

TRABAJO FIN DE GRADO



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología

Revisión bibliográfica del tratamiento del hemangioma infantil

Autora: Manuel Merchán Martos

Directora: Dra. Ana Mateos Mayo

Valladolid, mayo de 2024

RESUMEN

Introducción: El hemangioma infantil es un tumor benigno que afecta hasta el 5% de los recién nacidos. En general, se comporta como un proceso autolimitado y en la mayoría de las ocasiones no requiere nada más que observación por parte del especialista. Sin embargo, aunque sus complicaciones aparezcan poco frecuentemente, es necesario conocer las diferentes alternativas terapéuticas en función de su gravedad.

Objetivos: Conocer el abordaje, manejo y tratamiento del hemangioma infantil (HI)

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos de carácter científico con descriptores basados en la terminología MeSH.

Resultados y discusión: Se analizaron un total de 40 artículos sobre el tratamiento del hemangioma infantil, que incluían datos sobre las indicaciones de tratamiento y las diferentes opciones terapéuticas incluyendo datos de eficacia y seguridad y su aplicación según diferentes protocolos. Las indicaciones de tratamiento incluyen complicaciones potencialmente mortales, posibilidad de deterioro funcional o alteración estructural o estética. Los tratamientos más frecuentemente utilizados son los beta-bloqueantes, principalmente el propranolol oral y el timolol tópico, aunque también existen otras alternativas como el láser o la cirugía. Respecto al propranolol se recomienda su uso para casos complicados y el timolol se reserva para HI de riesgo bajo principalmente debido a razones estéticas. Otros tratamientos se utilizan como segunda línea o para las complicaciones estéticas residuales.

A partir de los resultados de esta revisión, hemos creado un protocolo aplicable a los pacientes de nuestro centro.

Conclusiones: No existe un acuerdo respecto al tratamiento del hemangioma infantil, pero existen algunas conclusiones comunes a la mayoría de los estudios que aparecen resumidas en este estudio y que avalan principalmente el uso de fármacos beta-bloqueantes y su seguridad en el tratamiento del hemangioma infantil.

Palabras clave: Hemangioma capillary infantile, therapeutics, infant.

ABSTRACT

Introduction: Infantile hemangioma is a benign tumor that affects up to 5% of newborns. Generally, it behaves as a self-limiting process and often requires nothing more than observation by a specialist. However, despite its complications being infrequent, it is necessary to know the different therapeutic alternatives based on its severity.

Objectives: To understand the approach, management, and treatment of infantile hemangioma (IH).

Methodology: A literature review was conducted in different scientific databases using descriptors based on MeSH terminology.

Results and discussion: A total of 40 articles on the treatment of infantile hemangioma were analyzed, which included data on treatment indications and different therapeutic options, including efficacy and safety data and their application according to different protocols. Treatment indications include potentially life-threatening complications, the possibility of functional deterioration, or structural or aesthetic alteration. The most frequently used treatments are beta-blockers, primarily oral propranolol and topical timolol, although there are other alternatives such as laser or surgery. Propranolol is recommended for complicated cases, while timolol is reserved for low-risk IH mainly for aesthetic reasons. Other treatments are used as second-line options or for residual aesthetic complications.

Based on the results of this review, we have created a protocol applicable to patients at our center.

Conclusions: There is no consensus regarding the treatment of infantile hemangioma, but there are some common conclusions in most of the studies summarized in this review, which mainly support the use of beta-blocker drugs and their safety in the treatment of infantile hemangioma.

Keywords: Infantile capillary hemangioma, therapeutics, infant.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	2
2.1	Diseño del estudio	2
2.2	Estrategia de búsqueda y extracción de datos	2
3.	RESULTADOS	2
3.1	Selección de estudios, procesamiento y análisis de datos.....	2
3.2	Características generales de los estudios.....	3
3.3	Indicaciones de tratamiento.....	4
3.4	Tratamiento con bloqueantes β -adrenérgicos	5
3.4.1	PROPRANOLOL ORAL.....	5
3.4.2	TIMOLOL MALEATO 0.5% TÓPICO	9
3.4.3	OTROS FÁRMACOS BLOQUEANTES β -ADRENÉRGICOS.....	10
3.4.4	TERAPIAS ALTERNATIVAS A LOS BLOQUEANTES B-ADRENÉRGICOS.....	11
3.4.5	CATEGORÍAS DE RIESGO Y TRATAMIENTO	12
4.	DISCUSIÓN.....	13
5.	CONCLUSIÓN	14
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	15

1. INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas infantiles (HI) son tumores benignos del endotelio vascular que aparecen hasta en el 5% de los recién nacidos, y son más frecuentes en niñas, prematuros con bajo peso al nacer y gemelos. (1) (2). Se trata de un tumor caracterizado por la hiperplasia del tejido vascular en el período embrionario, que involucra principalmente la hiperplasia de las células endoteliales vasculares. (3)

Dado que la mayoría de los hemangiomas infantiles disminuyen espontáneamente, generalmente, no requieren tratamiento, y un seguimiento periódico es suficiente. En general, las complicaciones son leves, pero algunos hemangiomas pueden crecer de manera significativa y dejar lesiones cutáneas residuales como telangiectasias, atrofia, cicatrices y laxitud cutánea. (4) Esto ha llevado a la necesidad de una intervención temprana en estos casos. (3) (5)

En la actualidad, no existe una guía unificada para el diagnóstico y tratamiento del hemangioma infantil. (6) Hay desafíos evidentes para lograr el equilibrio correcto entre optimizar la seguridad del paciente e identificar efectos adversos, al tiempo que se minimizan las investigaciones innecesarias y el uso indebido de los recursos de atención médica. (7)

El objetivo fundamental de esta revisión se basa en concluir en primer lugar aquellos casos de hemangiomas infantiles en los que será suficiente mantener una conducta expectante. En segundo lugar, reconocer aquellos que puedan beneficiarse de tratamiento tópico con o sin láser concomitante y por último y más importante; identificar los casos en los que será necesario el tratamiento sistémico con propranolol, su pauta de administración, seguimiento y la necesidad o no de monitorización hospitalaria para la aplicación inicial del mismo. Con los resultados obtenidos crearemos un protocolo de tratamiento aplicable a los pacientes de nuestro centro.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Diseño del estudio

El estudio consiste en una revisión bibliográfica de la evidencia científica publicada en los últimos años sobre el tratamiento del hemangioma infantil.

