

La Nueva Era de Hemangiomas

Sarah F. Peña, Ron Mitchell y Anita Jeyakumar

Introducción

El hemangioma infantil es el tumor de tejidos blandos más común en la infancia¹. Estos tumores son neoplasias vasculares benignas que afectan del 4-10% de todos los niños menores de un año de edad y hasta un 30% de bebés prematuros^{1,2}. La demografía de estos tumores muestra una marcada predilección por el sexo femenino con una relación de 4:1 y una mayor incidencia en Caucásicos^{3,4}.

La historia natural de estas lesiones consiste en 3 etapas: la proliferación, la estabilización y la involución. La proliferación se inicia en las primeras semanas de vida y cuenta con un rápido crecimiento que afecta a los componentes superficiales y/o profundas del hemangioma. La duración de la proliferación oscila entre los 3 a 24 meses¹.

La etapa de estabilización sigue posterior a la proliferación. Esta puede iniciar tan temprano como 3-6 meses de edad y dura unos pocos meses. La estabilización se caracteriza por cursar con cambios en la apariencia superficial de los hemangiomas infantiles, incluyendo los cambios de color de rojo a gris y la disminución de la firmeza a la palpación⁵. La involución ocurre típicamente después de los primeros años de vida dejando tejido fibroadiposo en el sitio del hemangioma original⁵.

La regresión de los hemangiomas infantiles se ha documentado en hasta un 76%, a los 7 años de edad⁶. Aproximadamente el 50% de los pacientes quedan con cambios residuales en el sitio original incluyendo una decoloración amarillenta, telangiectasias, arrugas atróficas, y alopecia⁵.

Por lo general, el 59% de los hemangiomas infantiles se producen en cabeza y cuello, el 24% en el tronco, el 10% en las extremidades inferiores y el 7% en las extremidades superiores⁵. La mayoría son de menos de 2,0 cm de diámetro y pueden aparecer en cualquier gama de formas, desde una hipo-pigmentación hasta una lesión tipo mácula equimótica⁵.

A pesar de resolverse por sí mismos, los hemangiomas tienen el potencial de cursar con consecuencias devastadoras en aproximadamente el 10% de los casos según su tamaño, ubicación y secuelas¹. Por ejemplo, los hemangiomas que crecen en zonas de alto riesgo puede requerir intervención médica inmediata y pueden causar complicaciones secundarias como la desfiguración, daño de órganos, y obstrucción de la visión y de las vías respiratorias.

Tratamiento

Tradicionalmente, los corticosteroides se han considerado estándar de oro en el tratamiento del hemangioma infantil. El tratamiento de los hemangiomas con corticosteroides disminuye el tamaño en aproximadamente el 50% de los casos, aunque se han reportado tasas de eficacia de hasta el 84% con dosis de 2,9 mg/kg de prednisona^{5,7}. Los efectos secundarios de los corticosteroides incluyen

facies cushingoides, cambios de personalidad, irritación gástrica, infección por hongos, disminución transitoria del crecimiento longitudinal y del aumento de peso, hipertensión persistente, hiperglicemia y supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal⁸.

Las opciones de tratamiento quirúrgico disponibles incluyen la terapia con LASER, crioterapia, corticoides intralesionales y la escisión. Los esteroides o corticoides intralesionales utilizados para tratar hemangiomas periorbitarios infantiles se han relacionado con oclusión de la arteria retiniana y necrosis del párpado. La terapia con LASER pulsado (*pulsed dye laser*) puede ser beneficioso para hemangiomas superficiales pero tiene una profundidad de penetración limitada por lo cual no puede ser utilizado en hemangiomas profundos además de que puede producir ulceración. La resección quirúrgica está indicada en: casos en donde existe cicatrización anormal o exceso de tejido luego de la involución natural, hemangiomas ulcerados que sangran excesivamente o lesiones que interfieren con el desarrollo o actividades, sin embargo los eventos adversos como la hemorragia, la estenosis subglótica secundaria a la traqueotomía, el riesgo de mortalidad y la intubación prolongada deben ser consideradas⁵.

