

Puesta al día en Hemangiomas de la infancia

María Soledad Zegpi T¹; Camila Downey S¹; Álvaro Abarzúa A¹; Trinidad Hasbún Z².

¹Departamento de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile

²Departamento de Dermatología, Clínica Alemana de Santiago y Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo.

Resumen

Los hemangiomas de la infancia (HI) son los tumores de partes blandas más frecuentes de la infancia. Se presentan en un 5%-10%¹ de la población pediátrica.

El comportamiento de estos tumores es especial, ya que, a diferencia de otras neoplasias benignas, los HI tienden a regresar e involucionar espontáneamente en un 90%². Algunos pacientes con HI pueden sufrir complicaciones tales como ulceración y hemorragia³. Estas complicaciones han llevado a la búsqueda de alternativas terapéuticas, donde, por mucho tiempo fueron los esteroides la primera opción de tratamiento. Esto hasta el año 2008, cuando se descubre accidentalmente el propranolol administrado por vía oral, como alternativa terapéutica para los HI severos⁴, convirtiéndose hasta el día de hoy, en el gold standard de tratamiento.

Dado la diversidad en su presentación, y las diferentes alternativas de manejo existentes, es que esta revisión pretende abordar la patogenia, clínica y enfrentamiento de estos tumores de la infancia.

Palabras Claves: Tumores vasculares, Hemangiomas de la infancia, Propranolol.

Summary

Hemangiomas of infancy (HI) are the most common soft tissue tumors of childhood. They occur in up to 5%-10%¹ of the pediatric population and they have a special behaviour because, unlike other benign neoplasms, HI tend to regress spontaneously in up to 90% of the cases².

Complications such as ulceration and hemorrhage can occur³. These complications have led to search for new therapeutic options. Steroids were the first choice of treatment for a long time, until 2008, when oral propranolol was accidentally discovered as a potential treatment for large HI⁴. Today, propranolol is the gold standard for treatment.

Given their variable clinical presentation and different therapeutic options available nowadays, this paper to review the pathogenesis, clinical presentation and approach of these tumors of infancy.

Key words: Skin Vascular tumors, Infantile hemangiomas, Propranolol.

Introducción y epidemiología

HI es el tumor de partes blandas más frecuente de la infancia, con una incidencia entre el 5%-10%¹. La prematuridad, peso menor de 1000 gr al nacimiento, hijo de embarazo múltiple, raza blanca y mujeres en relación 2-3:1, son factores de riesgo para desarrollar estos tumores⁵⁻⁷. También se asocia a edad avanzada materna, preeclampsia y placenta previa⁵. Se ha descrito que alrededor de un 12% de los niños con HI tendrán un pariente de primer grado con HI⁵.

Patogenia

Los HI surgen de células madres endoteliales^{8,9}, donde la angiogénesis y vasculogénesis se han propuesto como mecanismos contribuyentes a la formación de estos tumores¹⁰⁻¹⁵.

La etiopatogenia de los HI no está del todo dilucidada y hoy en día se propone que su origen es multifactorial, donde el componente genético sería uno de los gatillantes. Pese a que la mayoría de los hemangiomas son esporádicos, se ha reportado herencia autosómica dominante ligada a 5q 31-33, región

Correspondencia: María Soledad Zegpi T.

Correo electrónico: mzegpi@med.puc.cl

que contiene los genes VEGFR-3, PDGFR- β y FGFR-4⁸.

El factor de crecimiento endotelial A (VEGF-A) se ha asociado con la patogenia de los HI. Este factor tiene el rol de regular la angiogénesis y vasculogénesis¹⁶ y está aumentado en la fase proliferativa en comparación con la involutiva^{17, 18} y disminuye con el tratamiento con corticoesteroides y beta bloqueadores^{17, 19}.

Se ha relacionado este aumento en la expresión, a hipoxia sufrida en la etapa fetal proponiéndose la teoría de que los HI podrían surgir secundarios a hipoxia gatillada por déficit de irrigación sanguínea en zonas de circulación terminal o sometidas a presión durante la vida intrauterina.

Otra teoría que se ha propuesto, debido a la observación de HI en hijos de madres sometidas a biopsias de vellosidades coriales durante el embarazo y a la expresión de marcadores endoteliales específicos compartidos entre los HI y los trofoblastos de la placenta, es que estos tumores se podrían originar de los trofoblastos placentarios²⁰. El marcador común es el del transportador de glucosa 1 (Glut-1), el cual está expresado en las células endoteliales de los HI y no así en otras lesiones vasculares como los hemangiomas congénitos y las malformaciones vasculares, lo que lo convierte en un marcador inmunohistoquímico útil para la diferenciación de otros tumores y malformaciones vasculares²¹. El único otro tejido vascular con inmunoreactividad positiva para este marcador es el tejido placentario, sugiriendo la teoría patogénica del origen trofoblástico de los hemangiomas.

Clínica

Los HI tienen características de crecimiento predecibles y su comprensión es importante para otorgar una guía anticipatoria a los padres y para planificar el tratamiento²².

Al nacimiento los HI no son distinguibles. En un 65% se identifica una lesión precursora, que corresponde a la fase de inicio de los HI: placa pálida o eritematosa con telangiectasias o mácula equimótica. Estas lesiones pueden pasar desapercibidas en un comienzo, pero se hacen evidentes dentro de las dos primeras semanas de vida²³. Luego comienza la fase proliferativa, de 9 meses de duración aproximado. En los primeros 6 meses ocurre un crecimiento acelerado con un máximo de crecimiento entre la semana 5,5 y la 7,5²³.