2.2 Estrategia de búsqueda y extracción de datos

El estudio se realizó desde octubre de 2023 a mayo de 2024. Los descriptores utilizados se basaron en terminología MeSH: (("Hemangioma, Capillary"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]) AND "Infant"[Mesh].

Se realizó una búsqueda reglada en Pubmed utilizando la terminología MeSH descrita previamente. Además, se identificaron artículos adicionales relevantes de diferentes sociedades científicas: Revista SCIENCIE, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS.

Posteriormente, se decidieron criterios de inclusión y exclusión. Entre los criterios de inclusión se decidió, en primer lugar, solo seleccionar artículos publicados entre enero de 2014 y enero de 2024; en segundo lugar, solo se seleccionaron los artículos publicados en inglés y en español.

Como criterios de exclusión, por una parte, desechamos aquellos en los que no fue posible acceder al texto completo, y que por tanto nos hacía imposible obtener la información deseada de manera adecuada. Por último, se desecharon aquellos artículos en los que la información proporcionada era repetitiva o simplemente, no abordaba el objetivo de nuestra revisión.

3. RESULTADOS

3.1 Selección de estudios, procesamiento y análisis de datos

En la búsqueda inicial se obtuvieron un total de 253 artículos. Posteriormente, aplicando los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron un total de 121 artículos de la base de datos de Pubmed.

Posteriormente, tras una lectura detallada de los títulos y resumen de cada uno de ellos se realizó una selección de 43 artículos para ajustarnos a los objetivos fundamentales del estudio.

Por último, y para no monopolizar la búsqueda en un solo directorio web se añadieron 2 artículos de la revista SCIENCE, dos más de la GUÍA AMERICANA DE PEDIATRÍA y 1 artículo más de “Cambridge university press”.

Con todo esto se hizo una selección de 48 artículos, todos ellos publicados en los últimos 10 años, con los cuales se llevaría a cabo la totalidad del documento presentado.

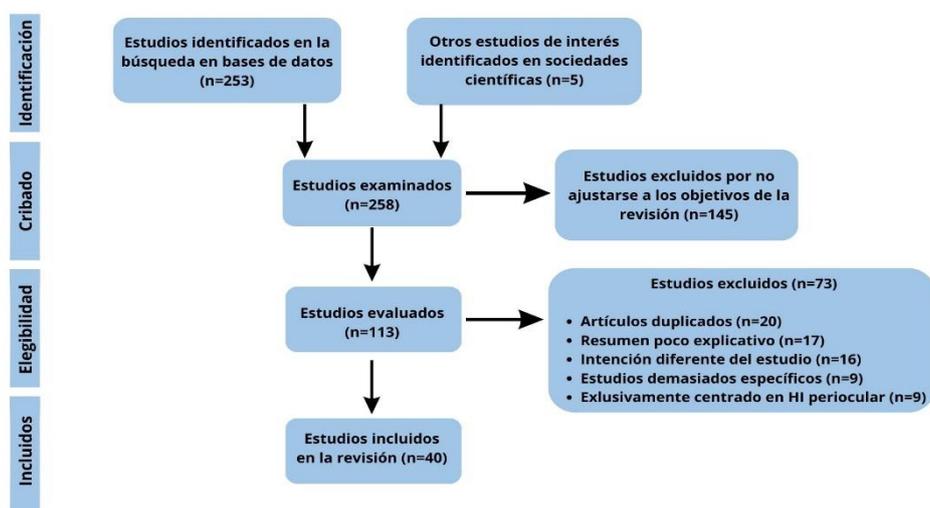


Tabla 1 Diseño del estudio y selección de artículos.

3.2 Características generales de los estudios.

Hasta la fecha de exposición de la presente revisión, en base a los diferentes estudios llevados a cabo y al desarrollo de los nuevos fármacos, los bloqueantes β -adrenérgicos son el pilar fundamental del tratamiento de los HIs, reemplazando a los corticoesteroides, cuyo uso estaba más extendido antes del desarrollo de los nuevos fármacos bloqueantes β -adrenérgicos. Su utilización hoy en día se basa en terapia oral y tópica. (7)

En relación con la utilización de las diferentes terapias disponibles para el tratamiento de los HIs, se tuvieron en cuenta la extensión, localización y probabilidad de secuelas a largo plazo para la elección del tratamiento más adecuado.(8) La mayoría de

los pacientes solo necesitaron seguimiento para observar la evolución del proceso, sin llegar a requerir ninguna intervención terapéutica. La posibilidad de marcas en zonas visibles y cicatrices permanentes fue la razón más frecuente para el inicio de tratamiento farmacológico. (6)

Las complicaciones más comunes y que hicieron necesario un tratamiento precoz fueron la ulceración (afectó a un 23.2% de los niños en la serie estudiada), y el sangrado (apareció hasta en el 55% de los HIs perianales) según la mayoría de revisiones (5).