Otras opciones de tratamiento han incluido a la vincristina y al interferón. Cada una de estas terapias ha cursado con un efecto terapéutico beneficioso asociado a efectos secundarios. La preocupación por secuelas tales como la hipertensión, la toxicidad hepática, el hipotiroidismo, la neuropatía, han impulsado la gestión hacia opciones potencialmente más seguras¹.

Propranolol

El descubrimiento de Propranolol como una opción de tratamiento para los hemangiomas infantiles fue hecha por un grupo de médicos franceses dirigido por Léaute-Labrèze en 2008⁹. Este descubrimiento ha cambiado el manejo actual de los hemangiomas⁵. Los resultados dramáticamente rápidos y efectivos de su uso, en combinación con un perfil inicial de seguridad favorable, han conllevado a que sea un tratamiento nuevo de primera línea⁵. El Propranolol es un bloqueador de receptores beta-adrenérgico no selectivo, bien tolerado y comúnmente indicado en niños con patología cardíaca¹.

Aunque continúa bajo investigación, los efectos del Propranolol se atribuyen a varios mecanismos, incluyendo la vasoconstricción, la apoptosis de células endoteliales, y la disminución de la expresión de los genes del factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) y de los genes del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)⁷. Los bFGF y VEGF son factores proangiogénicos involucrados en la fase de proliferación de los hemangiomas¹⁰ infantiles. También existe literatura que apoya el efecto del Propranolol sobre el sistema renina-angiotensina (RAS)⁴. Así mismo, se cree que el Propranolol regula la involución acelerada del hemangioma infantil proliferativo mediante la inhibición de la proliferación de células endoteliales progenitoras CD34p/VEGFR-2p⁴.

Múltiples estudios posteriores y casos clínicos han demostrado la eficacia de Propranolol. Bertrand *et al* realizaron una revisión retrospectiva de propranolol versus esteroides en hemangiomas infantiles¹¹. Al mes, la mejoría clínica en el grupo con Propranolol fue de moderada a buena en todos los pacientes. En el

grupo con prednisona, sólo un paciente presentó una mejoría moderada, otros presentaron una mejoría ligera (7/12), otros cursaron sin ninguna mejoría o estabilización (3/12) desde el inicio y un caso empeoró. A los 6 meses, el grupo con Propranolol mostró una respuesta buena o excelente en todos los casos, mientras que nueve en el grupo de prednisona mostró una respuesta leve a moderada¹¹.

Evaluación pre-tratamiento

Un electrocardiograma y ecocardiograma deben ser parte de la evaluación pre-tratamiento para el Propranolol. Los signos vitales como la presión arterial y la frecuencia cardíaca deben ser documentados. La documentación fotográfica de los pacientes en todas las visitas es útil para documentar la respuesta a la terapia.

Monitoreo de tratamiento

Los pacientes son generalmente monitorizados al inicio de la terapia con Propranolol. El período de observación hospitalaria varía de 3 días a un mínimo de 6 horas¹. Durante este período de tiempo, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y a veces la glucosa en sangre, se supervisan. Los pacientes se observan para descartar broncoespasmo. En la ausencia de efectos secundarios, los pacientes pueden continuar el tratamiento de forma ambulatoria con una cita inicial de seguimiento alrededor de los 10 días después de la iniciación. Citas mensuales se realizan para monitorear el progreso.

El régimen de dosificación

Existe una amplia variabilidad en el régimen de dosis de Propranolol. Dosis iniciales oscilan a partir de 0.16mg/kg/day hasta los 2mg/kg/día. La titulación de la dosis hasta la dosis completa de tratamiento se produjo en algunos pero no en todos los estudios y se obtuvieron entre las primeras 24 horas hasta las 2 semanas. Las dosis típicas de tratamiento variaron desde 1mg/kg/día a 3.5mg/kg/day. La dosis más utilizada es de 2mg/kg/día dividido en tres dosis como en el estudio observacional inicial. El grupo original cambió de tres veces la dosis diaria de dosificación a dos veces al día en su artículo de seguimiento, justificando que la dosis original fue utilizada debido a su preocupación por la corta vida media de Propranolol a las 3 horas¹.