La mayoría de los HI alcanza el 80% de su tamaño final a los 3 meses²⁴. A los 5 meses un 80% de los HI tiene su tamaño completo²⁴ y los que siguen creciendo después de esta edad lo hacen a una menor velocidad.

Los HI profundos tienden a crecer por más tiempo que los superficiales y los segmentarios tienen curvas de inicial más rápidas que los focales²². Sin embargo sin importar el tipo, todos los HI doblan su tamaño durante los dos primeros meses de vida³. Característicamente en esta fase los HI se presentan como pápulas, placas, nódulos o tumores de color rojo-violáceo intenso.

Hay un grupo de HI que escapa de este patrón de crecimiento: los HI de crecimiento mínimo, estacionarios o abortivos. Se presentan como un parche con telangiectasias finas agrupadas y reticulares, dentro de una zona blanquecina (Figura 1)²⁵. Por definición crecen menos del 25% de su tamaño original, tienden a estar presentes desde el nacimiento. Son GLUT-1 positivos y son más frecuentes en el hemisferio inferior²⁵.



Figura 1

Lactante sexo femenino, 10 meses de edad, con hemangioma de crecimiento mínimo en extremidad inferior derecha. Lesión presente desde el nacimiento y con crecimiento menor al 25% del tamaño original.

Tras la fase proliferativa, viene la fase de estabilización, donde el tamaño se mantiene estable entre los 10 a 18 meses de vida.

La última fase es la fase de involución, donde la lesión se vuelve blanda y cambia de color a violeta-grisáceo.

El concepto de que todos los HI desaparecían a los 10 años, cambió tras un estudio que pesquió que un número significativo de niños presentaba defectos cosméticos relevantes como telangiectasias, tejido fibroadiposo redundante y cambios de textura y destrucción de estructuras anatómicas²⁶. Además, se evidenció que el 92% ha alcanzado su involución máxima a los 48 meses. Es por esto, que varios autores consideran que a los 3,5 años la mayoría ha alcanzado la involución máxima, por lo que la cirugía



Figura 2

Lactante sexo femenino, 7 meses de edad con hemangioma de la infancia superficial, segmentario facial. Se descartó síndrome de PHACES.



Figura 3

Lactante sexo masculino, 2 meses de edad con hemangioma de la punta nasal profundo.

reconstructiva debiera considerarse a esta edad, antes de que se desarrolle completamente la memoria a largo plazo y antes de las consecuencias psicosociales que pudieran surgir.

Se ha intentado definir cuáles son los HI que debieran recibir tratamiento dado su alto riesgo de complicaciones. Se plantea que para evitar secuelas cosméticas, debieran tratarse: los HI de frente, glabella o cara central de más de 0,5 cm de diámetro, los de punta nasal, auricular, ceja, párpado y, cualquier HI que no se cubre fácil con la ropa. Por riesgo de úlcera o cicatriz, los de labio, periorales y pliegue cervical también deben ser tratados. Para evitar úlcera y/o dolor severo, los perianales y perineales. Los perioculares, por riesgo de astigmatismo o ambliopía por oclusión del eje visual. Los del área de la barba, por riesgo de obstrucción de la vía aérea y los periauriculares y parotídeos por riesgo de crecimiento exuberante, desfigurantes y de ocluir el conducto auditivo externo, produciendo hipoacusia de transmisión²³.

Hay un grupo de HI que se asocian a otras lesiones por lo que se sugiere su estudio y tratamiento. Estos son los HI segmentarios faciales, que se asocian al síndrome de PHACES, los lumbosacros o perianales que tienen riesgo de Síndrome de PELVIS o LUMBAR, anomalías genitourinarias y mielomeningocele.²³

Clasificación

La forma más usada hoy es la clasificación de los HI según su distribución: focales (si son lesiones ovales, redondeadas, que se presentan como pápulas, placas o nódulos), multifocales (cuando existen tres o más hemangiomas), segmentarios (si se presenta como placa que se extiende a través de una zona anatómica con patrón geográfico) e indeterminados (cuando no puede ser clasificado en ninguno de los anteriores). Este último grupo está asociado a complicaciones, otras anomalías y a riesgo vital.

Otra clasificación es según la profundidad. Se clasifican en superficiales, aquellos que se ubican en dermis papilar y son bien delimitados, de color rojo brillante, tamaño variable y consistencia blanda, corresponden alrededor del 62% de los HI (Figura 2). Los profundos se encuentran en dermis reticular e hipodermis, se presentan como pápulas, placas, nódulos o tumores mal delimitados, color piel o azulado (15%) (Figura 3) y por último los mixtos, con componentes de superficial y profundo con una prevalencia del 22% de los HI^{5, 27}.

Síndromes y anomalías asociadas

1. PHACES: Un grupo de pacientes con hemangiomas faciales segmentarios pueden presentar otras anomalías subyacentes tales como anomalías de la fosa posterior, hemangiomas segmentarios faciales de al menos 5 cm de diámetro, anomalías cardíacas, anomalías oculares y alteración esternal o del rafe supraumbilical, cuya traducción al inglés da origen al acrónimo PHACES. En este síndrome los HI pueden comprometer frente, línea media, mejillas o área mandibular^{3,28}. Son factores de riesgo para este síndrome: hemangiomas segmentarios faciales, compromiso de la hemicara superior²⁹, sexo femenino³⁰. Como consecuencia de las anomalías cerebrovasculares, estos pacientes tienen más riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular.