3.3 Indicaciones de tratamiento.

Existen 5 indicaciones claras para iniciar tratamiento precoz o la necesidad de un seguimiento exhaustivo de los HIs: Complicaciones potencialmente mortales, que ocasione un deterioro funcional o tenga riesgo de hacerlo, ulceración, posibilidad de anomalía estructural asociada o riesgo de cicatrices permanentes o deformación de puntos anatómicos claves. (9)

Las complicaciones potencialmente mortales asociadas a HIs son realmente raras y se escriben poco en la literatura, pero entre ellas podrían considerarse los HIs obstructivos de las vías aéreas, generalmente situados a nivel de la glotis; los HIs hepáticos asociados a IC de alto grado e hipotiroidismo severo, y muy rara vez sangrado no coercible del HI.

Algunos ejemplos de HIs que puedan causar algún tipo de deterioro funcional y que por tanto obligan a su tratamiento, son aquellos que aparecen en la región periocular y pueden causar ptosis mecánica, anisometropía, astigmatismo o incluso ambliopía en casos no tratados. La alteración de la visión puede ocurrir en hasta el 41% de los hemangiomas infantiles periorbitarios, sobre todo los que no recibieron tratamiento. Otros como los localizados en los labios o en la región peribucal podrían causar problemas en la alimentación del lactante debido al dolor severo. (10)

La ulceración es frecuente. Puede producir un dolor importante, sangrado e infección asociada y prácticamente siempre acaba provocando cicatrices. Aparece con mayor frecuencia en lactantes menores de 4 meses, durante el periodo de proliferación activa del hemangioma. Tienen un mayor riesgo, los tipos superficiales y mixtos, los HIs

segmentarios y aquellos que afectan al cuero cabelludo, cuello, región perioral, perineal, perianal y sitios intertriginosos. (9)

El sangrado, aunque es una causa de preocupación por parte de los familiares, en la mayoría de los casos se trata de un sangrado menor y se controla fácilmente. En casos extremadamente raros, especialmente en los HIs que afectan al cuero cabelludo o con ulceración profunda, el sangrado puede ser más profuso, incluso potencialmente mortal. (5)

Existen además dos síndromes en los que se asocian HIs segmentarios a alteraciones de otros órganos. El síndrome mejor conocido es el que se conoce con el acrónimo en inglés "PHACES" (*Posterior fosa malformation, hemangiomas, arterial abnormalities, cardiac abnormalities, eye abnormalities, sternal cleft*). Las anomalías cerebrovasculares, que ocurren en más del 90% de los pacientes con síndrome PHACES, son la característica extracutánea más común de este síndrome, seguidas de las anomalías cardíacas (67%) y las anomalías cerebrales estructurales (52%). La característica principal del síndrome PHACES es un HI grande (a menudo >5 cm de diámetro) que generalmente ocurre en la cara, el cuero cabelludo y/o el cuello.

Existe otro síndrome conocido como el síndrome "LUMBAR" (*Lower body infantile hemangioma, lipoma, urogenital anomalies, ulceration, myelopathy, bone deformities, anorectal malformations, arterial anomaly and renal anomalies*) similar al síndrome PHACES pero que ocurre en la mitad inferior del cuerpo. El HI aparece en la región lumbosacra o perineal, extendiéndose a veces a la pierna. La mayoría de los HIs asociados a este síndrome son poco proliferativos, con manchas telangiectásicas sobre hemangiomas superficiales más grandes. La mielopatía, particularmente la disrafia espinal, es la anomalía extracutánea más común. (9)

3.4 Tratamiento con bloqueantes β -adrenérgicos

3.4.1 PROPRANOLOL ORAL

El propranolol es un bloqueante β -adrenérgico no selectivo aprobado para el tratamiento de la arritmias, hipertensión, tirotoxicosis y profilaxis de la migraña. A partir del 2008, se aprobó para el tratamiento del HIs considerándose como el tratamiento de elección a día de hoy en aquellos casos que precisan tratamiento oral (10)

Numerosos estudios confirman la superioridad del uso de propranolol oral con respecto a otras terapias mejorando significativamente la calidad de vida de los pacientes y sus familias. (12) (13) También, se concluyó la mayor eficacia del tratamiento cuanto más precoz sea su aplicación. La gestión temprana del mismo ha demostrado incluso mejoras a largo plazo en la calidad de vida de los pacientes, así como reducción de secuelas. (11) (14)

Un ensayo piloto controlado aleatorizado para comparar la eficacia y los efectos secundarios del propranolol intralesional y oral en hemangiomas capilares periorbitales y en los párpados, demostró que no existían diferencias estadísticamente significativas con respecto a los parámetros estudiados entre ambas terapias. (15)

En términos generales, el propranolol es seguro en niños, con efectos adversos leves como bradicardia, somnolencia e hipoglucemias muy leves. Puede causar hiperactividad de las vías respiratorias y no debe usarse en pacientes con asma. (16)

Con respecto al sueño, numerosos artículos han reportado inquietud y dificultad en la conciliación del sueño hasta en el 6% de pacientes tratados con propranolol en comparación con el placebo donde ocurrió solo en el 1.3% de los casos. (17)

Con respecto a la disminución de la frecuencia cardíaca generalmente ocurrió dentro de la primera hora después de la toma del fármaco. El riesgo de hipoglucemia se pudo minimizar si los padres o tutores reciben información adecuada sobre la importancia de administrar propranolol según lo prescrito (durante o inmediatamente después de la lactancia). (12)

Otro efecto para tener en cuenta en los inicios de tratamiento oral con propranolol es la hiperpotasemia, un efecto adverso potencialmente grave. Fue reportado a propósito de un caso que necesitó de terapia intensiva para su recuperación. Es muy poco frecuente pero teniendo en cuenta la gravedad de su presentación resulta imperioso tenerlo en mente (18) (2)

Dentro de los efectos secundarios del propranolol oral, se estudiaron los efectos neurocognitivos del uso de propranolol debido a su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (1) concluyendo que no hay efectos probables en el desarrollo intelectual de los niños a medio o largo plazo (3).

