolol en HI en involución a través de los cambios morfológicos en los HI de nuestros pacientes y de manera independiente a través de la evaluación visual del panel de fotografías ajustadas (inicial vs. final), usando la misma escala. La resolución promedio de los HI en involución tratados con propranolol fue 4.71 veces mayor que la resolución espontánea calculada para el mismo periodo de tiempo.

El mecanismo de acción del propranolol en los HI no ha sido establecido y tampoco la patogénesis de los HI. Storch y Hoeger ²² proponen que los HI son el resultado de una disregulación de la angiogénesis secundaria a la pérdida del balance entre el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) y factores antiangiogénicos como el inhibidor tisular de metaloproteinasas. La sobreexpresión del VEGF es secundaria a la secreción del factor de transcripción inducido por hipoxia 1α

(HIF-1 α) el cual se secreta en respuesta a hipoxemia y también por estimulación adrenérgica.

Dado que las células endoteliales tienen receptores beta-adrenérgicos y el propranolol es un antagonista beta-adrenérgico no selectivo se ha propuesto que los mecanismos por los cuales actúa en los HI incluyen vasoconstricción, inhibición de la angiogénesis, inhibición del sistema renina-angiotensina y la inducción de apoptosis²²⁻²³.

En la fase de proliferación de los HI el efecto inicial del propranolol probablemente es secundario a la inhibición del efecto vasodilatador de la adrenalina mientras que el efecto posterior probablemente se relaciona con la reducción en la expresión del VEGF, la inhibición del estímulo adrenérgico y la reducción del HIF-1 α ²²⁻²⁴.

El mecanismo por el cual el propranolol acelera la involución de los HI en la fase involutiva probablemente se relacione con la inducción de apoptosis ya que la expresión del VEGF y bFGF están muy disminuidos en esta fase²⁵ en contraste con el aumento significativo de la apoptosis endotelial. Sommers-Smith et al²⁶ han demostrado la inducción de apoptosis en células endoteliales por el propranolol.

También se ha demostrado la presencia de factores proapoptóticos como la apolipoproteína-J en células endoteliales y mastocitos. El número de mastocitos y la proporción de mastocitos positivos para el factor mencionado están aumentados en los HI en involución. La propuesta de la inducción de apoptosis, como mecanismo de acción del propranolol en los HI en involución se

basa en la inhibición de la movilización de los mastocitos secundaria al propranolol²⁷⁻²⁸.

El síndrome PHACE no es una contraindicación absoluta para el uso de beta bloqueadores. Nuestro estudio incluyó dos pacientes con síndrome PHACE con resolución casi completa del HI sin efectos adversos. No obstante, deben seguirse tomando en cuenta los riesgos del tratamiento con propranolol en particular en niños con presencia de arteriopatías intracraneales por el alto riesgo de infarto. Medidas como estudios de imagen, evaluación previa por neurología y cardiología, el uso de dosis bajas de propranolol, aumentos pequeños de la dosis, dividido en 3 tomas (para minimizar el riesgo de cambios abruptos de la presión arterial) y el seguimiento estricto de estos pacientes son indispensables²⁹.

El efecto adverso al propranolol más frecuente son las alteraciones en el sueño²¹, siendo el único efecto adverso en nuestro estudio. Sin embargo es fundamental continuar con la monitorización de los efectos adversos serios señalando claramente a los padres las medidas de prevención, los signos de alarma³⁰ y la conducta a seguir en caso que se presenten.

Las recurrencias de los HI tratados con propranolol en etapa de proliferación han sido ampliamente documentados en la literatura, adjudicándose fundamentalmente a que los HI están todavía en fase de proliferación. Hasta donde sabemos no se han descrito recurrencias en HI tratados con propranolol en fase de involución al suspender el tratamiento. En nuestro estudio tuvimos recurrencia del HI en involución (tronco, ver tabla 1) en 1 paciente en el que se inició el propranolol a la edad de 1 año 4 meses por 7 meses, la recurrencia (aumento de volumen) se presentó a la edad de 3 años 9 meses, 21 meses después de suspendido el propranolol; lo anterior podría indicar que: 1. A esa edad la fase proliferativa sigue

siendo intensa y 7 meses de tratamiento es insuficiente, 2. El componente profundo de los HI y las alteraciones subyacentes asociadas condicionan una fase proliferativa más prolongada ³¹ y 3. El propranolol independientemente de su mecanismo de acción está indicado en HI en fase de involución.