2. LUMBAR³¹: cuyo acrónimo viene del inglés, que incluye hemangiomas del hemicuerpo inferior, anomalías urogenitales, mielopatía, deformidades óseas, malformaciones anorrectales, arteriales y renales. Este síndrome es usado como sinónimo del síndrome SACRAL³² o PELVIS³³.

3. HEMANGIOMATOSIS HEPÁTICA: es de gran relevancia la asociación de HI con hemangiomas hepáticos, tumores vasculares hepáticos benignos, casi siempre asintomáticos, pero en algunos casos pueden incluso llevar a insuficiencia hepática. Los hemangiomas hepáticos pueden ser focales, multifocales o difusos³⁴. Los multifocales son los que más frecuentemente se asocian a HI múltiples cutáneos³ y deben descartarse cuando se encuentran 5 o más HI en el examen físico dermatológico³⁴. Menos frecuentemente pueden asociarse a hemangiomas difusos o focales, estos últimos son GLUT-1 negativos.

Diagnóstico

El diagnóstico se hace basado principalmente en las características clínicas y comportamiento biológico, por lo que, en general no es necesario solicitar estudio complementario.

A pesar de que el diagnóstico histopatológico es el *gold standard*⁶⁵, el diagnóstico se basa en la clínica. Las características histopatológicas varían dependiendo de la etapa. Como se mencionó anteriormente, los HI son positivos para GLUT-1 y este fenómeno ocurre en todas las etapas.

Existen además exploraciones complementarias no invasivas que pueden realizarse en caso de duda diagnóstica, para evaluar la extensión del tumor y para monitorizar la evolución espontánea o respuesta a tratamiento. También pueden usarse

ante complicaciones y para descartar anomalías asociadas. Dentro de estos exámenes está la ecotomografía de partes blandas con doppler color, que permite diferenciar un tumor vascular (que se observa como una masa), de una malformación vascular (que se observa como un nido vascular) y de una linfática (donde se observan quistes). Además, este estudio permite evaluar la velocidad del flujo, el grosor de los vasos y estimar la extensión de la lesión.

Otro examen es la resonancia nuclear magnética (RNM) con contraste, útil en pacientes con duda diagnóstica o lesiones muy profundas.

La ecotomografía o RNM de cerebro, columna o lumbar, de utilidad para descartar anomalías estructurales cerebrales, genitourinarias y disrafias.

La angiografía es de ayuda en la búsqueda de anomalías arteriales en el síndrome de PHACES y por último, la radiografía, tomografía computarizada (TAC) o RNM ósea es útil para descartar malformaciones esqueléticas en PHACES.

Diagnósticos diferenciales

- **Hemangioendotelio kaposiforme:** tumor vascular generalmente presente al nacimiento como una masa unifocal en tronco, extremidades o retroperitoneo, de color violáceo, con patrón de crecimiento infiltrativo o nodular que simula un tumor maligno. Se complica con Síndrome de Kasabach-Merrit.
- **Hemangiopericitoma:** tumor raro que se presenta como un nódulo único, eritematoso y firme que puede presentarse en cualquier parte del cuerpo, principalmente en extremidades, fosa pélvica y retroperitoneo.
- **Angioma en penacho:** tumor vascular raro, que se caracteriza por una velocidad de crecimiento lenta, predilección por localizarse en tronco y escasa tendencia a la involución espontánea. También puede complicarse con Síndrome de Kasabach-Merrit, pero en menor frecuencia.
- **Granuloma telangiectásico:** es un tumor vascular adquirido de origen benigno que corresponde a una proliferación de capilares que puede surgir en piel o en mucosas. Clínicamente se presenta como un nódulo eritematoso, de superficie friable y que sangra fácilmente.
- **Malformaciones vasculares:** Son errores de la morfogénesis que pueden afectar a cualquier rama vascular (capilar, arterial, venosa o linfática), ya sea en forma aislada o combinada. Generalmente están presentes al nacimiento,



Figura 4

Lactante sexo masculino, 2 meses de edad con hemangioma congénito rápidamente involutivo (RICH) en cara lateral rodilla derecha, ulcerado, con halo blanquecino, presente desde el nacimiento.



Figura 5

Lactante 2 meses de edad con hemangioma de la infancia focal mixto ulcerado en labio superior y zona supralabial.

y crecen proporcional al crecimiento del niño. Se clasifican según el vaso predominante y las características del flujo.

- **Hemangiomas congénitos:** Los Hemangiomas congénitos (HC) son tumores totalmente desarrollados al momento de nacer, que no crecen más durante la vida extrauterina. Clínicamente son más violáceos que los hemangiomas de la infancia, con telangiectasias y algunas flebetasias, generalmente con un halo pálido rodeándolos. Presentan inmunoreactividad negativa a GLUT-1.

Existen 2 tipos:

- **Hemangioma congénito rápidamente involutivo (RICH)** (Figura 4): son los más frecuentes. Son tumores compactos, lobulados de color rosado y con halo pálido en la periferia; o placas violáceas infiltradas con un halo azulado. La involución es rápida y completa durante el primer año de vida. Se ha descrito que pueden provocar trombocitopenia y coagulopatía transitoria autolimitada en las primeras semanas de vida. En HC de gran tamaño, pueden producir insuficiencia cardíaca congestiva.

- **Hemangioma congénito no involutivo (NICH):** son tumores totalmente desarrollados al momento de nacer con ausencia de cambios significativos postnatales (sólo crecen proporcionalmente con el niño). Se presentan como placas o tumoraciones poco elevadas, redondeados u ovoides, violáceas y con telangiectasias centrales.