La dosis aprobada por la FDA es de implantación gradual, comenzando con una dosis de 0.6 mg/kg dos veces al día, aumentando en la semana 2 o 3, hasta alcanzar dosis de 2-3 mg/kg/día. (19)

En base a un ensayo clínico aleatorizado, realizado con un número significativo de pacientes, el tratamiento con propranolol a una dosis de 3 mg/ kg/ día durante 6 meses resultó en una tasa de éxito significativamente más alta en comparación con placebo (60% vs. 4%). (12).

Para la administración de la terapia oral con propranolol existen diferentes protocolos publicados. Destaca el llevado a cabo por diferentes departamentos de dermatología infantil en EE. UU. y en Israel, que realizaron un estudio retrospectivo con una cohorte de 220 niños aplicando el siguiente protocolo: Se administró una dosis creciente durante 3 días, en pauta ascendente hasta alcanzar (2 mg/kg/día) el día 3. (20). Las dos primeras dosis diarias se administraron en el hospital para monitorizar la aparición de posibles efectos adversos y la tercera en el domicilio del paciente regresando al día siguiente para repetir el proceso hasta el día 3. Posteriormente, se continuó el tratamiento domiciliario con visitas cada 4 semanas. Los parámetros monitorizados en el hospital fueron la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la glucemia. Fueron frecuentes la bradicardia y la hipotensión de carácter leve y no se objetivaron alteraciones en la glucemia. (20)

Recientemente, un grupo de dermatólogos y pediatras especialistas australianos han publicado que sería razonable comenzar el tratamiento con propranolol de manera ambulatoria en pacientes sanos y sin otros factores de riesgo asociados. Los autores recomiendan iniciar propranolol con una dosis de 1-2 mg/kg/día dividida en dos tomas con un intervalo de 8-12 horas. A menos que la dosis menor fuera clínicamente efectiva, propusieron aumentar la dosis a 2 mg/kg/día después de 1 a 2 semanas de tratamiento. (21)

En otro ensayo con propranolol realizado con 250 pacientes con HI, aplicaron el siguiente protocolo: Inicialmente, se realizó una historia clínica detallada que permitía seleccionar qué pacientes requerían realización previa de electrocardiograma y ecocardiograma según la presencia de signos y síntomas de enfermedad cardiovascular. En pacientes con síndrome PHACES, se realizó una angiografía cerebral a fin de excluir anomalías arteriales en cabeza y cuello. (22) (23)

En cuanto a la dosis inicial del estudio, se comenzó con 1 mg/kg/día repartido en 3 dosis al día. En la semana siguiente, debe duplicarse la dosis de forma escalonada de forma que se alcancen 2 mg/kg/día. En los pacientes con síndrome PHACES, se comenzó con dosis de 0.5 mg/kg/día.

En cuanto a la monitorización, se llevó a cabo la medida de la frecuencia cardiaca y la presión arterial antes de la primera toma de propranolol y posteriormente cada 30 minutos hasta las 2 horas, siendo dados de alta en este momento en caso de normalidad clínica. En los lactantes con un peso inferior a 3.5 kg, se les monitorizó durante 4 horas. No se midió la glucemia en los pacientes estudiados.

Resaltan la importancia de enseñar a los padres a reconocer signos y síntomas de alarma y tener un teléfono al que puedan dirigirse en caso de que suceda alguno de los EAs que se les han mencionado. Además, parece importante la suspensión del propranolol en caso de enfermedad que provoque un cese del hábito alimenticio en el niño. (22) (23)

Idealmente, el paciente debe ser revisado entre 4 y 6 semanas después de iniciar el tratamiento, y luego aproximadamente cada 3-4 meses. Como norma general, el tratamiento con propranolol debe suspenderse entre los 12-14 meses de edad, pero no existe un criterio claro establecido y en muchas ocasiones queda a criterio del especialista. (22)

Otro estudio llevado a cabo, concluyó que la monitorización de los lactantes en el inicio del tratamiento con propranolol no demostró una asociación estadísticamente significativa en la probabilidad de desarrollar reacciones adversas durante el tratamiento ni si quiera en aquellos que presentaron alguna incidencia durante la monitorización (23)

Ambos estudios acordaron que la realización de electrocardiograma y ecocardiograma en pacientes sin historia cardiovascular patológica y una frecuencia cardiaca normal tiene un valor limitado y no resulta beneficioso en el seguimiento del paciente. (22) (23)

Según un artículo publicado por médicos colaboradores con la Universidad de Cambridge, aunque reconoce que no está estandarizado, afirman que los niveles actuales de evidencia basados en numerosas publicaciones han favorecido el

tratamiento ambulatorio con propranolol en niños sin comorbilidad asociada. Señalan también la inutilidad de realizar pruebas previas al tratamiento en pacientes sanos.