El tratamiento previo que recibieron la mayoría de los niños para su HI no fue un factor en la respuesta al tratamiento con propranolol en la etapa de involución. El paciente que recibió concomitantemente corticoesteroide (por indicación de su madre) no mostró mayor involución del HI que la del resto de los pacientes evaluados (evaluación por los investigadores 3.75 <resolución parcial>, evaluación iconográfica 5.675 <resolución casi completa>). Podemos afirmar que los corticoesteroides no están indicados en HI en etapa de involución y no aumentan la respuesta al propranolol en esta fase.

La adherencia de nuestros pacientes tanto a la administración del medicamento como a la asistencia de sus citas de seguimiento fue alta.

CONCLUSIONES

El hemangioma infantil es el tumor más frecuente en la edad pediátrica. Afecta la cabeza con mayor frecuencia y las complicaciones dependen del sitio exacto de localización y de la asociación con otras alteraciones particularmente en los segmentarios.

Hasta hace poco más de 5 años el tratamiento sistémico de los hemangiomas infantiles se administraba en los casos que ponían en riesgo una función o la vida misma en la etapa de proliferación. La efectividad y seguridad del propranolol sistémico ha extendido el tratamiento sistémico a hemangiomas infantiles menos extensos y con menos riesgos de complicaciones e incluso como en nuestro estudio a hemangiomas infantiles en etapa de involución.

Si bien no se ha establecido el mecanismo de acción del propranolol en los hemangiomas infantiles es evidente que tiene un efecto benéfico en su involución aún en los hemangiomas infantiles después de la etapa de proliferación ya que como lo demuestra nuestro estudio el propranolol aumenta la velocidad de involución de manera significativa, con efectos adversos mínimos.

Considerando lo anterior podemos decir que el uso de propranolol en hemangiomas infantiles en involución es seguro y efectivo por lo que debe considerarse como una opción terapéutica buscando una involución mayor en menor tiempo. La mejoría en la apariencia estética de los niños y el posponer e incluso evitar una cirugía estética reconstructiva en los niños justifican su uso.

REFERENCIAS

- 1) Enjolras O, Muliken JB. Vascular tumors and vascular malformations, new issues. *Adv Dermatol* 1997; 13: 375-423.
- 2) Drolet B, Swanson E, Frieden I et al. Infantile hemangiomas: An emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr* 2008; 153: 712-5.
- 3) Chang L, Haggstrom AN, Drolet B et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008; 122 (2): 360-7.
- 4) Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118: 882-7.
- 5) Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA et al. Multicentre prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007; 151:684-9.
- 6) Hermans D, Von Beynum I, Schultze L et al. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: A study of 20 cases with matched historical controls. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 833-8.
- 7) Thy M, Perkins J, Messner A et al. Propranolol for the treatment of airway hemangiomas: a case series and treatment algorithm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1043-8.
- 8) Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr* 1997; 131: 643-6.

- 9) Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 383-406.
- 10) Pandey A, Narayan A, Gopal S et al. Twenty years' experience of steroids in infantile hemangioma- a developing country's perspective. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 688-94.
- 11) Peng Q, Wenying L, Zhou F, Wang F et al. An experimental study on the therapy of infantile hemangioma with recombinant interferon. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 496-501.
- 12) Elflein H, Bernhard M, Pitz S et al. Laser and other treatment options in the therapy of infantile capillary eyelid and periorbital hemangiomas: an overview. *Med Laser Appl* 2010; 25: 242-9.
- 13) Nhung T, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 63-8.
- 14) Sundine MJ, Wirth GA. Hemangiomas: an overview. *Clin Pediatr* 2007; 46: 206-21.
- 15) Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Eng J Med* 2008; 358 (24):2649-51.
- 16) Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IL, et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: A multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 94-8.
- 17) The Hemangioma Investigator Group. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007; 150:291-4.

