



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA PEDIATRICA

**EFFECTIVIDAD DE PROPRANOLOL COMO MANEJO PREQUIRÚRGICO DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ANGIODISPLASIA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN CIRUGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A:
DR. IRVING PARTIDA JUSTO

ASESOR DE TESIS:
DR. JOSE RAUL VAZQUEZ LANGLE
DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER
R-2011-3603-13

MEXICO, D.F. 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

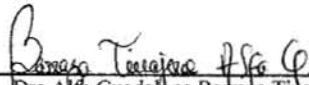


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dra Alfa Guadalupe Baraza Tinajero
Medico Adscrito Servicio de Cirugía Oncológica Pediátrica
Departamento de Cirugía Pediátrica



Dr Héctor Rivera Gómez
Medico Adscrito Servicio Cirugía Plástica y Reconstructiva Pediátrica
Departamento de Cirugía Pediátrica



Dr Joaquín Zepeda Sanabria
Medico Adscrito Cirugía Cardiovascular Pediátrica
Departamento de Cirugía Pediátrica



Dr Héctor Jaime González Cabello
Jefe de la División de Educación Médica
Hospital de Pediatría. Centro Medico Nacional SXXI, IMSS.



Dr Ricardo Villalpando Canchola
Medico Adscrito Cirugia de Torax
Departamento de Cirugia Pediatrica
Profesor Titular del Curso Universitario en Cirugia Pediatrica

INDICE

Resumen	4
Introducción.....	5
Justificación.....	15
Planteamiento del problema.....	16
Objetivos.....	17
Hipótesis.....	18
Pacientes, material y métodos.....	19
Descripción general del estudio.....	21
Resultados	23
Discusión.....	27
Conclusiones.....	31
Referencias bibliográficas.....	32
Anexo.....	35

RESUMEN

Título. Efectividad de propranolol como manejo prequirúrgico de pacientes pediátricos con angiodisplasia.

Objetivo: determinar la efectividad del propranolol como tratamiento (neoadyuvante) prequirúrgico en pacientes pediátricos con angiodisplasias.

Material y métodos: Evaluación de dos cohortes retrospectivas no concurrentes. Se analizaron expedientes de pacientes con diagnóstico de malformación vascular (angiodisplasia) que ameritaron tratamiento quirúrgico. Se registraron las características generales de ambas cohortes, así como las relacionadas con las malformaciones vasculares. Asimismo se registraron los efectos relacionados al uso de propranolol y como influyó en el período pre, trans y postquirúrgico en las angiodisplasias, además del reporte histopatológico de las lesiones. El análisis de los datos se realizó mediante estadística descriptiva e inferencial.

Resultados. Fueron 69 pacientes que se integraron dos cohortes no concurrentes, una de 2008 a 2009 la cual se trató solamente a través de cirugía (Grupo 1; n = 48) y la otra de 2010 a 2011, la cual se le administró propranolol prequirúrgico (Grupo 2; n = 21). En cuanto a las características generales no hubo diferencias entre los grupos. La mediana de tamaño de las lesiones fue diferente al momento de decidir la cirugía, siendo de menor tamaño menor en Grupo 2 ($p = 0.03$). Las complicaciones transquirúrgicas así como sangrado transquirúrgico fue mayor en el Grupo 1 ($p = 0.016$ y 0.009 , respectivamente). Las recidivas estuvieron presentes en el Grupo 1 ($p = 0.047$). En cuanto al tipo histológico de angiodisplasias no hubo diferencia entre grupos ($p = 0.76$). El efecto del medicamento no cambio respecto a las variedades histológicas.

Conclusiones. El propranolol como terapia prequirúrgica en pacientes pediátricos con malformaciones vasculares disminuye sangrado, asegura la resección total y disminuye el riesgo de recidiva. En general su uso es seguro. La información de este estudio, apoya la realización de un ensayo clínico controlado y aleatorizado.

Palabras claves: propranolol, prequirúrgico, neoadyuvante, angiodisplasias, efectividad.

INTRODUCCIÓN

Las angiodisplasias varían en su localización, tamaño y agresividad de crecimiento, lo que sugiere sea poco probable se deba a un solo defecto molecular, más bien a una serie de defectos, a lo largo de un camino común que es la angiogénesis. Se ha informado de una mutación asociada a factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF), una proteína conocida por estar involucrada en las malformaciones linfáticas. Existe sobre ello trabajos recientes realizados por Boye y Olsen, así como por Haggstrom y colaboradores sobre los mecanismos moleculares, genéticos y celulares en las malformaciones vasculares y hemangiomas (1, 2, 3). De los conocimientos derivados de estos estudios, se puede inferir que la inducción de la apoptosis de las células endoteliales producida por el propranolol afectaría solo a las angiodisplasias denominadas hemangiomas capilares y no a la variedad cavernosos; sin embargo, con el uso de propranolol parece existir evidencia que si existe algún efecto benéfico pero a un tiempo diferente, con lo cual se obtiene reducción tumoral, tal como lo describen Sommers y colaboradores (4, 5, 6, 7).

Las angiodisplasias variedad hemangiomas representan el tumor benigno más frecuente de la infancia. La cabeza y el cuello son las localizaciones más frecuentes (59%). Iwamoto y Jakobiec en su estudio sobre los hemangiomas infantiles describen que los hemangiomas tienen dos distintos patrones de participación del tejido conjuntivo de acuerdo con los hallazgos ultrasonográficos e histopatológicos, uno por el tipo de organización con apariencia tumoral y un tipo difuso (menos común) con una aparición en placas (7, 8, 9).

La historia natural de los hemangiomas se conoce desde hace mucho tiempo, el crecimiento es mayor en la fase proliferativa; para los 12 meses de edad la mayoría de los hemangiomas han alcanzado su tamaño máximo. A partir de esta etapa, se

inicia una regresión gradual o fase de involución. La involución ocurre durante años; el 90% lo alcanza su máximo de reducción a la edad de 9 años, aunque en algunos niños la involución puede ser completa entre los 2 y 3 años de edad (9, 10).

Con el transcurso de los años se han hecho esfuerzos para establecer una clasificación clara y útil de las proliferaciones vasculares. En junio de 1996 la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (SIEAV), reunida en Roma, aceptó diferenciarlas del siguiente modo:

- Tumores vasculares

- Benignos: hemangiomas
- Malignos (son raros): hemangioendoteliomas, hemangiopericitoma

- Malformaciones vasculares

- Simples: Capilar (C)
- Linfática (L)
- Venosa (V)
- Arterial (A)
- Combinados: dos o más de las anteriores; ejemplos: CL; CLV; AV; CAV.

A fin de aclarar la confusión existente sobre la clasificación de los hemangiomas; en el campo clínico se sigue la recomendación de la Academia Americana de Dermatología (AAD), la cual se fundamenta en los trabajos de Mulliken y Glowacky. En 1982 estos autores publicaron una clasificación que simplificó la nomenclatura de las anomalías vasculares, que se basa en aspectos histológicos y la historia natural de las lesiones. Los autores dividen las lesiones vasculares en dos grupos: hemangiomas y malformaciones vasculares.