Concluyen que en base a las observaciones llevadas a cabo es mucho más rentable iniciar el tratamiento con propranolol de forma ambulatoria basándose en la casi nula presentación de efectos adversos graves subsidiarios de tratamiento médico urgente (24)

3.4.2 TIMOLOL MALEATO 0.5% TÓPICO

El tratamiento tópico con bloqueantes β -adrenérgicos de los hemangiomas infantiles leves o moderados es una alternativa y reduce los efectos adversos sistémicos del tratamiento oral (25)

Un estudio retrospectivo de cohortes con alto número de pacientes reveló que el timolol parece ser una opción de tratamiento bien tolerada y segura, con una efectividad moderada a buena, mostrando la mejor respuesta en HIs delgados y superficiales. El timolol puede recomendarse como una alternativa a los β -bloqueantes sistémicos.(26)

Otro estudio, demostró que el timolol tiene un mayor efecto terapéutico para los hemangiomas finos, y postuló que el timolol tópico puede no penetrar lo suficiente para tratar los hemangiomas gruesos. Quizás las concentraciones cutáneas de timolol sean más altas en hemangiomas finos, ejerciendo un efecto terapéutico local que se pierde en hemangiomas más gruesos y vascularizados. (27)

Recientes artículos han publicado que la terapia con timolol tópico 0,5 % combinada con láser podría alcanzar la misma eficacia que el tratamiento con propranolol oral reduciendo levemente los efectos adversos. Para ciertos pacientes con intolerancia a bloqueantes β adrenérgicos podrían representar una alternativa. (28)

Al igual que en la terapia oral con propranolol parece importante el inicio precoz del tratamiento los HIs mejorando significativamente el resultado en términos de reducción del tamaño y resultado estético final. Xu et al. encontraron que la respuesta terapéutica en niños cuyo tratamiento comenzó durante los meses 0-3 de vida era estadísticamente significativa superior a aquellos que se comenzó en los meses 0-6 y 6-9 de vida. (25)

En un estudio diferente, la solución tópica de timolol al 0.5%, utilizada dos veces al día, durante un periodo aproximado de 6 meses, aunque se considera de elección, parece tener un efecto bastante poco significativo frente al placebo en la fase proliferativa temprana de los HIs. Sin embargo, apareció una mejora del color de la lesión en torno a la semana 4 de tratamiento. Un efecto altamente deseado por familias a las que el color de los HI puede causar un alto estigma social. (29)

Como único efecto secundario observado en el tratamiento con timolol tópico recogido en varias revisiones destacan los trastornos del sueño en un número muy limitado de casos. (25)

3.4.3 OTROS FÁRMACOS BLOQUEANTES β -ADRENÉRGICOS

El nadolol se ha probado en algunos estudios como alternativas a los tratamientos clásicos con propranolol. Al comportarse como un bloqueante β -adrenérgicos no selectivo e hidrofílico ha resuelto casos de HI en pacientes con falta de tolerancia al propranolol por problemas de sueño (17). Algunos estudios lo consideran no inferior al propranolol, aunque su uso no se ha generalizado (30). En una serie de casos llevado a cabo en un hospital español, se utilizó nadolol en casos de no respuesta a propranolol o intolerancia del paciente. En este estudio, la dosis inicial era 1mg/kg/día en 2 dosis cada 12 h, siendo la dosis máxima a utilizar de 3 mg/kg/día en función de la respuesta al fármaco y su tolerabilidad. En este se concluyó, que en nadolol mostraba ser un fármaco seguro y efectivo, con buen perfil farmacológico (vida media más larga y estable en sangre) y sin aumento de los efectos adversos con respecto al propranolol, motivo por el cual podría colocarlo en un futuro como principal terapia sobre todo en aquellos hemangiomas con alta tendencia a la recidiva (31)

De manera similar, el atenolol es un betabloqueante beta 1 selectivo hidrófilo destinado a reducir posibles efectos secundarios como el broncoespasmo. El tratamiento con atenolol se asocia con menos informes de alteraciones del sueño en comparación con propranolol. (32) En un amplio ensayo clínico realizado con atenolol se observaron excelentes respuesta al tratamiento reduciendo de manera significativa los efectos secundarios del propranolol (Broncoespasmo, alteraciones del sueño e hipotensiones) pero aumentando otros efectos adversos como diarreas y agitación, predominando los síntomas gastrointestinales en la mayoría de los casos.

Es por esto por lo que tanto el nadolol como el atenolol a dosis de 1mg/kg/día parecen ser una opción segura, efectiva y con mejor perfil para trastornos del sueño en aquellos pacientes que sufran intolerancia al propanolol por este motivo. (17)

3.4.4 TERAPIAS ALTERNATIVAS A LOS BLOQUEANTES B-ADRENÉRGICOS

En cuanto al resto de terapias que se han venido usando de forma tradicional, como los esteroides sistémicos e intralesionales, no se consideran ya de primera línea en ninguno de los estadios de riesgo y se encuentran prácticamente en desuso (33).

De forma análoga, terapias alternativas como bleomicina intralesional o bevacizumab han sido utilizadas para casos resistentes a las terapias previamente mencionadas, pero su uso a día de hoy es prácticamente experimental.(5)

Imiquimod también se intentó como terapia alternativa a los bloqueantes β -adrenérgicos, comparándose con la terapia tópica con timolol 0.5% mostrando eficacia similar pero con un tratamiento más prolongado, caro y con peor evolución de la coloración de la piel (34)

En cuanto a la terapia láser de colorante pulsado (PDL), se han considerado como tratamiento de primera línea junto con el propanolol como terapia adyuvante en algunos estudios. Si bien es cierto que no se considera hoy en día como monoterapia, por lo que su uso se considera siempre como terapia combinada. (35) Un estudio encontró que la combinación de bloqueadores β adrenérgicos y láseres podría ser una terapia superior para Hls que la terapia aislada, consiguiendo un efecto sinérgico que mejora la eficiencia, acorta la duración y reduce la dosis de tratamiento, así como la incidencia de reacciones adversas. Además, en la monoterapia con láser la duración es larga y el coste es alto, causando daños epiteliales a altas dosis y siendo ineficaz en dosis bajas. (32)

Las reacciones adversas a corto plazo de la terapia con láser principalmente incluyen ampollas, erosión cutánea, pigmentación, etc. Las reacciones adversas a largo plazo incluyen: cicatriz atrófica, pigmentación, hipopigmentación, etc. (36)