- 18) Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race, ethnicity and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1567-76.
- 19) Dickinson P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol* 2011; 28:663-9.
- 20) Alounou H, Kammoun F, Safi F et al. Syndrome PHACES(S): hémangiome facial associé a une coarctation de l'aorte. *Pediatr Pueric* 2011;24:77-80.
- 21) Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: A systematic review. *Pediatr Dermatol* 2013; 30:182-91.
- 22) Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010; 163:269-74.
- 23) Itinteang T, Brasch HD, Tan ST, Day DJ. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:759-65.
- 24) Lamy S, Lachambre MP, Lord-Dufours et al. Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration and differentiation of endothelial cells. *Vascul Pharmacol* 2010; 53:200-8.
- 25) Przewratil P, Sitkiewicz A, Andrzejewska E. Local serum levels of vascular endothelial growth factor in infantile hemangioma: intriguing mechanism of endothelial growth. *Cytokine* 2009;49:141-7.
- 26) Sommers-Smith SK, Smith DM. Betablockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2002; 38:298-304.
- 27) Hasan Q, Rüger BM, Tan ST et al. Clusterin/apoJ expression during the development of hemangioma. *Hum Pathol* 2000; 31:691-7.

28) Annabi B, Lachambre MP, Plouffe K et al. Propranolol adrenergic blockade inhibits human brain endothelial cells tubulogenesis and matrix metalloproteinase-9 secretion. *Pharmacol Res* 2009; 60:438-45.

29) Metry D, Frieden IJ, Hess C et al. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 71-89.

30) Martin K, Bleib F, Chamlin S et al. Propranolol treatment of infantile hemangiomas: Anticipatory guidance for parents and care takers. *Pediatr Dermatol* 2013; 30:155-9.

31) Bagazgoitia L, Hernández-Martín A, Torrelo A. Recurrence of infantile hemangiomas treated with propranolol. *Pediatr Dermatol* 2011;28:658-62.

ANEXOS

ANEXO 1

VARIABLES

Variables demográficas	Definición	Tipo de Variable	Causalidad	Unidad de Medida
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de una persona	Cuantitativa discreta	Independiente	Meses
Sexo	Género del individuo	Cualitativa nominal	Independiente	Femenino / Masculino

Variables de Medición de Eficacia	Definición	Tipo de Variable	Causalidad	Unidad de Medida
Dosis de propranolol	Cantidad de medicamento administrado por kilogramo de peso	Cuantitativa continua	Dependiente	mgs/kg de peso/día
Tiempo del tratamiento	Número de meses durante los cuales se recibió propranolol	Cuantitativa continua	Dependiente	Meses
Resolución del hemangioma	Desaparición del HI: - Completa - Casi completa	Cualitativa	Dependiente	Si / No
Complicaciones	Presencia de: - Ulceración - Dolor - Hemorragias	Cualitativa	Independiente	Si / No

Variables de Medición de Seguridad	Definición	Tipo de Variable	Causalidad	Unidad de Medida
Efectos secundarios	Presencia de: - Hipoglucemia - Hipotensión - Bradicardia - Broncoespasmo - Otros	Cualitativa	Dependiente	Si / No

ANEXO 2

Hoja de recolección de datos

Número de paciente _____

IDENTIFICACIÓN		
Nombre _____	Sexo _____	Edad actual _____
Fecha (dd/mm/aa) _____ No. Expediente _____	O Masculino O Femenino	_____ Años _____ meses
Dirección _____		
Teléfono _____	Delegación y ciudad _____	
Fecha de nacimiento (dd.mm.aa) _____	Fecha de ingreso al protocolo (dd.mm.aa) _____	
Familiar responsable: () Madre () Padre () Tutor		
Nombre del padre, madre o tutor _____		
ANTECEDENTES		
Tipo de hemangioma inicial: _____ 1. Superficial 2. Profundo 3. Mixto	Edad en la que dejó de crecer: Años _____ Meses _____ Días _____	
Tratamiento previo: _____ 1. SI 2. No	Tratamiento previo: Cudl _____ Dosis _____ mg/kg/día Tiempo de uso _____ Fecha de última toma y/o aplicación _____	
Enfermedad de base: _____ 1. SI 2. No	Enfermedad de base (especifique) _____	
EXAMENES		
Examen de Fisiología		
Peso _____ kg Talla _____ cm FC _____ FR _____ TA _____		
ECG _____ 1. Normal 2. Anormal (anotar fecha de realización y anomalías) _____		
Glucosa _____ EF General _____ 1. Dentro de lo normal 2. Anormal		
Si la EF es anormal especifique _____		
EXAMENES		
Localización Segmento _____	PHACES _____ 1. SI 2. No	
Sitio _____	_____ 1a. c/SNC 1b. s/SNC	
	Otra: _____	