Terminología de las anomalías vasculares superficiales	
Terminología antigua	Terminología nueva
<ul style="list-style-type: none"> • Hemangioma inmaduro • Angioma maduro • Angioma en fresa • Marca de nacimiento • Hemangioma capilar • Angioma cavernoso capilar • Mancha de vino Oporto • Hemangioma de vino • Nevo flamígero • Telangiectasias • Cavernomas • Hemangioma cavernoso • Angioma cavernoso • Angioma venoso • Flebectasia • Angioma arteriovenoso • Fístula arteriovenosa • Derivación arteriovenosa • Aneurisma arteriovenoso • Aneurisma crisoide • Angioma racemoso • Aneurisma serpentínico • Linfangioma • Higroma cístico • Linfangiectasia 	<p>Hemangiomas</p> <p>Malformaciones capilares</p> <p>Malformaciones venosas</p> <p>Malformaciones arteriovenosas</p> <p>Malformaciones linfáticas</p>

Si bien a pesar de estos consensos existe una discordancia en la nomenclatura de estas lesiones, la investigación de Papendick (29) expone que las malformaciones vasculares deben de ser entendidas como angiodisplasias y en el mismo contexto a los hemangiomas. Lo anterior, en función de la asociación desde el punto de vista de la disemбриogénesis vascular que permite expresar que los últimos son una angiodisplasia tumoral. Por estos motivos, más allá de consideraciones semánticas y biológicas, aparece como coherente esta aseveración y es el fundamento mayor de la definición de los grandes síndromes angiodisplásicos, para identificar a los hemangiomas y al resto de las malformaciones vasculares como angiodisplasias.

ANGIODISPLASIAS						
ANGIOMA TUMOR	ANGIODISPLASIAS DISTRIBUTIVAS HIPO-AGENESIAS			PATOLOGÍA FUNCIONAL		
● Hemangioma ● Hemangiomatosis					HAD TH	
-Angioma plano -Tuberoso -Cavemoso -Verrucoso -Angioqueratosis -Aneurisma cirsoide	M	KTS. SW. PW.				
● Fleboangioma ● Fleboangiomatosis	B	KTS. P.			PAD	
● Aneurisma						
● Linfangioma			Linfedema primario (LP)			LAD I LAD II LAAD
● Linfangiomatosis	G		ST. K			
● Aneurisma		NM		NT		
	Grandes Síndromes Angiodisplásicos					
	LAM - LAAM					
						Microcirculación

ABREVIATURAS

- M..... Síndrome de Maffucci
- B Síndrome de Bean
- G Síndrome de Gorham-Stout-Haferkamp
- TH..... Síndrome de Thevenard
- KT Síndrome de Klippel Trenaunay (Weber)
- SW.... Síndrome de Sturge Weber
- PW.... Síndrome de F. Parkes Weber
- KTS... Síndrome de Klippel-Trenaunay-Servelle
- P Síndrome Proteo
- ST Síndrome de Stewart-Treves
- K Síndrome de Kaposi
- NM.... Síndrome de (None) Milroy
- N Síndrome de Noonan
- T Síndrome de Turner
- LAM .. Linfangio-Leiomatosis
- LAAM Linfangioadenoleiomatosis
- LAD I. Linfangiodisplasia
- LAD II Linfadenodisplasia
- LAAD Linfangioadenodisplasia
- HAD .. Hemangiodisplasia
- PAD .. Fleboangiodisplasia (29)

Desde hace varios años, en el servicio de Cirugía de Tumores de esta Unidad se ha utilizado la siguiente clasificación de malformaciones vasculares:

- Tipo I: hemangiomas capilares.
- Tipo II: hemangiomas cavernosos.
- Tipo III: angiodisplasias (que si bien el resto también son consideradas angiodisplasias, éstas se nombran como sistémica o localizada) este tipo presenta fístulas arteriovenosas de vasos de mediano o gran calibre.
- Tipo IV: hemangiomatosis (son aquellos con invasión a una o varias regiones, de forma infiltrativa).
- Tipo V: hemangiosis (múltiples lesiones o mixtos) (11).

Para fines prácticos las patologías vasculares son tratadas de acuerdo a su comportamiento clínico, pero su clasificación final se basa al reporte histopatológico del servicio de patología. Se consideran a todas las malformaciones vasculares como angiodisplasias, puesto que todas tiene un común denominador, una alteración en la angiogénesis y la limitación de no poder determinar su histología y no se considera un factor para decidir la modalidad de tratamiento; en ningún caso se toma biopsia con estos fines o previa a una cirugía definitiva.

La mayoría de las angiodisplasias la componen su variedad hemangiomas que son pequeños y no requieren tratamiento. Sin embargo, en cerca del 20% de los casos por el crecimiento proliferativo tumoral o su ubicación con respecto al posible compromiso de estructuras vitales, requieren de intervención temprana (12). Una opción es la intervención quirúrgica, donde la simple escisión quirúrgica será suficiente para las lesiones que involucionan rápidamente, pero los hemangiomas que involucionan más lentamente suelen requerir más de una intervención quirúrgica por lo que se recomienda iniciar su tratamiento en el momento de la detección. En la

fase más inicial, la cirugía no tiene un papel esencial, sino que, los procedimientos de elección incluyen el láser, para el componente superficial; mientras que los corticosteroides u otros tratamientos médicos como el propranolol se utilizan para los componentes más profundos. La cirugía comenzará a ser útil a partir de la fase proliferativa tardía del hemangioma, en particular cuando hay compromiso de alguna función o de la vida, o bien, para los casos donde el aspecto estético sea causa de algún problema psicológico. En general, la escisión quirúrgica de los hemangiomas se ha considerado peligrosa, especialmente por el riesgo de producirse una hemorragia transoperatoria, la proximidad a estructuras importantes (sobre todo en las localizadas en la cara y cuello) o por el gran tamaño que tienen algunas lesiones. Los aspectos quirúrgicos más relevantes son la hemorragia y un correcto plano de disección de la lesión. Una disminución del componente vascular, ya sea arterial o venoso, nos facilita reconocer el plano de disección y esto a su vez minimiza la pérdida sanguínea, ya que es un plano menos vascularizado (13). Es posible que la utilización del propranolol antes de la cirugía pueda coadyuvar para disminuir este tipo de morbilidad.

ANTECEDENTES

El propranolol fue reportado como tratamiento en lesiones vasculares benignas por Leaute-Lebraze a principios de este siglo en pacientes con hemangiomas de cara, observando que había disminución de tamaño o estabilización de tamaño (14).

El propranolol es el prototipo de betabloqueador no selectivo, antagoniza a los receptores b1 y b2 (15). Sus indicaciones en la cardiología como antihipertensivo o como manejo de resistencias vasculares son las más conocidas, en estudios recientes se ha documentado su eficacia en el tratamiento de algunos problemas del campo de la dermatología, otorrinolaringología y oftalmología, todos con un común

denominador los hemangiomas capilares que pertenecen a las angiодisplasias o malformaciones vasculares que pueden o no comprometer la función y la estética (16, 17, 18, 19, 20). Aunque se ha determinado que los resultados son excelentes en los hemangiomas de tipo capilar, no se ha explorado su efectividad en otro tipo de angiодisplasias, tales como hemangiomas cavernosos o aquellas que impliquen un componente vascular profundo o de grades vasos.