Complicaciones³⁵:

1. **Ulceración** (Figura 5): es la complicación más frecuente (5%-10%). Suele ocurrir durante la fase de crecimiento rápido, y se relaciona directamente con su tamaño y volumen. Un signo sugerente de inminente ulceración es la aparición de una zona blanco-grisácea en la superficie del hemangioma. Es más frecuente en los segmentarios que en los hemangiomas focales. También es más frecuente en HI de labios y genitales.
2. **Hemorragia:** en 40% de los hemangiomas ulcerados hay hemorragia leve o moderada, que se resuelven mediante compresión directa.
3. **Insuficiencia cardíaca:** en hemangiomas de gran tamaño, sobre todo si existen hemangiomas hepáticos asociados.
4. **Secuelas estéticas:** telangiectasias, hipopigmentación, cicatrices atróficas y tejido fibroadiposo redundante. Estas son más importante en los HI profundos, de gran tamaño, y en localizaciones como nariz, labios, pabellones auriculares y en aquellos que se ulceran.
5. **Relacionadas a la localización:** hemangiomas periorbitarios, de la vía aérea superior, periauricular y parotídeo, de línea media posterior, segmentarios del hemicuerpo inferior (LUMBAR) y segmentarios faciales (PHACES).

Tratamiento

En la gran mayoría de los pacientes, la observación y actitud expectante son la única conducta necesaria. Sin embargo, se estima que hasta un 20% de los hemangiomas recibirá tratamiento, ya sea por un compromiso de funciones vitales, por ulceración, o porque se anticipa que van a dejar secuelas estéticas o funcionales³⁶.

La complicación más frecuente de los HI es la ulceración, la cual puede provocar sangrado, dolor, infección, dificultad para la alimentación y cicatrices residuales y por lo tanto requiere tratamiento³⁷. Actualmente el enfoque, en relación a los HI no complicados, ha ido experimentando un cambio hacia una actitud terapéutica más activa, no obstante aún persiste la postura de “esperar y ver”³⁸.

El objetivo primario del tratamiento es frenar el crecimiento y dado que la fase de crecimiento más rápida es durante los primeros 3 meses de vida, lo ideal es comenzar el tratamiento antes de los 2 meses, ya que así el tratamiento tendrá el máximo impacto³⁶.

1. Corticoides

Hasta antes del año 2008, los corticoides orales eran considerados la terapia de primera línea para HI severos o complicados³⁹. La prednisolona oral a dosis de 2 a 5 mg/kg/día era considerado el medicamento de elección⁴⁰, previo a la era del propranolol. Sin embargo, los corticoides orales, a dosis altas pueden producir un retraso del crecimiento y supresión de los ejes hipofisario-suprarrenal, reversibles al suspender el tratamiento. No obstante, la mayor preocupación es la inmunosupresión, con el riesgo inherente de contraer infecciones oportunistas graves, en niños que están siendo tratados por una patología que muchas veces, no pone en peligro su vida³⁶.

Se pueden usar cuando esté contraindicado el uso de betabloqueadores.

Los corticoides orales aún son útiles en casos excepcionales, como HI que presenten rápido crecimiento, hemangiomas palpebrales o mientras se realiza el estudio para inicio de beta-bloqueo⁴⁰.

2. Betabloqueadores

2.1 Propranolol

El Propranolol, un antagonista β_1 y β_2 no-selectivo, lipofílico,

desarrollado en el año 1950 por el Premio Nobel en medicina Sir James Black³⁷, ha demostrado ser un tratamiento efectivo en HI desde el hallazgo casual de Léauté-Labrèze *et al.* en el año 2008⁴. Desde la fecha hasta ahora, muchos reportes de casos y series de pacientes han mostrado la utilidad de propranolol para el tratamiento de los HI, con tasas de respuesta superiores al 99% en algunas cohortes y con menos efectos adversos⁴¹.

Tanto por su eficacia, como por su rapidez de acción y escasos efectos adversos, se considera al propranolol como el tratamiento de elección⁴².

Si bien el mecanismo de acción del propranolol y del atenolol en esta patología vascular benigna no se encuentra del todo aclarado, se cree que sus efectos son mediados por sus cualidades intrínsecas de beta-bloqueo, como la vasoconstricción, disminución del VEGF y bFGF, inhibición de la angiogénesis e inducción de apoptosis de las células endoteliales^{43,36}. Es posible que los beta-bloqueadores induzcan apoptosis al unirse a los receptores Glut-1 en los HI⁴⁴, ya que estos medicamentos no son de utilidad en los hemangiomas congénitos (RICH, NICH) ni en el hemangioma en penacho, ni en otras lesiones vasculares como el granuloma piógeno que son Glut-1 negativos³⁸.

La respuesta de los HI al propranolol es muy rápida, de manera que a las 24 horas se puede observar un cambio inicial en la coloración y posteriormente disminución de la consistencia y volumen del tumor³⁶. La respuesta máxima suele obtenerse a las 10 semanas de tratamiento con un *plateau* hacia las 20 semanas³⁹. (Figuras 6a, 6b; 7a y 7b).

La dosis indicada varía según las series entre 1-3 mg/kg/día, repartida en 2-3 dosis^{38,42}.

Existe consenso a la hora de realizar una evaluación previa con un cardiólogo pediátrico que incluya un electrocardiograma, medición de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca³⁸.