<p>Morfología</p> <p>Color _____ 1. Rojo brillante 2. Rojo obscuro 3. Rosado 4. Gris blanuzco 5. Azul-violáceo 6. Telangiectasias 7. Cicatriz atrófica 8. Piel redundante 9. Cicatriz deformante</p> <p>Consistencia _____ 1. Firme 2. Depresible Tipo _____ 1. Superficial 2. Profundo 3. Mixto</p> <p>Deformación del área _____ 1. Sí 2. No Tamaño _____ cm</p>	<p>Evolución</p> <p>Ulceración _____ 1. Sí 2. No Sangrado _____ 1. Sí 2. No Dolor _____ 1. Sí 2. No Otros _____ 1. Sí 2. No Especificar _____</p> <p>Compromiso</p> <p>Oftalmológico _____ 1. Sí 2. No Vías aéreas _____ 1. Sí 2. No Otro _____</p>
--	---

Transmisión diagnóstica en la visita inicial

Fecha de inicio (dd.mm.aa) _____ Edad de inicio _____ años _____ meses _____ días

Dosis de propranolol inicial _____ mg/kg/día

Indique fotografías _____ Frente _____ Lateral _____ Tangencial

SEGUIMIENTO

Visita I (dd.mm.aa) _____ Dosis de propranolol _____ mg/kg/día

Indique fotografías _____ Frente _____ Lateral _____ Tangencial

Efectos secundarios _____ 1. Sí 2. No Especifique _____ (efecto, inicio, evolución, estado actual, medida tomada)

a. Hipoglucemia b. Hipotensión c. Bradicardia d. Irritabilidad e. Letargia
f. Alteraciones GI g. Enfriamiento distal de extremidades h. Broncoespasmo i. Asma

Morfología

Color _____ 1. Rojo brillante 2. Rojo obscuro 3. Rosado 4. Gris blanuzco
5. Azul-violáceo 6. Telangiectasias 7. Cicatriz atrófica 8. Piel redundante 9. Cicatriz deformante

Consistencia _____ 1. Firme 2. Depresible
Tipo _____ 1. Superficial 2. Profundo 3. Mixto

Deformación del área _____ 1. Sí 2. No
Tamaño _____ cm

Evolución

Ulceración _____ 1. Sí 2. No
Sangrado _____ 1. Sí 2. No
Dolor _____ 1. Sí 2. No
Otros _____ 1. Sí 2. No
Especificar _____