Entre los aspectos destacables de los resultados reportados del tratamiento con propranolol es su efecto estabilizador de las angiодisplasias, se ha comprobado que frena o reduce el crecimiento tumoral, incluso causando involución completa de la lesión en el caso de los hemangiomas capilares. Un posible mecanismo de acción del propranolol en las angiодisplasias ocurre durante la fase de crecimiento, inhibiendo dos factores principales proangiогénicos involucrados, el factor de crecimiento fibroblástico básico (FGFb) y al VEGF (21). Además, la hibridación in situ para el receptor de VEGF en la fase proliferativa mostró que los receptores de VEGF se distribuyen uniformemente a lo largo del tumor y están reunidos en los vasos sanguíneos. El efecto del propranolol en las angiодisplasias se basa en el control del estrés hipóxico, induciendo la apoptosis y disminución de VEGF y FGFb (22).

La dosis de propranolol en el manejo de las malformaciones vasculares se ha podido establecer a partir de diversos ensayos clínicos aleatorizados, como el reportado en el 2010 por Bayliss y col. en un estudio sobre los riesgos y recomendaciones del propranolol en hemangiomas en niños. En estos estudios se ha descrito algunas complicaciones, como hipoglicemia, bradicardia, hipotensión, lipotimia, mareo ocasional, por lo que se recomienda ajustar las dosis en cada paciente específico

de acuerdo a su crecimiento general, a fin de evitar efectos indeseables de gravedad.

Durante más de 40 años de uso clínico de propranolol en niños, no hay ningún caso documentado de muerte o enfermedad grave cardiovascular como resultado directo de la exposición a beta-bloqueadores. La posología recomendada en un estudio realizado por Velazquez y González en niños mexicanos en el 2010 es de 2 mg/Kg/día, dividido en dos tomas, lo cual se ajusta con el incremento de peso de los pacientes. En la mayoría de los estudios, el apego a las indicaciones y la búsqueda de efectos adversos se lleva a cabo de manera mensual. En los casos que se informan de sintomatología indeseable se ha optado por la suspensión temporal o definitiva, o bien, la reducción de la dosis a 0.16 mg/Kg/dosis (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27).

Finalmente en el Cuadro A, se muestran las distintas indicaciones y grados de respuesta a las diversas alternativas de tratamiento empleadas en pacientes con angiodisplasias; como se observa, es evidente lo variado de algunas de las terapéuticas.

Cuadro A. Modalidades de tratamiento para malformaciones vasculares. Tomada de Velázquez y González. (1).			
TRATAMIENTO Y DOSIS	TIPO DE LESION A TRATAR	EFECTOS SECUNDARIOS	RESPUESTA
PREDNISONA O PREDNISOLONA. De 2 a 4mg/kg/día de 5 a 8 semanas.	Primera línea de tratamiento para los hemangiomas infantiles problemáticos.	Hirsutismo, alteraciones gastrointestinales, alteraciones del sueño, talla baja, aspecto cushingoide y miocardiopatía hipertrofica.	Aproximadamente un tercio de los pacientes tratados responden adecuadamente a este tratamiento.
CORTICOIDES INTRALESIONALES. ACETÓNIDO DE TRIAMCINOLONA. Con <3mg/kg/día inyectado en forma lenta. Con aplicaciones en intervalos de 3-4 semanas. Con respuesta a las 2 semanas de tratamiento.	Muy empleado en hemangiomas perioculares.	Complicaciones graves como embolización a la arteria central de la retina, necrosis palpebral y atrofia de la grasa periocular.	

Cuadro A. Modalidades de tratamiento para malformaciones vasculares. Tomada de Velázquez y González. (1).			
TRATAMIENTO Y DOSIS	TIPO DE LESION A TRATAR	EFECTOS SECUNDARIOS	RESPUESTA
CORTICOIDES TÓPICOS ULTRAPOTENTES. Dipropionato de betametasona 0.05% (Diprolene), propionato de clobetasol 0.05% y propionato de halobetasol (Ultavate) una o dos veces al día.	Hemangiomas muy superficiales.	Atrofia local, acné, dermatitis perioral, hipopigmentación, hipertrichosis, y la sobreinfección	La respuesta al tratamiento se basa en: (1) disminución del crecimiento. (2) aplanamiento de la lesión. (3) disminución del color de la superficie. El 35% de los pacientes demostró una buena respuesta, 38% respuesta parcial y el 27% sin respuesta al tratamiento
VINCISTINA De 0.75mg/m2 IV en niños de peso < 5kg y 1mg/m2 en niños de más peso. Suelen ser necesarias 16 dosis. La respuesta es lenta por lo que al inicio se combina con corticoides.	Hemangiomas que no responden a corticoides.	Los efectos secundarios en este estudio incluyen estreñimiento, neurotoxicidad, alopecia, hiponatremia, y las complicaciones asociadas con el catéter venoso central.	Nueve de cada 10 pacientes respondieron, solo uno presentó respuesta parcial, con tiempo promedio de respuesta de 3 semanas
INTERFERÓN Respuesta completa a dosis 1-3 mU/m2/día		Hay riesgo significativo de neurotoxicidad (diplejía espástica y retraso del desarrollo) en el 10 a 30% de los pacientes menores de 12 años. Los efectos secundarios incluyen síndrome gripal, anemia, neutropenia, trombocitopenia, cambios en las enzimas hepáticas, depresión e hipotiroidismo.	Numerosos estudios reportan la eficacia de interferón α -2a y α -2b, 40 a 50%. Algunos estudios han reportado resultados buenos similares con la administración 3 días a la semana
IMIQUIMOD Imiquimod crema al 5%, se aplicó 3 veces por semana.	Hemangiomas superficiales		Se aplicó 3 veces por semana en 10 pacientes y 5 veces por semana en 8 pacientes por 17 semanas. Hubo mejoría en todos los hemangiomas superficiales (60%), con poca mejora en los hemangiomas mixtos (22%) y sin respuesta en todos los hemangiomas profundos (12%). Con desaparición completa en 4 hemangiomas superficiales.
CRIOTERAPIA	Hemangiomas de pequeño tamaño	Puede dejar cicatriz	Un estudio de 116 pacientes, tras un año de seguimiento se comprobó que es capaz de promover de forma eficaz el inicio de la fase de regresión. Más efectiva en los de pequeño tamaño, acortando de forma significativa su fase de crecimiento en 68% de los casos.
LASER® DE COLORANTE PULSADO. LASER® DE ND-YAD, KTP O DE ARGÓN tienen mayor capacidad de penetración.	Se Indica en tres situaciones: a) tratamiento del componente superficial. b) tratamiento de telangiectasias residuales. c) tratamiento de hemangiomas ulcerados.	Riesgo de dejar cicatriz. Alto riesgo de ulceración.	Achauer et al eligió el láser KTP sobre el láser de Nd-Yag, por menor riesgo de cicatrización y más específico para hemoglobina. Se trataron 12 pacientes, el (92%) presentaron una reducción del 50% a los 3 meses. El (25%) presentaron ulceración después del tratamiento.