Si toda esta evaluación previa es normal, la hospitalización y la monitorización posterior de glicemia, frecuencia cardíaca y presión arterial del paciente no son necesarias^{41,44}, teniendo mayor relevancia educar a los padres para que reconozcan los síntomas asociados a una hipoglicemia.

Con todo, puede afirmarse que el uso de propranolol es seguro y se asocia a escasos efectos secundarios³⁸. Sin embargo su uso no está exento de éstos y se han reportado casos de niños que han presentado hipoglicemia, hiperreactividad bronquial, hipotensión, convulsiones, alteraciones del sueño (pesadillas e insomnio), extremidades frías, trastornos diges-



Figura 6a

Lactante 3 meses de edad con hemangioma de la infancia focal, superficial en escroto. Se decide tratamiento con propranolol oral.



Figura 6b

Lactante de 9 meses de edad con hemangioma de la infancia focal, superficial en escroto con excelente respuesta a propranolol oral.

tivos y cefaleas entre otros^{38,46}. Actualmente se estudian eventuales efectos adversos que tendrían los betabloqueadores a largo plazo en la memoria⁴⁷.

La Asociación Americana de Pediatría publicó el año 2013 un consenso sobre HI y Propranolol donde se sugiere lo siguiente:

1. Indicaciones: HI ulcerados, riesgo vital o que altere una función importante (compromiso ocular o de vía aérea) o con riesgo de desfiguración permanente.

2. Contraindicaciones del uso del propranolol: *shock* cardiogénico, bradicardia sinusal, hipotensión, bloqueo cardiaco mayor a primer grado, insuficiencia cardíaca, asma bronquial e hipersensibilidad al propranolol.

3. Exámenes previo inicio Propranolol

1° buscar en la historia y examen físico hallazgos sugerentes de complicaciones cardíacas o respiratorias. El examen debe incluir frecuencia cardíaca, presión arterial (PA) y examen físico cardiaco y pulmonar.

2° Electrocardiograma (ECG) previo al inicio de propranolol si el paciente presenta: Frecuencia Cardíaca (FC) menor a lo normal esperado para su edad, historia familiar de enfermedades cardíacas congénitas o auscultación de FC alterada.

3° Inicio monitorizado hospitalizado en: menores de 2 meses, o con enfermedades cardiovasculares, respiratorias o metabólicas (que alteren la glicemia), o cuando el soporte social es inapropiado.

El resto de los casos puede iniciar tratamiento de forma ambulatoria. Para esto se requiere control previo con FC, PA basal (en algunos casos también ECG), y luego una segunda toma a las 1-2 hrs post inicio de la primera dosis y frente a cada aumento mayor a 0.5 mg/kg/d (ya que el efecto *peak* en cuanto a PA y FC ocurre durante las primeras 3 horas de tratamiento). Si el paciente presenta una baja en su PA o FC menor a -2DS según su edad requiere evaluación exhaustiva cardiovascular, y eventual suspensión de la droga.

4° Dosis de propranolol: 1-3mg/kg/d; dividido en 3 tomas diarias. Inicio con dosis pequeñas (1mg/kg/d) y aumentar semanalmente en 0,5mg/kg/d. Se prefiere la administración en jabebe de 20 mg/5ml.

5° Prevención de hipoglicemia: administrar Propranolol durante el día, no en la noche y siempre después de una comida. El horario de comidas debe ser regular y frecuente (al menos cada 4 hrs en menores de 2 meses, cada 5 hrs en menores de 4 meses y cada 6-8 hrs en mayores de 4 meses). Suspender el tratamiento en caso de enfermedades intercurrentes que alteren la alimentación (Síndrome diarreico, vómitos) o con gasto energético importante (fiebre alta, etc)⁴⁸.

**Figura 7a**

Lactante sexo femenino, 4 meses de edad con hemangioma mixto abdominal. Se decide tratamiento con propranolol oral.

El tiempo adecuado de tratamiento de los HI también es tema de discusión actualmente, sin establecerse aún un consenso: depende de la edad del paciente y su relación con la etapa de crecimiento del HI en la que se inicie, siendo más efectivo durante la etapa proliferativa⁴⁵. Existe la impresión de que si se interrumpe antes de los 6-9 meses de edad es más probable que exista un recrecimiento del hemangioma. De hecho, se ha observado recrecimiento de los hemangiomas al interrumpir el tratamiento más allá de los 18 meses, bien pasada la fase proliferativa. Por el contrario, se ha visto también que el propranolol actúa de manera efectiva pasada la fase proliferativa, incluso a los 2,5 años de edad⁴².

2.2 Timolol

El Timolol es un beta bloqueador no selectivo que se utiliza en HI pequeños, superficiales, sin complicaciones ni necesidad de tratamiento sistémico, con buena respuesta. Se usa en gel o crema al 0,5% o 1%. Se indica 2 veces al día.

El uso de Timolol tópico ayuda a reducir el volumen, coloración y tamaño de la lesión, con cambios observables desde la 12-16 semanas de tratamiento⁴⁹⁻⁵¹. (Figuras 8a y 8b).

2.3 Atenolol

El atenolol es un beta-bloqueador hidrofílico, cardiosselectivo que actúa principalmente en los receptores β_1 , no cruza la barrera hematoencefálica y con efectos mínimos sobre receptores β_2 ⁵².

En Agosto 2011, se publicó un reporte de caso, donde se utilizó atenolol oral, en 2 pacientes con HI, que fueron tratados con propranolol y presentaron efectos adversos secundarios a

**Figura 7b**

Paciente sexo femenino, 3 años de edad con hemangioma mixto abdominal tratado por 1 año con propranolol oral, con buena respuesta.