El tratamiento quirúrgico de los HIs es a menudo difícil debido a su naturaleza vascular y el resultado quirúrgico depende de la profundidad y el grado de la lesión. Prácticamente no tiene cabida en esta patología, quedando relegada a casos donde hayan fracasado todas las terapias farmacológicas o si la lesión presenta una amenaza para la vida de manera inminente para el niño. (34)

3.4.5 CATEGORÍAS DE RIESGO Y TRATAMIENTO

Se establecen 3 categorías de riesgo y hasta 14 patrones de tratamiento para niños con HI. La evaluación de los hemangiomas infantiles se basa principalmente en evaluaciones subjetivas. Existen tres herramientas de puntuación de HI: la Escala de Severidad de Hemangiomas (HSS), la Puntuación de Actividad de Hemangiomas (HAS) y el Índice de Actividad y Severidad de Hemangiomas (IAS). (37) El HAS y el HSS son dos sistemas comunes para la evaluación del HI. Aunque ambos sistemas pueden ser útiles, el HAS parece ser más práctico y efectivo en la práctica clínica. El HSS evalúa de forma pormenorizada 6 variables: Tamaño de la lesión, localización, riesgo de anomalías asociadas, complicaciones, dolor y riesgo de desfiguración permanente en el niño. (anexo, Figura 1). Por otra parte, el HAS valora otra serie de parámetros como el color del HI, hinchazón y ulceración, haciendo especial hincapié en la presencia de esta última y su tamaño (38) (anexo, Figura 2)

Para HI de bajo riesgo, se sugiere el uso de maleato timolol tópico frente a actitud expectante. (5) (26)

Para HI de riesgo medio, se observaron resultados muy similares con la terapia láser o su combinación con maleato timolol tópico. En estos casos, el tratamiento fue más individualizado que los anteriores. La terapia con láser se utiliza principalmente para abordar problemas estéticos después de que el HI haya resuelto por sí solo o mediante otros tratamientos. (5)

Para HI de alto riesgo, se considera el uso de propranolol oral, especialmente si hay riesgo de daño facial destructivo o deterioro funcional. (6) El propranolol oral es el tratamiento principal para HI proliferantes en pacientes mayores de 5 semanas de edad. No existe una duración acordada ya que se asocia a la resolución del HI, sin embargo, hay estudios que han demostrado que tratamiento de 12 meses son más efectivos. (39)

4. DISCUSIÓN

Desde la introducción del propranolol como tratamiento del hemangioma infantil en 2008, el número de estudios que se han llevado a cabo para su manejo es muy elevado. Sin embargo, esto se ha acompañado de un número considerable de cambios en todo tipo de protocolos de administración, dosis, métodos de monitorización tanto de los EAs como de los resultados.

En cuanto a la decisión terapéutica existe disparidad de opiniones y no existen unas guías que nos permitan decidir qué tratamiento utilizar en cada caso y en general, se individualiza el tratamiento según la experiencia del dermatólogo.

En general, el propranolol oral es el agente preferido para la terapia sistémica, y el timolol maleato se utiliza para la terapia tópica. (5)

Para los HIs de bajo riesgo, no existe acuerdo entre la eficacia del tratamiento tópico con timolol maleato. Sin embargo, si hay acuerdo en cuanto a la seguridad, la ausencia de efectos adversos sistémicos y la mejora estética temprana. Por tanto, en aquellos pacientes en los que el HI se encuentre en zonas visibles que puedan condicionar un estigma social para la familia parece lógico y justificado el uso de timolol maleato 0.5% durante 24 semanas, dos veces al día.

El propranolol se utiliza en los casos que presentan riesgo de complicaciones o secuelas estéticas. No existe acuerdo respecto a la monitorización al inicio del tratamiento. Mientras que clásicamente se había realizado monitorización de las primeras dosis en el hospital para control de los posibles efectos adversos como bradicardia o hipoglucemia, algunos autores abogan por el inicio ambulatorio del fármaco en pacientes seleccionados.

En cuanto a la monitorización del tratamiento con propranolol oral no existe acuerdo entre los expertos, apareciendo una infinidad de protocolos diferentes sin que ninguno de ellos se haya establecido como el más seguro o beneficioso para el paciente.

Esta diversidad fue evidente en una encuesta realizada a 149 dermatólogos pediátricos después de la publicación en 2013 del consenso sobre el tratamiento del hemangioma. Los autores encontraron que el 75% de los encuestados no seguían exactamente las pautas de consenso. La frecuencia de administración de la dosis variaba, con un 31% de los encuestados administrando dos veces al día, un 55% tres veces al día y un 16% en otros intervalos. Solo alrededor de la mitad de los

encuestados monitorizaban los parámetros hemodinámicos 1-2 horas después de la dosis inicial (56%) y después de cada aumento de dosis (49%). (20)

Entre las aseveraciones más repetidas en los diferentes estudios consultados podemos señalar:

La falta de complicaciones en la mayoría de los casos parece respaldar la seguridad del tratamiento ambulatorio. (35)

Con respecto a la realización de pruebas de imagen (electrocardiograma y ecocardiograma) previas al inicio del tratamiento con propranolol, solo estarían justificadas en caso de historia cardiológica previa, síndrome PHACE o alteraciones en la frecuencia cardíaca relacionadas con hipotensión. En el resto de situaciones, todos los artículos acuerdan que no existe evidencia para su realización.

Pese a no haber acuerdo, ni protocolos globales parece que la mayoría de los ensayos apuestan por una dosis final de 2mg/kg/día alcanzada de forma progresiva y administrada en 3 tomas diarias.