**Cuadro A. Modalidades de tratamiento para malformaciones vasculares.
Tomada de Velázquez y González. (1).**

TRATAMIENTO Y DOSIS	TIPO DE LESION A TRATAR	EFECTOS SECUNDARIOS	RESPUESTA
QUIRÚRGICO	<p>En hemangiomas con respuesta insuficiente a tratamiento médico y que comprometen la vida:</p> <p>Hemangiomas periorculares.</p> <p>Hemangiomas del conducto auditivo externo.</p> <p>Hemangiomas en los labios.</p> <p>Tratamiento de secuelas antiestéticas por hemangiomas que remiten de forma incompleta.</p>		<p>Experiencia de Demiri et al incluye 6 niños menores de 2 años, los resultados postoperatorios fueron muy satisfactorios. McHeik et al encontró resultados muy buenos en el 86% de los pacientes después de 3 años de seguimiento.</p>
<p>PROPRANOLOL Inicio de tratamiento a 0.16mg/kg/cada 8hrs y aumento a un máximo de 0.67mg/kg/cada 8hrs (2mg/kg/día).</p>		<p>Posibles efectos secundarios incluyen bradicardia, hipotensión, broncospasmo e hipoglucemia ya que los betabloqueadores disminuyen la lipólisis, glicogenólisis y gluconeogénesis.</p>	<p>En la evolución de 11 pacientes se observa buena respuesta en 8 pacientes y 3 se mantuvieron estables, tasa de respuesta del 37.5% .</p> <p>En el primer caso el paciente tiene asociación PHACES con estenosis subglótica de 80% tratado con corticoide y vincristina con respuesta del 10% por lo que se inicia tratamiento con propranolol a 3mg/k/día (20mg/día) al mes de tratamiento presenta regresión importante con reporte de estenosis subglótica menor del 10%.</p> <p>Recientemente se han publicado tres casos clínicos, de niños con dos tipos diferentes de hemangiomas, con respuesta terapéutica pobre a tratamientos previos y en los que se ofreció como alternativa al Propanolol, y se observo en los tres, diversos grados de mejoría en la lesión dermatológica.</p> <p>En los estudios no se reportan efectos indeseables a las dosis empleadas</p>

JUSTIFICACIÓN

La información en Pediatría del uso de Propranolol como tratamiento prequirúrgico en niños con angiodisplasia es escasa o nula. Existe un estudio previo sobre manejo de hemangiomas y otras angiodisplasias con propranolol con una tasa de respuesta satisfactoria en el 63%; en donde reportan mínimos efectos secundarios con el uso de propranolol a dosis menores de 2mg/Kg/día y los efectos secundarios son menores que los presentados con otros tipos de tratamiento (1). Los datos aportados en dicha investigación, permiten proponer al propranolol como una buena alternativa (probablemente de primera línea) dada su eficacia, bajo costo y seguridad, por lo que nos hace suponer que el tratamiento con propranolol en estas lesiones puede mejorar el pronóstico clínico, así como disminuir la morbilidad durante la cirugía, con un mejor resultado postquirúrgico en comparación a la no utilizarse. En el presente trabajo se analizará la respuesta al uso de propranolol en las diversas angiodisplasias, su utilidad en la resección tumoral, reducción tumoral y en la frecuencia de complicaciones transoperatorias, además de la aparición de recidivas. El uso del propranolol en pacientes pediátricos con angiodisplasias en el servicio de Cirugía de Tumores se inició en el año 2010 y no se encuentra estandarizado su uso. Por lo anterior de acuerdo a los resultados se propone este estudio como un piloto previo a un ensayo clínico para estandarizar el manejo como parte de las guías de manejo de malformaciones vasculares llámese angiodisplasias (33, 34, 35), al interior del servicio de cirugía oncológica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen estudios en las áreas quirúrgicas como otorrinolaringología y oftalmología sobre el uso del propranolol como terapia definitiva en el manejo de ciertas angiodisplasias, así también en nuestro hospital existe el precedente de un estudio donde se evaluó dicho tratamiento en angiodisplasias específicas (hemangiomas capilares) en pacientes pediátricos. Por lo que sería necesario evaluar su efectividad en otro tipo de angiodisplasias que requieren de cirugía.

Debido a que las malformaciones vasculares ocupan un gran porcentaje de la consulta en Cirugía de Tumores, y que un número considerable al ser evaluados por nuestro servicio se considera requieren de cirugía por limitación funcional, dolor crónico, sangrado, ulceración, infección, deformidad facial por crecimiento tumoral progresivo, secuestro plaquetario, o ya sea por afectar psicológicamente a los pacientes y sus padres, relacionado por aspectos estéticos, es importante buscar maniobras para el manejo de las angiodisplasias que pudieran mejorar las condiciones de los pacientes antes de la cirugía para disminuir la complejidad de la técnica quirúrgica, ya sea delimitando el daño o a través de quimiorreducción, o bien, para disminuir las complicaciones transoperatorias y disminuir las recidivas. Después de la introducción del uso de propranolol en esta Unidad en el 2010, al parecer la respuesta ha sido buena, sin embargo, desconocemos su verdadera utilidad, por esta razón surge la siguiente:

Pregunta de investigación

¿Cuál es la efectividad del uso de propranolol como tratamiento prequirúrgico (neoadyuvante) de los pacientes pediátricos con angiodisplasias?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la efectividad del propranolol como tratamiento (neoadyuvante) prequirúrgico en pacientes pediátricos con angiodisplasias.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar el porcentaje de reducción tumoral de las angiodisplasias en el grupo de pacientes pediátricos en quienes se utilizó propranolol antes de la cirugía, con el grupo que no se utilizó.
2. Comparar la frecuencia de complicaciones transoperatorias en pacientes pediátricos con angiodisplasias en el grupo de pacientes pediátricos en quienes se utilizó propranolol antes de la cirugía, con el grupo que no se utilizó.
3. Comparar la incidencia de recidiva en pacientes pediátricos con angiodisplasia en el grupo de pacientes pediátricos en quienes se utilizó propranolol antes de la cirugía, con el grupo que no se utilizó.
4. Describir los efectos adversos en pacientes pediátricos con angiodisplasias en quienes se utilizó propranolol antes de la cirugía.