**Figura 8a**

Lactante sexo femenino, 4 meses de edad, con hemangioma focal superficial dorso mano derecha. Se decide tratamiento con timolol tópico 0,5% gel dos veces al día.

**Figura 8b**

Paciente sexo femenino, 1 año 8 meses de edad, con hemangioma focal superficial dorso mano derecha tratado exitosamente con timolol tópico.

su uso (hiperreactividad bronquial y trastorno del sueño), con excelente respuesta clínica y sin efectos adversos secundarios⁵³.

En Junio 2014 se publica estudio de no inferioridad, prospectivo, doble ciego, randomizado, que compara propranolol y atenolol oral en el tratamiento de los HI, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos para respuestas completas y respuestas parciales, pero con el beneficio de que atenolol se administra una sola vez al día, es cardioselectivo, disminuyendo así los efectos bronquiales, es hidrofílico por lo que no atraviesa la barrera hemato-encefálica disminuyendo las alteraciones del sueño y al no actuar en los receptores β_2 se evitaría el riesgo de hipoglicemia. La dosis sugerida en el estudio es de 1mg/kg/día en una sola dosis⁵⁴.

2.4 Nadolol

Nadolol es un betabloqueador, no selectivo, hidrofílico por lo que no penetra la barrera hematoencefálica y tendría menores efectos en el sueño y en la memoria. En Enero 2013 se publicó estudio que comparó 10 pacientes tratados con nadolol versus 9 pacientes tratados con propranolol, encontrándose diferencias significativas en la tasa de respuesta entre ambos grupos a favor del grupo tratado con nadolol. La dosis promedio fue de 2 mg/kg dividido en 2 tomas diarias⁵⁵.

3. Otros

Otras alternativas de tratamientos médicos para los HI incluyen terapias sistémicas con agentes quimioterapéuticos como la vincristina, interferon, ciclofosfamida; terapias con distintos tipos de láser y la combinación de estos tratamientos^{36,37,39,40,43}.

3.1 Vincristina

Vincristina es una agente quimioterapéutico alcaloide ampliamente usado por oncólogos para tratar tumores sólidos o cánceres hematológicos. Ha sido usado con éxito en el tratamiento de HI que amenazan la vida del paciente, comúnmente asociado a corticoides sistémicos y/o con otras terapias. La Vincristina se administra en forma endovenosa en dosis de 1.0–1.5 mg/m² semanalmente. Como cualquier agente inmunosupresor, la vincristina tiene muchos efectos adversos cuando se usa en altas dosis, sin embargo en pacientes con hemangiomas parece ser bien tolerado. El trabajo conjunto con el Hematólogo-Oncólogo es fundamental⁵⁶.

3.2 Láser

El PDL (láser decolorante pulsado) ha sido usado por varios años en el tratamiento de los HI con resultados inconsistentes⁵⁷.

En Marzo 2013 se realizó un estudio que comparó PDL versus una conducta expectante de esperar y ver, no observándose diferencias estadísticas entre ambos grupos tanto en área como en profundidad de los HI. Si hubo diferencias estadísticas con respecto al cambio de color. Por lo tanto se concluye que el PDL tendría un rol más importante en lesiones residuales a edades posteriores⁵⁷.

Sin embargo estudios actuales muestran el PDL tendría tasas de efectividad bastante altas. En ellos, los hemangiomas superficiales, requieren un menor número de sesiones que los mixtos⁵⁸. Hay mayor tasa de respuesta en mujeres que en hombres y en los HI ubicados en extremidades, con una tasa global de efectividad de 91.17%. Los efectos adversos más frecuentes son hiperpigmentación y atrofia que se resuelven a los pocos meses⁵⁹.

Actualmente se están usando terapias combinadas con PDL y Nd YAG que reportan buenos resultados y escasos efectos adversos, con curación en el 52.8% de los casos y 47.2% con componentes residuales mínimos⁶⁰.

Conclusiones

Los hemangiomas son los tumores de partes blandas más frecuentes de la infancia y a pesar de que la mayoría tiene un comportamiento benigno e involuciona espontáneamente, es importante estar familiarizados con las posibles complicaciones asociadas a éstos, incluyendo ulceración, riesgo de desfiguración o compromiso estético, compromiso funcional y síndromes asociados a anomalías estructurales. Tanto por su eficacia, como por su rapidez de acción y escasos efectos adversos, se considera al propranolol como el tratamiento de elección para los hemangiomas de la infancia que requieran ser tratados.