Los efectos adversos

Los efectos secundarios más comunes observados son hipotensión (3,2%), seguido de RGE y / o molestias gastrointestinales (2,1%). Tradicionalmente, los efectos adversos más comunes que se atribuyen al Propranolol son hipotensión, bradicardia, hipoglucemia y bronchoconstricción⁷. Ha habido preocupación de que el uso de Propranolol puede enmascarar los signos clínicos de insuficiencia cardíaca temprana y disminuir el rendimiento cardíaco. Sin embargo, esta preocupación no ha sido observado en los casos en que el Propranolol se ha utilizado en pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente que por el contrario, presentaron una mejoría de la insuficiencia cardíaca, con la resolución de los hemangiomas con el uso del Propranolol.

La hipoglucemia debe considerarse, sobre todo en pacientes con uso prolongado de corticosteroides sistémicos, secundario a la deficiencia de hormonas contrarreguladoras, la adrenalina y el cortisol, debido a una insuficiencia suprarrenal¹³. El

uso del Propranolol debe interrumpirse al enfermarse, especialmente en un ámbito de ingesta restringida. En pacientes cuyo tratamiento no se puede interrumpir, el aporte de glucosa por vía intravenosa durante estos períodos de disminución de la ingesta oral está indicado¹⁴.

Otros efectos adversos se han observado como la diarrea, posiblemente atribuible al efecto osmótico del malitol en la formulación de Propranolol utilizado en estos casos, la hipercalemia, somnolencia, reflujo gastroesofágico, brotes cutáneos, y la exacerbación de la infección por virus respiratorio sincicial^{12,14}.

Conclusiones

Los hemangiomas infantiles son tumores benignos que pueden tener efectos potencialmente devastadores, particularmente en la región de cabeza y cuello. El descubrimiento de los efectos del Propranolol ha cambiado radicalmente el manejo de pacientes con hemangiomas infantiles. A pesar de que sin duda el Propranolol ha demostrado ser un tratamiento seguro y eficaz para los hemangiomas infantiles, sigue existiendo una necesidad de mayor investigación para desarrollar un tratamiento estandarizado y un régimen de control.

Referencias bibliográficas

1. Sans V, Dumas de la Roca D, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009; 124:423-431.
2. Drolet BA, Swanson EA, et al. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr* 2008; 153:712–15.
3. Frieden IJ, Haggstrom A, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions: proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2005; 22(5): 383-406.
4. Itinteang T, et al., Expression of components of the renineangiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution, *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2010), doi:10.1016/j.bjps.2010.08.039.
5. Schwartz RA, Sidor MI et al. Infantile haemangiomas: a challenge in paediatric dermatology. *J EADV* 2010, 24, 631–638.
6. Margileth AM, Museles M. Cutaneous hemangiomas in children: diagnosis and conservative management. *JAMA* 1965; 194(5):523-526.
7. Santos, Saturnino. Et al. Clinical observations on propranolol use for paediatric airway hemangiomas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010;61(5):365–370.
8. Haider KM, Plager DA, et al. Outpatient treatment of periocular infantile hemangiomas with oral propranolol. *Journal of AAPOS* 2010; 14(3): 251-256.
9. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358(24)2649-2651.
10. Pruksachatkun, Chulabhorn. Report of the 11th World Congress of Pediatric Dermatology in Bangkok, Thailand. *Pediatric Dermatology* Vol. 27 No. 3 223–225, 2010.
11. Bertrand J., McCuaig C., Dubois J., Hatami A., Ondrejchank S., Powell J. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a comparative study. *Pediatr Dermatol.* 2011 Nov-Dec 28(6): 649-54.
12. Pavlakovic H et al. Hyperkalemia Complicating Propranolol Treatment of an Infantile Hemangioma. *Pediatrics* 2010;126:e1589-e1593.
13. Breur J, de Graaf M, et al. Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: a case report. *Pediatric Dermatology* 2010: 1-3.
14. Abbott J, Parulekar M, Shahidullah H, Taibjee S, Moss C. Diarrhea associated with propranolol treatment for Hemangioma of infancy (Letter to the Editor) *Pediatr Dermatol.* 2010 Sep-Oct;27(5):558.