HIPÓTESIS GENERAL

El propranolol es efectivo como tratamiento (neoadyuvante) prequirúrgico en pacientes pediátricos con angiodisplasias.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

1. En comparación al grupo que no se utilizó, en los pacientes que se utiliza propranolol disminuye el tamaño de las angiodisplasias en aproximadamente un 50% de tamaño premedicación.
2. En comparación al grupo que no se utilizó, el propranolol administrado en el período prequirúrgico en pacientes con angiodisplasias disminuye las complicaciones transoperatorias, disminuye el riesgo de rebasar el sangrado permisible, así como favorece la resección completa de la lesión.
3. En comparación al grupo que no se utilizó, el propranolol administrado en el período prequirúrgico en pacientes con angiodisplasias disminuye la incidencia de recidivas.
4. Los efectos adversos por uso de propranolol antes de la cirugía en pacientes pediátricos con angiodisplasias ocurren en alrededor del 1% como lo reportado en la literatura.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar donde se desarrolló el estudio: Servicio de Cirugía Oncológica, de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Diseño de estudio: observacional, longitudinal, comparativo y retrospectivo: Evaluación de dos cohortes retrospectivas.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con angiodisplasias meritorias de tratamiento quirúrgico, atendidos en esta unidad en el periodo de 2008 al 2011.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión:

1. Pacientes pediátricos con diagnóstico de angiodisplasias que requirieron tratamiento quirúrgico de resección de angiodisplasia, por las siguientes razones: limitación funcional, sangrados, ulceración, infección, deformidad facial, crecimiento tumoral progresivo, secuestro plaquetario, dolor crónico.
2. Con edad desde recién nacido hasta los 16 años 11 meses.
3. Pacientes del sexo femenino o masculino.
4. En quienes se utilizó y no se utilizó propranolol antes de la cirugía.

b) Criterios de exclusión:

1. Cirugía previa de angiodisplasia.
2. Que hayan recibido esteroides u otro medicamento antiangiogénicos antes de la cirugía.

c) Criterios de eliminación:

1. Expediente clínico incompleto.

Tamaño de la muestra: Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de angiodisplasia que ameritaron de tratamiento quirúrgico en el periodo de estudio de acuerdo a las conductas terapéuticas que se siguen en el servicio de cirugía de tumores de esta unidad.

Definición de variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de Medición	Unidades de medición
Sexo	Hombre / Mujer	Universal	Cualitativa	Femenino, masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta el inicio del tratamiento.	Universal	Cuantitativa	Meses
Tratamiento con propranolol	Utilización o no de propranolol antes de la cirugía	Independiente	Cualitativa	- Tratamiento con propranolol - Sin propranolol
Tamaño de la angiodisplasia	Medición longitudinal en 2 ejes, en centímetros a su diámetro mayor, reportada en el expediente clínico. Calculado el área en cm ² , se registró el valor antes y después de la cirugía.	Dependiente	Cuantitativa	Centímetros
Complicaciones transoperatorias	Eventos adversos reportados en el período transoperatorio reportado en la hoja de dictado quirúrgico	Dependiente	Cualitativa	- Sin complicaciones - Lesión de tejido perilesional, como afección en nervios, grandes vasos, etc.
Cantidad de sangrado trasoperatorio	Pérdida hemática durante el período transoperatorio, descrito en la nota postquirúrgica.	Dependiente	Cuantitativa	Mililitros
Tipo de Resección quirúrgica	Extirpación o biopsia excisional de la lesión tratada. Total: incluye bordes libres de lesión Parcial: no incluye bordes libres de lesión, imposibilidad de retirar por completo la lesión	Dependiente	Cualitativa	Total Parcial
Recidiva	Aparición de tejido con las mismas características de lesión inicial posterior resección	Dependiente	Cualitativa	Ausente Presente
Tiempo de recidiva	Período posterior al evento quirúrgico que presento recidiva.	Dependiente	Cuantitativa	Meses
Tipo de angiodisplasia	Diagnóstico histopatológico de acuerdo con el reporte del histopatológico.	Dependiente	Cualitativa	- Hemangiomas capilares - Hemangiomas cavernomatosos - Hemangiomas mixtos - Angiodisplasias - Hemangiomatosis - Hemangiosis
Efectos adversos de propranolol	Síntomas o signos indeseables, descritos en expedientes, que presentaron los pacientes que recibieron propranolol	Dependiente	Cualitativa	-Somnolencia, -lipotimia, -hipoglicemia, -irritabilidad, - bradicardia

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Se buscó el expediente clínico impreso y electrónico de todos los pacientes pediátricos con angiodisplasias que ameritaron tratamiento quirúrgico.

2. Los pacientes se separaron en dos grupos, los pacientes que se sometieron a cirugía pero que no recibieron en ningún momento tratamiento con propranolol se identificaron como el grupo 1, mientras que los que se usó propranolol como terapia prequirúrgica, se identificaron como grupo 2.

3. Procedimientos: de los expedientes clínicos, se recabaron y registraron cada una de las siguientes variables:

- Todas las relacionadas con las características de las angiodisplasias.
- En el caso del grupo 2, además se buscó la información sobre las posibles complicaciones relacionadas al uso de propranolol.
- Complicaciones transoperatorias consignadas en la nota postoperatoria y en la nota de anestesia.
- Recidiva de la lesión en ambos grupos después de seis meses de la cirugía, o si fueron reenviadas en algún otro momento posterior a ser dados de alta del servicio.
- Reporte histopatológico de todos los pacientes del estudio.

4. Protocolo de manejo de los pacientes que recibieron propranolol. Los pacientes del grupo 2 se siguieron mensualmente a partir de la primer consulta en la cual se inició la administración con propranolol. En todos los pacientes la dosis de propranolol fue de 2 mg/Kg/día, dividido en dos tomas, con intervalo cada 12 h, vía oral. La presentación del medicamento es en tabletas de 10 y 40 mg. Se capacitó a los padres para la preparación y administración (por ejemplo, su dilución en caso de niños pequeños).

Análisis estadístico

Estadística descriptiva. Para variables cuantitativas mediana y límites intercuartílicos; para las cualitativas, número absolutos y porcentajes.

Estadística inferencial: Como no hubo distribución normal, la comparación de medianas fue con U-Mann Whitney y la comparación de proporciones con Chi-cuadrada o prueba Exacta de Fisher.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud, este estudio se considera sin riesgo, ya que fue un estudio retrospectivo, es decir, toda la información se obtendrá a partir de los expedientes clínicos. La identidad de los sujetos se mantuvo de manera confidencialidad.

Antes del inicio del estudio, el protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud, de la UMAE Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, del IMSS.

RESULTADOS

En cuatro años, se obtuvo una población de 70 pacientes con diagnóstico de malformación vascular (angiodisplasias) que ameritaron tratamiento quirúrgico, se excluyó uno por falta de datos suficientes en el expediente. Se integraron dos cohortes no concurrentes, la primera de 2008 a 2009 la cual se trató solamente a través de cirugía (Grupo 1) y una cohorte de 2010 a 2011, a la cual se le administró propranolol previa intervención quirúrgica (Grupo 2). La identificación de los pacientes fue a través de la base de datos de los pacientes atendidos en el servicio de Cirugía de Tumores. Ninguno de los pacientes del estudio recibió una terapia antiangiogénica previa a la cirugía.