Referencias bibliográficas

- Kilcline C , Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25(2): 168-173.
- Baselga E. Past, present, and future of propranolol for hemangiomas of infancy. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(7):484-486.
- Lee KC , Bercovitch L. Update on infantile hemangiomas. *Semin Perinatol.* 2013;37(1):49-58.
- Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB , et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2649-2651.
- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr.* 2007;150(3):291-294.
- Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med.* 1999;341(3):173-181.
- Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ , Group HI. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr.* 2008;153(5):712-715.
- Uihlein LC, Liang MG , Mulliken JB. Pathogenesis of infantile hemangiomas. *Pediatr Ann.* 2012;41(8):1-6.
- Kleiman A, Keats EC, Chan NG , Khan ZA. Evolution of hemangioma endothelium. *Exp Mol Pathol.* 2012;93(2):264-272.
- Greenberger S , Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma. *Br J Dermatol.* 2013;169(1):12-19.
- Smoller BR , Apfelberg DB. Infantile (juvenile) capillary hemangioma: a tumor of heterogeneous cellular elements. *J Cutan Pathol.* 1993;20(4):330-336.
- Khan ZA, Boscolo E, Picard A, Psutka S, Melero-Martin JM, et al. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. *J Clin Invest.* 2008;118(7):2592-2599.
- Yuan SM, Jiang HQ, Ouyang TX , Xing X. The distribution and evolution of pericytes in infantile hemangioma. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2007;23(4):322-324.
- Boscolo E, Mulliken JB , Bischoff J. Pericytes from infantile hemangioma display proangiogenic properties and dysregulated angiopoietin-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(3):501-509.
- Siegel DH, Shieh JT, Kwon EK, Baselga E, Blei F, et al. Copy number variation analysis in 98 individuals with PHACE syndrome. *J Invest Dermatol.* 2013;133(3):677-684.
- Bautch VL. VEGF-directed blood vessel patterning: from cells to organism. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(9):a006452.
- Greenberger S, Boscolo E, Adini I, Mulliken JB , Bischoff J. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med.* 2010;362(11):1005-1013.
- Greenberger S, Adini I, Boscolo E, Mulliken JB , Bischoff J. Targeting NF- κ B in infantile hemangioma-derived stem cells reduces VEGF-A expression. *Angiogenesis.* 2010;13(4):327-335.
- Kum JJ, Khan ZA. Propranolol inhibits growth of hemangioma-initiating cells but does not induce apoptosis. *Pediatr Res.* 2014;75(3):381-388.
- Sun ZY, Yi CG, Zhao H, Yin GQ, Gao M, et al. Infantile hemangioma is originated from placental trophoblast, fact or fiction? *Med Hypotheses.* 2008;71(3):444-448.
- North PE, Waner M, Mizeracki A , Mihm MC. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol.* 2000;31(1):11-22.
- Luu M , Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Br J Dermatol.* 2013;169(1):20-30.
- Tollefson MM , Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics.* 2012;130(2):e314-320.
- Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics.* 2008;122(2):360-367.
- Suh KY , Frieden IJ. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth: a retrospective case series. *Arch Dermatol.* 2010;146(9):971-976.
- Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D , Greene AK. Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(3):619-624.
- 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(12):1567-1576.
- Frieden IJ, Reese V , Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol.* 1996;132(3):307-311.
- Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, Chamlin SL, Frieden IJ, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics.* 2010;126(2):e418-426.
- Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin S, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications. *Am J Med Genet A.* 2006;140(9):975-986.
- Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mulliken JB, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr.* 2010;157(5):795-801.e1-7.
- Stockman A, Boralevi F, Taïeb A , Léauté-Labrèze C. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology.* 2007;214(1):40-45.
- Frade F, Kadlub N, Soupre V, Cassier S, Audry G, et al. PELVIS or LUMBAR syndrome: the same entity. Two case reports. *Arch Pediatr.* 2012;19(1):55-58.
- Horii KA, Drolet BA, Frieden IJ, Baselga E, Chamlin SL, et al. Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(3):245-253.
- Kwon EK, Seefeldt M, Drolet BA. Infantile hemangiomas: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(2):111-123.
- Baselga E. Past, present, and future of propranolol for hemangiomas of infancy. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(7):484-486.
- Shayan YR, Prendiville JS, Goldman RD. Use of propranolol in treating hemangiomas. *Can Fam Physician.* 2011;57(3):302-303.
- Sánchez-Carpintero I, Ruiz-Rodríguez R, López-Gutiérrez JC. Propranolol in the treatment of infantile hemangioma: clinical effectiveness, risks, and recommendations. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(10):766-779.

39. Bagazgoitia L, Torreló A, Gutiérrez JC, Hernández-Martín A, Luna P, et al. Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(2):108-114.
40. Bernabeu-Wittel J, Pereyra-Rodríguez JJ, Mantrana-Bermejo ME, Fernández-Pineda I, de Agustín JC, et al. Propranolol for the treatment of severe hemangiomas of infancy: results from a series of 28 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(7):510-516.
41. Gan LQ, Ni SL, Tan Q, Wang H. A retrospective study of propranolol therapy in 109 infants with infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(2):270-272.
42. Zegpi-Trueba MS, Abarzúa-Araya A, Silva-Valenzuela S, Navarrete-Dechent C, Uribe-González P, et al. Oral propranolol for treating infantile hemangiomas: a case series of 57 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(8):708-717.
43. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):269-274.
44. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol Treatment for Hemangioma of Infancy: Risks and Recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(5):610-614.
45. López Gutiérrez JC. Propranolol and haemangiomas. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(5):461.
46. de Graaf M, Breur JM, Raphaël MF, Vos M, Breugem CC, et al. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: A case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(2):320-327.
47. Sun H, Mao Y, Wang J, Ma Y. Effects of beta-adrenergic antagonist, propranolol on spatial memory and exploratory behavior in mice. *Neurosci Lett*. 2011; 498(2):133-137.
48. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131(1):128-140.
49. Sorrell J, Chamlin SL. Topical timolol 0.5% gel-forming solution for small deep facial infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):592-594
50. Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1739-1747.
51. Yu L, Li S, Su B, Liu Z, Fang J, et al. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: Evaluation of short-term efficacy and safety in infants. *Exp Ther Med*. 2013;6(2):388-390.
52. Ratnasamy C, Rossique-González M, Young ML. Pharmacological Therapy in Children with Atrioventricular Reentry: Which Drug?. *Curr Pharm Des*. 2008;14(8):753-761.
53. Raphaël MF, de Graaf M, Breugem CC, Pasmans SG, Breur JM. Atenolol: a promising alternative to propranolol for the treatment of hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):420-421.
54. Abarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent C, Heusser F, Retamal J, Zegpi-Trueba MS. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1045-1049.
55. Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, Maki E, Weinstein M. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):222-224.
56. Maguiness SM, Frieden IJ. Management of difficult infantile haemangiomas. *Arc Dis Child*. 2012;97(3):266-271.
57. Kessels JP, Hamers ET, Osterag JU. Superficial hemangioma: pulsed dye laser versus wait-and-see. *Dermatol Surg*. 2013;39(3 Pt 1):414-421.
58. Kwon SH, Choi JW, Byun SY, Kim BR, Park KC, et al. Effect of early long-pulsed dye laser treatment in infantile hemangioma. *Dermatol Surg*. 2014;40(4):405-411.
59. Chen W, Liu S, Yang C, Yang S. Clinical efficacy of the 595 nm pulsed dye laser in the treatment of childhood superficial hemangioma- analysis of 10-year application in Chinese patients. *J Dermatol Treat*. 2013; Nov 20 (posted online)
60. Kaune KM, Lauerer P, Kietz S, Eich C, Thoms KM, et al. Combination therapy of infantile hemangiomas with pulsed dye laser and Nd:YAG laser is effective and safe. *J Dtsch dermatol Ges*. 2014;12(6):473-478.