Compromiso

Oftalmológico _____ 1. Sí 2. No
Vías aéreas _____ 1. Sí 2. No
Otro _____

Visita _____ (dd.mm.aa)	Dosis de propranolol _____ mg/kg/día		
Indique fotografías _____ Frente _____ Lateral _____ Tangencial _____			
Efectos secundarios _____ 1. Sí 2. No Especifique _____ (efecto, inicio, evolución, estado actual, medida tomada)			
a. Hipoglucemia f. Alteraciones GI	b. Hipotensión g. Enfriamiento distal de extremidades	c. Bradicardia	d. Irritabilidad h. Broncoespasmo
			e. Letargia i. Asma
Morfología			
Color _____	1. Rojo brillante	2. Rojo oscuro	3. Rosado
5. Azul-violáceo	6. Telangiectasias	7. Cicatriz atrófica	4. Gris blanquizco 8. Piel redundante
9. Cicatriz deformante			
Consistencia _____	1. Firme	2. Depresible	
Tipo _____	1. Superficial	2. Profundo	3. Mixto
Deformación del área _____	1. Sí	2. No	
Tamaño _____ cm			
Evolución			
Ulceración _____	1. Sí	2. No	
Sangrado _____	1. Sí	2. No	
Dolor _____	1. Sí	2. No	
Otros _____	1. Sí	2. No	
Especificar _____			
Compromiso			
	Oftalmológico _____	1. Sí	2. No
	Vías aéreas _____	1. Sí	2. No
	Otro _____		
Visita _____ (dd.mm.aa) Dosis de propranolol _____ mg/kg/día			
Indique fotografías _____ Frente _____ Lateral _____ Tangencial _____			
Efectos secundarios _____ 1. Sí 2. No Especifique _____ (efecto, inicio, evolución, estado actual, medida tomada)			
a. Hipoglucemia f. Alteraciones GI	b. Hipotensión g. Enfriamiento distal de extremidades	c. Bradicardia	d. Irritabilidad h. Broncoespasmo
			e. Letargia i. Asma
Morfología			
Color _____	1. Rojo brillante	2. Rojo oscuro	3. Rosado
5. Azul-violáceo	6. Telangiectasias	7. Cicatriz atrófica	4. Gris blanquizco 8. Piel redundante
9. Cicatriz deformante			
Consistencia _____	1. Firme	2. Depresible	
Tipo _____	1. Superficial	2. Profundo	3. Mixto
Deformación del área _____	1. Sí	2. No	
Tamaño _____ cm			
Evolución			
Ulceración _____	1. Sí	2. No	
Sangrado _____	1. Sí	2. No	
Dolor _____	1. Sí	2. No	
Otros _____	1. Sí	2. No	
Especificar _____			
Compromiso			
	Oftalmológico _____	1. Sí	2. No
	Vías aéreas _____	1. Sí	2. No
	Otro _____		

Visita _____ (dd.mm.aa) _____ **Dosis de propranolol** _____ mg/kg/día
Indique fotografías _____ **Frente** _____ **Lateral** _____ **Tangencial** _____
Efectos secundarios _____ 1. Sí 2. No **Especifique** _____ (efecto, inicio, evolución, estado actual, medida tomada)
 a. Hipoglucemia b. Hipotensión c. Bradicardia d. Irritabilidad e. Letargia
 f. Alteraciones GI g. Enfriamiento distal de extremidades h. Broncoespasmo i. Asma

Morfología

Color _____ 1. Rojo brillante 2. Rojo oscuro 3. Rosado 4. Gris blancuzco
 5. Azul-violáceo 6. Telangiectasias 7. Cicatriz atrófica 8. Piel redundante 9. Cicatriz deformante

Consistencia _____ 1. Firme 2. Depresible
Tipo _____ 1. Superficial 2. Profundo 3. Mixto
Deformación del área _____ 1. Sí 2. No
Tamaño _____ cm

Evolución

Ulceración _____ 1. Sí 2. No
Sangrado _____ 1. Sí 2. No
Dolor _____ 1. Sí 2. No
Otros _____ 1. Sí 2. No
Especificar _____

Compromiso

Oftalmológico _____ 1. Sí 2. No
Vías aéreas _____ 1. Sí 2. No
Otro _____

Visita _____ (dd.mm.aa) _____ **Dosis de propranolol** _____ mg/kg/día
Indique fotografías _____ **Frente** _____ **Lateral** _____ **Tangencial** _____
Efectos secundarios _____ 1. Sí 2. No **Especifique** _____ (efecto, inicio, evolución, estado actual, medida tomada)
 a. Hipoglucemia b. Hipotensión c. Bradicardia d. Irritabilidad e. Letargia
 f. Alteraciones GI g. Enfriamiento distal de extremidades h. Broncoespasmo i. Asma

Morfología

Color _____ 1. Rojo brillante 2. Rojo oscuro 3. Rosado 4. Gris blancuzco
 5. Azul-violáceo 6. Telangiectasias 7. Cicatriz atrófica 8. Piel redundante 9. Cicatriz deformante

Consistencia _____ 1. Firme 2. Depresible
Tipo _____ 1. Superficial 2. Profundo 3. Mixto
Deformación del área _____ 1. Sí 2. No
Tamaño _____ cm

Evolución

Ulceración _____ 1. Sí 2. No
Sangrado _____ 1. Sí 2. No
Dolor _____ 1. Sí 2. No
Otros _____ 1. Sí 2. No
Especificar _____