La monitorización cuidadosa y el ajuste de dosis son esenciales para minimizar efectos secundarios. Parece que la hospitalización de 48 horas para el inicio de la terapia con propranolol no es necesaria, siempre y cuando se cumplan las contraindicaciones al medicamento y se realice un monitoreo estricto después de la primera dosis.(30)

Los padres deben ser informados sobre posibles complicaciones de la terapia con β -bloqueantes y educados para suspender el tratamiento si el niño está enfermo o no se alimenta bien. Igualmente han de ser instruidos para la detección de signos y síntomas de alarma por los cuales tengan que acudir a un centro de atención especializada. (40) (anexo, Tabla 3) (anexo, Tabla 4)

5. CONCLUSIÓN

En base a la literatura consultada y los datos obtenidos parece claro no haber un acuerdo generalizado en cuanto al manejo general del hemangioma infantil. No obstante, podemos establecer algunas conclusiones que resultan claras y acordadas por la mayoría de estudios.

La mayoría de casos valorados en consulta de dermatología no necesitarán intervención alguna debido a su tendencia a la regresión.

Aunque no parece realmente demostrada la eficacia del timolol tópico 0.5% en la regresión de los hemangiomas infantiles, resulta justificado su uso por la mejora estética y aclaramiento del color en los casos en los que resulte un problema estético o de preocupación sobre todo en los familiares.

La terapia con propranolol ha demostrado en prácticamente todos los estudios desde el año 2008, su superioridad al resto de tratamientos para los hemangiomas infantiles más complicados y que se incluyen dentro de los 5 motivos obligatorios de tratamiento. La dosis establecida no está clara, aunque siempre no debe ser superior a la dosis máxima aprobada por la FDA de 3mg/kg/día y su dosificación de forma ascendente a lo largo de varios días.

Con respecto a la monitorización del tratamiento, los últimos estudios avalan por la posibilidad de comenzar directamente el fármaco en el domicilio del paciente sin necesidad de monitorización de las primeras dosis, sin embargo, no existe un acuerdo generalizado en la práctica clínica. Por otro lado, la prácticamente inexistente aparición de efectos adversos con necesidad de tratamiento en las primeras dosis durante la monitorización hospitalaria hablaría a favor de la seguridad para la toma del fármaco de forma ambulatoria desde la primera dosis.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Pope E, Lara-Corrales I, Sibbald C, Liy-Wong C, Kanigsberg N, Drolet B, et al. Noninferiority and Safety of Nadolol vs Propranolol in Infants With Infantile Hemangioma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 1 de enero de 2022;176(1):34-41.
2. Bar J, Bar-Ilan E, Cleper R, Sprecher E, Samuelov L, Mashiah J. Monitoring oral propranolol for infantile hemangiomata. *Dermatol Ther.* noviembre de 2022;35(11):e15870.
3. Lin X, Wang T, Liu C, Deng L, Wang Q, Huang L, et al. The impact of propranolol on the growth and development of children with proliferative infantile hemangioma during treatment. *Medicine (Baltimore).* 9 de junio de 2023;102(23):e33998.
4. Macca L, Altavilla D, Di Bartolomeo L, Irrera N, Borgia F, Li Pomi F, et al. Update on Treatment of Infantile Hemangiomas: What's New in the Last Five Years? *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2022 [citado 26 de diciembre de 2023];13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.879602>

5. Tiemann L, Hein S. Infantile Hemangioma: A Review of Current Pharmacotherapy Treatment and Practice Pearls. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 1 de septiembre de 2020;25(7):586-99.
6. Cai Y, Ge Y, Ung COL, Li F, Wang J, Xia C, et al. Treatment patterns and outcomes in children with infantile hemangiomas: A retrospective observational analysis. *SAGE Open Med*. 23 de noviembre de 2021;9:20503121211056844.
7. Der Sarkissian SA, Wargon O, Sebaratnam DF. International heterogeneity in admission criteria and monitoring for the initiation of propranolol in infantile hemangioma. *JAAD Int*. 31 de julio de 2020;1(2):111-3.
8. Fernández Faith E, Shah S, Witman PM, Harfmann K, Bradley F, Blei F, et al. Clinical Features, Prognostic Factors, and Treatment Interventions for Ulceration in Patients With Infantile Hemangioma. *JAMA Dermatol*. 1 de mayo de 2021;157(5):566-72.
9. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 1 de enero de 2019;143(1):e20183475.
10. Bejjanki KM, Akhtar K, Gupta AP, Kaliki S. Effect of Oral Propranolol on Periorcular Infantile Capillary Hemangioma: Outcomes Based on Extent of Involvement. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2021;28(1):6-10.
11. Pensabene M, Di Pace MR, Baldanza F, Grasso F, Patti M, Sergio M, et al. Quality of life improving after propranolol treatment in patients with Infantile Hemangiomas. *Ital J Pediatr*. 4 de agosto de 2022;48(1):140.
12. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 19 de febrero de 2015;372(8):735-46.
13. Kumar MG, Coughlin C, Bayliss SJ. Outpatient use of oral propranolol and topical timolol for infantile hemangiomas: survey results and comparison with propranolol consensus statement guidelines. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(2):171-9.
14. Léauté-Labrèze C, Frieden I, Delarue A. Early initiation of treatment with oral propranolol for infantile hemangioma improves success rate. *Pediatr Dermatol*. marzo de 2023;40(2):261-4.
15. Mehta A, Bajaj MS, Pushker N, Chawla B, Pujari A, Grewal SS, et al. To compare intralesional and oral propranolol for treating periorbital and eyelid capillary hemangiomas. *Indian J Ophthalmol*. diciembre de 2019;67(12):1974-80.