Conceptos claves

- Los HI son tumores vasculares benignos de la infancia que se caracterizan por un rápido crecimiento durante el primer año de edad seguido de una lenta regresión.
- Pueden ser un verdadero desafío cuando están localizados en áreas de alto valor cosmético, cuando están asociados a compromiso funcional o cuando forman parte de un síndrome.
- La clínica es característica, sin embargo es importante tener en consideración los diferentes diagnósticos diferenciales, ya que el manejo y pronóstico son diferentes dependiendo de éstos.
- El Propranolol produce una respuesta tan dramática y efectiva en la apariencia de estos tumores, que debe ser considerada como la primera línea de tratamiento.

Preguntas EMC

1. Con respecto a GLUT-1, es correcto:

- a. Se encuentra sólo en la fase proliferativa de los HI
- b. Se encuentra sólo en la fase involutiva de los HI
- c. Está presente en todos los tumores vasculares
- d. Está presente en todas las fases de los HI
- e. Está presente en todas las malformaciones vasculares

2. Con respecto a hemangiomas de crecimiento mínimo, es correcto:

- a. No están presentes desde el nacimiento
- b. Son más frecuentes en cabeza y cuello
- c. Crecen más del 25% de su tamaño original
- d. Son GLUT-1 positivo
- e. Siempre deben tratarse

3. En un paciente de tres meses, con un gran hemangioma de la zona lumbosacra, usted debe solicitar el siguiente examen para iniciar su estudio:

- a. Radiografía de columna
- b. Ecografía de columna
- c. Ecografía doppler del hemangioma
- d. Ecografía abdominal
- e. Ecografía de cerebro

4. En un lactante con múltiples hemangiomas cutáneos, usted debe:

- a. Solicitar ecografía abdominal
- b. Solicitar ecografía doppler color de los hemangiomas
- c. Iniciar tratamiento con propranolol oral
- d. Iniciar tratamiento con timolol tópico
- e. Solicitar ecografía cerebral

5. En un lactante que nace con una mancha vascular de la mejilla izquierda, sin cambios en el tamaño, usted sospecha:

- a. Mancha salmón
- b. Hemangioma superficial
- c. Hemangioma profundo
- d. Hemangioma mixto
- e. Malformación vascular-capilar

6. La complicación más frecuente del HI es:

- a. Ulceración
- b. Hemorragia
- c. Sobreinfección secundaria
- d. Trombopenia
- e. Alteración de los factores de coagulación

7.Cuál de los siguientes se considera como diagnóstico diferencial de los hemangiomas congénitos:

- a. Malformación vascular linfática
- b. Blue rubber bleb nevus
- c. Angiolipoma
- d. Angioma en penacho

8. En cuál de las siguientes situaciones es perentorio el uso de propranolol:

- a. Hemangioma genital ulcerado
- b. Hemangioma segmentario del brazo
- c. Sd. PHACES
- d. Hemangiomatosis múltiple

9.Cuál es el efecto adverso más riesgoso del tratamiento con propranolol:

- a. Hipertensión
- b. Hipoglicemia
- c. Manos frías
- d. Alteración del sueño

10. El tratamiento de elección para un hemangioma ulcerado en región genital es:

- a. Cirugía
- b. Timolol
- c. Vincristina
- d. Propanolol
- e. Corticoide oral

11. Con respecto al Atenolol es falso que:

- a. Es lipofílico.
- b. Es cardiosselectivo.
- c. No atraviesa la barrera hemato-encefálica.
- d. Tiene mínimos efectos B2.
- e. Se administra una vez al día en una dosis de 1mg/kg/día.

12. Con respecto al PDL (laser decolorante pulsado) es verdadero que:

- a. Los hemangiomas mixtos requieren menos sesiones que los superficiales.
- b. La tasa de respuesta es mejor en hombres que en mujeres.
- c. Los principales efectos adversos son la atrofia y la hiperpigmentación.
- d. Los HI ubicados en tronco responden mejor que los que están en extremidades.
- e. No se puede usar en combinación con Nd:YAG.

Respuestas correctas en la página 188