En cuanto a las características generales de los grupos se puede apreciar en el Cuadro 1 que, en general no hubo diferencias entre los dos grupos. Así, desde el punto de vista estadístico la edad, la distribución por sexo, el motivo de consulta y la indicación quirúrgica fue similar, ya que se presentaron en el mismo orden de frecuencia. En ambos grupos, la primera causa de indicación quirúrgica fue el crecimiento tumoral con pérdida de la función secundaria o la deformidad. Respecto a la localización de las lesiones la principal ubicación fue en cabeza y cara para ambos grupos, pero hubo diferencia en cuanto al orden de frecuencia de otras localizaciones, por ejemplo en el grupo 2 no se presentó casos a nivel genital ni en cuello. La identificación clínica de la lesión para catalogarla como angiodisplasia o hemangioma fue similar en ambos grupos.

Cuadro 1. Comparación de las características generales de los niños con malformaciones vasculares que recibieron y los que no recibieron propranolol.

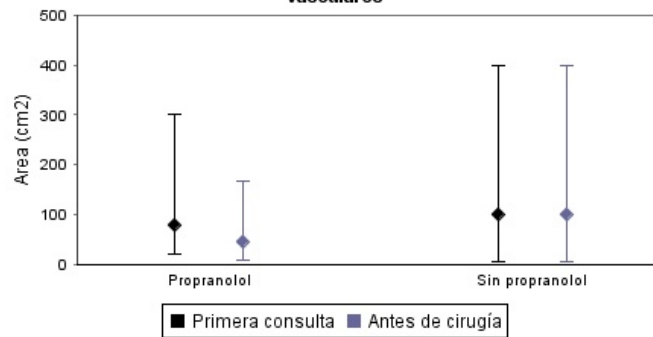
CARACTERÍSTICA	Grupo Control (1) N = 48 N (%)	Grupo Propranolol (2) N = 21 N (%)	P
EDAD (meses)	28 (2 – 180)*	19 (0.5 – 138)*	0.25
SEXO			
Hombre	19 (39.6)	5 (23.8)	0.27
Mujer	29 (60.4)	16 (76.2)	
SINTOMATOLOGÍA			
- Crecimiento tumoral	22 (45.8)	12 (57.1)	0.38
- Sangrado por ulceración	19 (39.6)	7 (33.3)	0.62
- Dolor crónico	8 (16.7)	3 (14.3)	1.0
- Secuestro plaquetario	6 (12.5)	3 (14.3)	1.0
LOCALIZACIÓN			
- Cabeza y cara	23 (47.9)	11 (52.4)	0.69
- Tórax	10 (20.8)	3 (14.3)	
- Miembro pélvico	4 (8.3)	4 (19)	
- Abdomen	5 (10.4)	1 (4.8)	
- Miembro torácico	3 (6.3)	2 (9.5)	
- Genitales	2 (4.2)	0	
- Cuello	1 (2.1)	0	

* mediana; entre paréntesis valores mínimo y máximo.

El tiempo de seguimiento preoperatorio mostró ser diferente entre los grupos, siendo mayor en el Grupo 1 (10 vs. 5 meses; $p < 0.001$); se reportó en dos pacientes (9.5%) complicaciones relacionadas descritas como lipotimia y somnolencia, sin necesidad de suspender o disminuir la dosis, ya que se presentó en la primer semana de administración.

Como se muestra en la Figura 1, en cuanto a la modificación de área de las malformaciones respecto al tiempo de seguimiento, la mediana del tamaño de las lesiones en la primera consulta fue similar para ambos grupos (80 vs. 100 cm², $p = 0.94$), pero mostraron una clara diferencia al momento de decidir la cirugía, con un tamaño mucho menor del Grupo 2 (44 vs. 100 cm², $p = 0.03$).

Fig. 1. Comparación de la modificación del área de las malformaciones vasculares



En el Cuadro 2 se presentan los resultados de la cirugía. El tipo de resección obtenido entre ambos grupos aunque pareciera no tener diferencia significativa ($p = 0.065$), puesto que en los dos grupos hay tendencia a la resección total, en el Grupo 1 se encontraron casos de resección parcial. El porcentaje de complicaciones transquirúrgicas fueron mayor en el Grupo 1 (31.3 – 4.8 % $p = 0.016$). El sangrado transquirúrgico fue mayor en el Grupo 1 con una mediana de 35 ml.

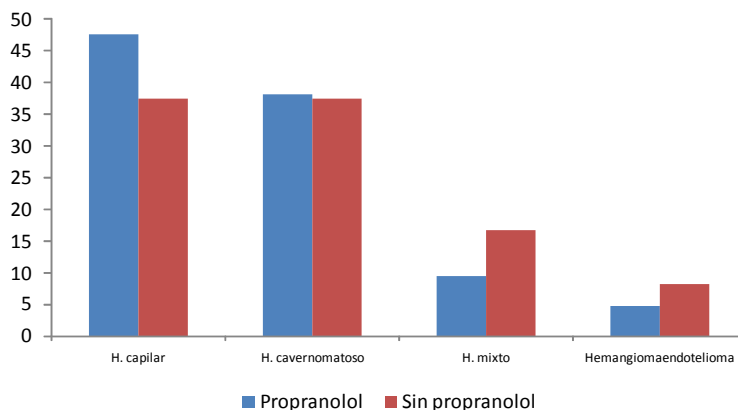
Cuadro 2. Comparación de los resultados quirúrgicos de los niños con malformaciones vasculares que recibieron y los que no recibieron propranolol.			
CARACTERÍSTICA	Grupo Control (1) N = 48 N (%)	Grupo Propranolol (2) N = 21 N (%)	P
TIPO RESECCIÓN			
- TOTAL	41 (85.4)	21 (100)	0.065
- PARCIAL	7 (14.6)	0 (0.0)	
COMPLICACIONES			
- PRESENTE	15 (31.3)	1 (4.8)	0.016
TIPO DE COMPLICACION			
- Lesión de tejido adyacente	6 (12.5)	-	
- Lesión neurovascular	5 (10.4)	-	
- Hemorragia	4 (8.3)	1 (4.8)	
SANGRADO (mL)	35 (5 – 300)	5 (0 – 10)*	0.009
RECIDIVA	8 (16.7)	0	0.047

* mediana; entre paréntesis valores mínimo y máximo

En cuanto a las recidivas, no hubo casos en los pacientes del Grupo 2, mientras que hubo ocho pacientes (16.7%) en el Grupo 1 ($p = 0.047$) (Cuadro 2). Dos de los pacientes del Grupo 1 que presentaron recidiva, en un segundo tiempo fueron medicados con propranolol y sometidos a nueva resección de la lesión, actualmente se encuentran sin recidivas.

Finalmente, en cuanto al tipo histológico no hubo diferencia entre grupos ($p = 0.76$), siendo la variedad más común los hemangiomas capilares (Fig 3).

Fig. 3. Comparación del diagnóstico histopatológico de las malformaciones vasculares entre los grupos.



DISCUSIÓN

Los datos de este estudio sugieren que el uso de propranolol como terapia previo a la cirugía en pacientes pediátricos con angiodisplasia resulta de utilidad para disminuir el tamaño de las lesiones y disminuir la morbilidad trans y posoperatoria, en la revisión de la literatura no encontramos estudios en donde se relacione medicación con propranolol y cirugía posterior o el efecto de la medicación en relación a la evolución postquirúrgica.