Compromiso

Oftalmológico _____ 1. Sí 2. No
Vías aéreas _____ 1. Sí 2. No
Otro _____

Visita _____ (dd.mm.aa) _____ Dosis de propranolol _____ mg/kg/día
 Indique fotografías _____ Frente _____ Lateral _____ Tangencial _____
 Efectos secundarios _____ 1. Sí 2. No Especifique _____ (efecto, inicio, evolución, estado actual, medida tomada)
 a. Hipoglucemia b. Hipotensión c. Bradicardia d. Irritabilidad e. Letargia
 f. Alteraciones GI g. Enfriamiento distal de extremidades h. Broncoespasmo i. Asma

Morfología
 Color _____ 1. Rojo brillante 2. Rojo oscuro 3. Rosado 4. Gris blanuzco
 5. Azul-violáceo 6. Telangiectasias 7. Cicatriz atrófica 8. Piel redundante 9. Cicatriz deformante
 Consistencia _____ 1. Firme 2. Depresible
 Tipo _____ 1. Superficial 2. Profundo 3. Mixto
 Deformación del área _____ 1. Sí 2. No
 Tamaño _____ cm

Evolución
 Ulceración _____ 1. Sí 2. No
 Sangrado _____ 1. Sí 2. No
 Dolor _____ 1. Sí 2. No
 Otros _____ 1. Sí 2. No
 Especificar _____

Compromiso
 Oftalmológico _____ 1. Sí 2. No
 Vías aéreas _____ 1. Sí 2. No
 Otro _____

VISITA FINAL

Fecha (dd.mm.aa) _____ Edad _____ años _____ meses _____ días
 Manejo _____ 1. Ambulatorio 2. Hospitalario
 Dosis de propranolol : Inicial _____ mg/kg/día Final _____ mg/kg/día Promedio _____ mg/kg/día
 Tiempo de administración _____ meses

RESULTADO _____
 1. Resolución completa (91-100%) 2. Resolución casi completa (71-90%) 3. Resolución parcial (50-70%)
 4. Sin cambios 5. Otro Especificar _____

Continúa con tratamiento _____ 1. Sí 2. No
 Interrupción definitiva del tratamiento _____
 1. Resolución completa 2. Cese de respuesta
 3. Efecto secundarios 4. Abandono

Interrupción temporal del tratamiento _____ 1. Sí 2. No
 Motivo _____
 Tiempo _____

Tratamiento concomitante _____ 1. Sí 2. No Especificar _____
 Tratamiento posterior _____ 1. Sí 2. No Especificar _____

Indique fotografías _____ Frente _____ Lateral _____ Tangencial _____

Visita de control

Meses _____ Fecha (dd.mm.aa) _____

Indique fotografías _____ Frente _____ Lateral _____ Tangencial

Observaciones _____

Visita de control

Meses _____ Fecha (dd.mm.aa) _____

Indique fotografías _____ Frente _____ Lateral _____ Tangencial

Observaciones _____

Visita de control

Meses _____ Fecha (dd.mm.aa) _____

Indique fotografías _____ Frente _____ Lateral _____ Tangencial

Observaciones _____

Visita de control

Meses _____ Fecha (dd.mm.aa) _____

Indique fotografías _____ Frente _____ Lateral _____ Tangencial

Observaciones _____

**Eficacia del uso de propranolol en pacientes pediátricos con hemangiomas infantiles en
etapa de involución
Evaluación iconográfica 14.enero.2014**

Paciente 2

Resolución completa	10	100%	Calificación	_____
Resolución casi completa	7.5	75%		
Resolución parcial	5.0	50%		
Casi igual	2.5	25%		
Igual	0	0%		

Paciente 3

Resolución completa	10	100%	Calificación	_____
Resolución casi completa	7.5	75%		
Resolución parcial	5.0	50%		
Casi igual	2.5	25%		
Igual	0	0%		

Paciente 4

Resolución completa	10	100%	Calificación	_____
Resolución casi completa	7.5	75%		
Resolución parcial	5.0	50%		
Casi igual	2.5	25%		
Igual	0	0%		

Paciente 5

Resolución completa	10	100%	Calificación	_____
Resolución casi completa	7.5	75%		
Resolución parcial	5.0	50%		
Casi igual	2.5	25%		
Igual	0	0%		

Paciente 6

Resolución completa	10	100%	Calificación	_____
Resolución casi completa	7.5	75%		
Resolución parcial	5.0	50%		
Casi igual	2.5	25%		
Igual	0	0%		