16. Alshammari H, Alessa A, Elsharawy Y, Alghanem A, Alhammad AM. Excessively High Chronic Propranolol Overdose in Infantile Hemangioma: A Case Report. *Am J Case Rep.* 27 de noviembre de 2023;24:e941765.
17. Gumina ME, Yan AC. Atenolol as an alternative to propranolol for the management of sleep disturbances in the treatment of infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* julio de 2019;36(4):556-7.
18. Belen B, Oguz A, Okur A, Dalgic B. A complication to be aware of: hyperkalaemia following propranolol therapy for an infant with intestinal haemangiomatosis. *BMJ Case Rep.* 19 de mayo de 2014;2014:bcr2014203746.
19. Oksiuta M, Matuszczak E, Dębek W, Dzieńis-Koronkiewicz E, Hermanowicz A, Tylicka M. Treatment of problematic infantile hemangiomas with propranolol: a series of 40 cases and review of the literature. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 12 de septiembre de 2014;68:1138-44.
20. Fogel I, Ollech A, Zvulunov A, Valdman-Greenshpon Y, Atar Snir V, Friedland R, et al. Safety profile during initiation of propranolol for treatment of infantile haemangiomas in an ambulatory day-care hospitalization setting. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* noviembre de 2018;32(11):2004-9.
21. Smithson SL, Rademaker M, Adams S, Bade S, Bekhor P, Davidson S, et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol.* mayo de 2017;58(2):155-9.
22. Solman L, Murabit A, Gnarra M, Harper JI, Syed SB, Glover M. Propranolol for infantile haemangiomas: single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. *Arch Dis Child.* diciembre de 2014;99(12):1132-6.
23. Tang LY, Hing JW, Tang JY, Nishikawa H, Shahidullah H, Browne F, et al. Predicting complications with pretreatment testing in infantile haemangioma treated with oral propranolol. *Br J Ophthalmol.* julio de 2016;100(7):902-6.
24. Chaturvedi K, Steinberg JS, Snyder CS. Cost-effectiveness of treating infantile haemangioma with propranolol in an outpatient setting. *Cardiology in the Young.* octubre de 2018;28(10):1105-8.
25. Danarti R, Ariwibowo L, Radiono S, Budiyanto A. Topical Timolol Maleate 0.5% for Infantile Hemangioma: Its Effectiveness Compared to Ultrapotent Topical Corticosteroids - A Single-Center Experience of 278 Cases. *Dermatology.* 2016;232(5):566-71.

26. Püttgen K, Lucky A, Adams D, Pope E, McCuaig C, Powell J, et al. Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. septiembre de 2016;138(3):e20160355.
27. Drolet BA, Boakye-Agyeman F, Harper B, Holland K, Lewandowski A, Stefanko N, et al. Systemic timolol exposure following topical application to infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. marzo de 2020;82(3):733-6.
28. Melgosa Ramos FJ, Díaz-Corpas T, Santos-Alarcón S, Galarreta Pascual M, Aguado Vázquez A, Mateu Puchades A. Características clínico-epidemiológicas y consideraciones terapéuticas de los hemangiomas congénitos e infantiles de un hospital de tercer nivel durante un periodo de 3 años: estudio comparativo y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*. 1 de julio de 2023;114(7):631-5.
29. Muñoz-Garza FZ, Ríos M, Roé-Crespo E, Bernabeu-Wittel J, Montserrat-García MT, Puig L, et al. Efficacy and Safety of Topical Timolol for the Treatment of Infantile Hemangioma in the Early Proliferative Stage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 1 de mayo de 2021;157(5):583-7.
30. El Ezzi O, Hohlfeld J, de Buys Roessingh A. Propranolol in infantile haemangioma: simplifying pretreatment monitoring. *Swiss Med Wkly*. 7 de marzo de 2014;144:w13943.
31. Colmenero Sendra M, Del Boz González J, Segura Palacios JM, Valladares Millán I, Eguiluz Solana M, de Troya Martín M. Nadolol for Infantile Hemangiomas Previously Treated with Propranolol. *Actas Dermosifiliogr*. febrero de 2024;115(2):215-7.
32. Chen X, Guo Y, Wang P, Qiu F, Sun Y, Shi Q, et al. Efficacy and safety of adrenergic beta-antagonist combined with lasers in the treatment of infantile hemangiomas: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. octubre de 2020;36(10):1135-47.
33. Ke Y, Hao R, He Y, Tam ES, Li X. The value of color Doppler imaging and intralesional steroid injection in pediatric orbital capillary hemangioma. *J Chin Med Assoc*. mayo de 2014;77(5):258-64.
34. Satterfield KR, Chambers CB. Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Survey of Ophthalmology*. 1 de septiembre de 2019;64(5):608-18.
35. Chen QY, Chang L, Qiu YJ, Ying HR, Chang SJ, Zhang Y, et al. Comparison of the efficacy between topical timolol and pulsed dye laser in the treatment of ulcerated infantile haemangiomas: a randomized controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. abril de 2021;35(4):e303-5.

36. Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 de abril de 2018;4(4):CD006545.
37. Saerens J, De Leye H, Janmohamed SR. News on infantile haemangioma. Part 2: therapy and evaluation. *Clin Exp Dermatol.* abril de 2021;46(3):480-6.
38. Janmohamed S, Van Oosterhout M, Laat P, Rosmalen J, Madern G, Oranje A. Scoring the therapeutic effects of oral propranolol for infantile hemangioma: A prospective study comparing the Hemangioma Activity Score (HAS) with the Hemangioma Severity Scale (HSS). *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 de agosto de 2015;73:258-63.
39. Nagata E, Kashiwagura Y, Okada E, Tanaka S, Sano S, Nishida M, et al. Efficacy and safety of propranolol cream in infantile hemangioma: A prospective pilot study. *J Pharmacol Sci.* junio de 2022;149(2):60-5.
40. Natawidjaja R, Wang E. Treatment of complex infantile haemangioma in a resource-poor setting. *BMJ Case Rep.* 22 de julio de 2014;2014:bcr2014205330.