La incidencia de malformaciones vasculares o angiodisplasias se estima del 1-3% de la población neonatal, puede llegar a presentarse en el 10% de los menores de 1 año, con una relación por sexos de 3:1 a favor del femenino (28). Esta información concuerda con lo encontrado en nuestra población en la cual hubo mayor número de pacientes del sexo femenino, en nuestra revisión bibliográfica no encontramos estudios justificando este hecho, da pie a sugerir una línea de investigación acerca de ello.

En nuestro caso el tipo de malformación mas frecuente fue la capilar seguida por los cavernomatosos, y finalmente lesiones mixtas, tal como lo describe Papendieck (29), es similar nuestro reporte respecto a la frecuencia de casos de malformaciones vasculares hepáticas reportadas como hemangioendoteliomas. (Fig 3).

Nuestro estudio muestra similitud con el reportado por Haggstrom y colaboradores (2) en el cual se estudiaron 1530 hemangiomas, siendo el sitio mas frecuente cara y cuello y el principal motivo de consulta la alteración estética por deformidad, seguido de la ulceración y el crecimiento tumoral rápido, similar a lo arrojado en nuestro estudio en donde en ambos grupos el sitio de afección principal fue la cabeza, lo que mostró una diferencia fue que en nuestro trabajo el principal motivo de consulta en

ambas cohortes fue el crecimiento tumoral rápido con pérdida de la función. De acuerdo a los resultados obtenidos no existen diferencias significativas en cuanto a las características generales en las cohortes. (Cuadro 1).

Al igual que lo reportado por Velazquez y González (1) en un estudio realizado en niños mexicanos de nuestro hospital en donde se muestra mejoría de más del 60% de los pacientes y con efectos secundarios mínimos con la misma dosis utilizada que utilizamos. En nuestro estudio se presentaron eventos adversos relacionados al betabloqueador en un 9.5% de los pacientes, similar a lo que reportan otros estudios sobre la seguridad de propranolol en pacientes pediátricos. Debido a los posibles efectos secundarios del propranolol que incluyen bradicardia, hipotensión, broncospasmo e hipoglucemia (ya que los betabloqueadores disminuyen la lipólisis, glicogenólisis y gluconeogénesis), se recomienda preguntar sobre historia familiar de atopia, sibilancias repetidas o cardiopatías. De acuerdo con las recomendaciones para su uso, en estudios ulteriores donde se pretenda utilizar este medicamento se debe realizar ecografía cardiaca, examen cardiológico que incluyan (presión y frecuencia cardiaca) y un control del nivel de glucosa en sangre durante las primeras 48 h del tratamiento. Se sugiere iniciar el tratamiento a 0.16 mg/kg cada 8 h y aumentar a un máximo de 0.67 mg/kg cada 8 h (2 mg/kg/día), tal como lo realizó Velazquez y González (1). En nuestro estudio no se indentificaron modificaciones en las dosis o suspensión, esto debido a que no se tuvo un control sobre la adherencia a tratamiento y se recabó la información del expediente clínico, lo cual en estudios derivados del presente deberán tomarse en cuenta (1, 15, 24). Sin embargo, podemos afirmar que el uso de propranolol fue seguro, ya que no hubo eventos adversos graves. Asimismo se debe considerar que este medicamento es más

barato que otros medicamentos conocidos como los esteroides, interferón, vincristina.

En el estudio, el área de la lesión en la medición en la primera consulta no muestra diferencias en ambas cohortes, las medias de tamaño entre ambos grupos son similares, pero solamente hubo cambios posteriores en el grupo que se usó el betabloqueador. Lo anterior es similar a lo reportado por Leonardi-Bee (30) en una revisión sistemática y por Chai Q y colaboradores (31) en un avance preliminar en uno de los brazos de su estudio conformado por 27 pacientes con un porcentaje de reducción de 75% en el 25% (n = 7) de la población, en nuestro estudio dicho porcentaje fue parecido con 70% de reducción en solo 19% (n:4) de la población, y un 47% (n:10) de la población medicada presentó una reducción del 50% respecto al tamaño inicial; con una mediana de 5 meses de administración similar a lo reportado en nuestro estudio, tiempo en el cual se alcanzó por lo menos una reducción del 50%, se encontró diferencia en el comportamiento del tamaño de las lesiones de acuerdo a si fueron o no tratadas con propranolol, mostrando una disminución evidente de la superficie previo a la cirugía respecto a su primera consulta, en aquellos pacientes que recibieron la terapia prequirúrgica con betabloqueador (Fig 1 y 2).

Existe un protocolo lógico en el manejo de los hemangiomas dependiendo de la fase en la que se encuentren. En general, el tratamiento se considera debe ser agresivo durante el primer año de vida (en la fase proliferativa) y de nuevo a los 3 años de edad, si es necesario, con el objetivo de detener su crecimiento y acelerar la involución. Coincidimos con lo reportado por Waner (13) acerca de dejar atrás una actitud conservadora y realizar cirugía temprana. Se ha comentado que las condiciones de la lesión y que pueden modificar la complejidad de la resección y la

posibilidad de hemorragias transquirúrgicas, están relacionadas a la característica de ciertos hemangiomas y de acuerdo a su fase de evolución (13), lo cual usando propranolol parece poder modificarse de manera favorable las condiciones técnicas para la cirugía, no importando la fase evolutiva de las malformaciones, ya que el tejido circundante de la parece ser menos vascularizado y se adquiere un plano de disección mejor definido logrando una resección completa como ocurrió en el 100% (n:21) de los pacientes del grupo tratado con propranolol respecto al grupo control en donde ocurrieron resecciones parciales, llama la atención que estos pacientes presentaban la característica de tener infiltración tisular, lo que no ocurrió en el grupo tratado con propranolol prequirúrgico en donde los reportes histopatológicos comentaban bordes libre de lesión y se atribuye a que el medicamento redujo el tamaño del tumor y por lo tanto sin posibilidad de infiltrar.

Con respecto a las recidivas, en este estudio se presentaron hasta en un 8% de los casos de los pacientes manejados con cirugía sin medicación con propranolol ($p = 0.047$) y el tiempo en que recidivaron es similar a lo reportado en la literatura y en el grupo con propranolol a 6 meses de operado el último paciente no ha presentado manifestaciones de recurrencia de la enfermedad (4, 7, 21). (Cuadro 2). Después de hacer una revisión, no se encontró en la literatura reportes acerca de relacionar recidiva o crecimiento posterior de la lesión al suspender el tratamiento con propranolol. Es probable que esta falta de información se debe a que los estudios donde utiliza el propranolol tiene como objeto acelerar la etapa de involución natural de angiodisplasias del tipo hemangiomas capilares, lo cual es esperado por la historia natural de estas lesiones, las cuales desaparecen completamente independientemente si reciben o no medicamentos. En este estudio dos pacientes tratados a finales de 2009 fueron manejados con propranolol y se observó una

reducción de casi 50% respecto a la primera consulta, por lo que se decidió continuar tratamiento. Como hubo mejoría en la limitación funcional (que era principal motivo de consulta) se decidió suspender propranolol, pero ambos pacientes presentaron recurrencia de la lesión, similar al área inicial y presentando nuevamente limitación funcional. Se indicó tratamiento nuevamente y fueron sometidos a cirugía, teniendo resultados excelentes.