Paciente 7

Resolución completa	10	100%	Calificación	_____
Resolución casi completa	7.5	75%		
Resolución parcial	5.0	50%		
Casi igual	2.5	25%		
Igual	0	0%		

Paciente 8

Resolución completa	10	100%	Calificación	_____
Resolución casi completa	7.5	75%		
Resolución parcial	5.0	50%		
Casi igual	2.5	25%		
Igual	0	0%		

Paciente 9

Resolución completa	10	100%	Calificación	_____
Resolución casi completa	7.5	75%		
Resolución parcial	5.0	50%		
Casi igual	2.5	25%		
Igual	0	0%		

Paciente 10

Resolución completa	10	100%	Calificación	_____
Resolución casi completa	7.5	75%		
Resolución parcial	5.0	50%		
Casi igual	2.5	25%		
Igual	0	0%		

Paciente 11

Resolución completa	10	100%	Calificación	_____
Resolución casi completa	7.5	75%		
Resolución parcial	5.0	50%		
Casi igual	2.5	25%		
Igual	0	0%		

Paciente 12

Resolución completa	10	100%	Calificación	_____
Resolución casi completa	7.5	75%		
Resolución parcial	5.0	50%		
Casi igual	2.5	25%		
Igual	0	0%		

Paciente 13

Resolución completa	10	100%	Calificación	_____
Resolución casi completa	7.5	75%		
Resolución parcial	5.0	50%		
Casi igual	2.5	25%		
Igual	0	0%		

Paciente 14

Resolución completa	10	100%	Calificación	_____
Resolución casi completa	7.5	75%		
Resolución parcial	5.0	50%		
Casi igual	2.5	25%		
Igual	0	0%		

Paciente 15

Resolución completa	10	100%	Calificación	_____
Resolución casi completa	7.5	75%		
Resolución parcial	5.0	50%		
Casi igual	2.5	25%		
Igual	0	0%		

TABLA 1

TOPOGRAFÍA DE LOS HEMANGIOMAS INFANTILES

Cutáneos						14
	Cabeza				12	
		Localizados		7		
			Mejillas	3		
			Nariz	1		
			Filtrum	1		
			Labio*	1		
			Nariz + periorbitario**	1		
		Segmentarios		5		
			S2*	2		
			S1+S2	1		
			S1+S2+S3+S4*	2		
	Tronco				1	
		Localizado		1		
			Glúteo, perianal y labio mayor	1		
	Tronco y extremidades				1	
		Segmentario		1		
			Cuello, tronco anterior y brazo	1		
Cutáneos/ Extracutáneos						1
	Cabeza y tronco/ Intestino, hígado, glándula suprarrenal izquierda y paravertebral izquierdo				1	
		Segmentario		1		
			S1+S2+S3+S4 + cuello	1		

* Mucosa labial y encía inferior

** Mucosa conjuntival

† 1/2 mucosa conjuntival

TABLA 2

RESOLUCIÓN PROMEDIO DE LOS HI EN INVOLUCIÓN TRATADOS CON
PROPRANOLOL DE ACUERDO A LA EVALUACIÓN ICONOGRÁFICA VS.
EL PORCENTAJE DE RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA CALCULADA

Número de paciente	Resolución promedio	Interpretación clínica	Resolución espontánea calculada	Interpretación clínica
1			1.33	Casi igual
2	4.375	Resolución parcial	0.66	Casi igual
3	5	Resolución casi completa	1.33	Casi igual
4	5.625	Resolución casi completa	1.91	Casi igual
5	4.375	Resolución parcial	1.08	Casi igual
6	3.125	Resolución parcial	1.5	Casi igual
7	5.625	Resolución casi completa	0.16	Casi igual
8	5.675	Resolución casi completa	1.58	Casi igual
9	5	Resolución casi completa	0.91	Casi igual
10	1.25	Casi igual	1.25	Casi igual
11	3.125	Resolución parcial	0.91	Casi igual
12	6.25	Resolución casi completa	0.75	Casi igual
13	6.875	Resolución casi completa	1.58	Casi igual
14	6.25	Resolución casi completa	0.66	Casi igual
15	6.875	Resolución casi completa	0.16	Casi igual