Finalmente, un punto a destacar es que no parece ser que el efecto del uso de propranolol esté influenciado por el componente histopatológico de las malformaciones vasculares (Fig. 3.).

CONCLUSIONES

1. El propranolol como terapia prequirúrgica en pacientes pediátricos con malformaciones vasculares parece ser útil ya que mejora las condiciones transquirúrgicas, disminuye el sangrado, asegurando la resección total y disminuyendo el riesgo de recidiva.
2. El uso del propranolol en general es seguro ya que se presentan pocos efectos adversos.
3. No hay diferencia en los efectos del propranolol en relación a la histología de la lesión.
4. Con los resultados del presente estudio, se propone realizar un ensayo clínico que incluya 2 grupos de pacientes con malformaciones vasculares meritorias de tratamiento quirúrgico y que uno reciba terapia prequirúrgica con propranolol y un grupo control que sea tratado solo con cirugía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Velazquez E, Gonzalez HJ, De la Rosa A. Experiencia con el uso de propranolol en el tratamiento de un grupo de casos consecutivos de niños con hemangiomas. 2010. Tesis para obtener el grado de Especialista en Dermatología.
2. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Newell B, Frieden IJ. Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Clinical Characteristics Predicting Complications and Treatment. *Pediatrics* 2006; 118:882-887.
3. Boye E, Olsen B. Identification of Signaling Systems in Proliferating and Involuting Phase Infantile Hemangiomas by Genome-Wide Transcriptional Profiling *AJP*, 2009; 174 (5).
4. North PE, Waner M, Buckmiller L, James CA, Mihm MC: Vascular tumors of infancy and childhood: beyond capillary hemangioma. *Cardiovasc Pathol* 2006, 15:302–317.
5. Sommers S, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* . 2002 May;38(5):298-304.
6. Bhandarkar S. ET AL Fulvene-5 potently inhibits NADPH oxidase 4 and blocks the growth of endothelial tumors in mice. *JCI* 2009; 119 (8):2359-2365.
7. Jinni M, Medici D, Park L et al: Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma *Nat Med*. 2008; 14(11): 1236–1246.
8. Cuccaro P, Rapacciuolo A, Vitiello R, Di Pietro E, Montaldo P, Esposito F, Maresca G, Correr A. Propranolol for severe hemangioma of infancy *J Cardiovasc* 2011; 12 (1): 5.
9. Iwamoto T, Jakobiec FA Ultrastructural comparison of capillary and cavernous hemangiomas of the orbit. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(6):1144-53.
10. Bonanno C, Paccarano M, Fontanellile A. Propranolol for severe hemangioma of infancy *J Cardiovasc Med* 2011; 12 (2) 236 -245.
11. Vázquez JA. Clasificación Clínica e Histopatológica. Manual de Procedimientos Médico Quirúrgicos del Hospital de Pediatría del CMN SXXI. 2007.
12. Chistison ER, Fishman SJ. Vascular anomalies. *Surg Clin N Am* 2006; 86:

- 393-425.
13. Waner M, Murillo J, Auba C, Hontanilla B. Surgical treatment of haemangiomas. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27:93-101.
 14. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-2651
 15. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risk and recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2009; 26(5):610-4.
 16. Boyd V, et al., Surgery: The Treatment of Choice for Hemangiomas *Semin Plast Surg*. 2006 August; 20(3): 163–168.
 17. Bischoff J: Progenitor cells in infantile hemangioma. *J Craniofac Surg*. 2009; 20: 695–697.
 18. Bang G, Setabutr P. Periocular capillary hemangiomas: indications and options for treatment. *Am J Ophthalmol*. 2010; 17: 121–128.
 19. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010;163:269-74.
 20. Truong MT, Chang KW, Berk DR, Heerema F. Propranolol for the treatment of a life-threatening subglottic and mediastinal infantile hemangioma *J Pediatr* 2010;156:335-338.
 21. Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. *angiogenesis*. 2009;12: 197–207
 22. Sans V, De la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazerreuw F. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009;129:e423
 23. Michel JL, Patural H. Response to oral propranolol therapy for ulcerated hemangiomas in infancy. *Arch Pediatr*. 2009; 16: 1565-1568.
 24. Bayliss SJ, Berk DR, Van Hare GF. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 319-320.
 25. Léauté-Labrèze C, Taieb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135:860-862
 26. Bonifaz E, Acquafredda A, Milano A, Montagna O, Laforgia N. Severe hypoglycemia during successful treatment of diffuse hemangiomatosis with propranolol. *Pediatr Dermatol* 2010;27: 196-200.

27. Álvarez J, Rodríguez L, Rodríguez B, Quiñones M, Martínez MA, Fernández A, Gutiérrez O. Una clasificación hemodinámica de las angiodisplasias. *An Cir Card Vasc*. 2000;6: 25-30.
28. Burrows PE, et al. Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks. *Dermatol Clin* 1998;16: 455-88.
29. Papendieck CM. Angiodisplasia, malformaciones vasculares, ¿son malformaciones congénitas?. *Fórum de Flebología y linfología*. 1997;2(1):31-38.
30. Leonardi-Bee J, Batta K, Bath-Hextall F. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *Cochrane data base of systematic review*. 2011,5:250-56.
31. Chai Q, et al. Preliminary Experiences in Treating Infantile Hemangioma With Propranolol. *Ann Plast Surg*. 2011,27:237-41.
32. Belov St., Loose D A, Weber J.: *Vascular Malformations*. *Periodica Angiologica*. 16, 1989. Einhorn Presse Verlag. P. 30.
33. Papendieck C M. Angiodisplasias. Terminología. Semántica. Síndromes. *Patología Vascular*. 1998, vol. IV nº 1:47-57.
34. Papendieck C M. Angiodysplasias in Pediatrics. *Edit. Médica Panamericana* 1988; 117-49.
35. Mulliken J B, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast. Reconstr. Surg*. 1982. 69:412-20.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:

AFILIACION:

EDAD:

SEXO:

DIAGNOSTICO:

MEDICACION CON PROPRANOLOL: SI
NO

DOSIS INICIAL:

TIEMPO DE PROPRANOLOL:

COMPLICACIONES RELACIONADAS A
MEDICACION:

SI NO

CUALES:

CONDUCTA: REDUCCION DE DOSIS -----
SUSPENSION DE MEDICACION -----

TAMAÑO INICIAL DE LA LESION:

TAMAÑO FINAL DE LESION AL MOMENTO DE
DEDICIDIR CIRUGIA:

PORCENTAJE DE REDUCCION AL MOMENTO DE
PROGRAMACION QUIRURGICA:

COMPLICACIONES TRANSOPERATORIAS:

Sangrados: ml Lesión de tejidos: SI NO

Otras complicaciones postquirurgicas:

TIPO DE RESECCION:

PARCIAL

COMPLETA

RECIDIVA:

Si (tiempo: meses) No

REPORTE DE PATOLOGIA: