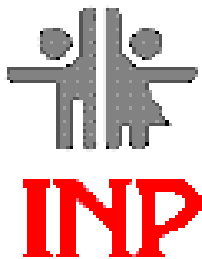




**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON PROPRANOLOL EN NIÑOS CON
HEMANGIOMA INFANTIL EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.
REPORTE DE CASOS

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A
DRA. CLAUDIA GARCÍA VALENCIA**



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

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

MÉXICO, D. F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

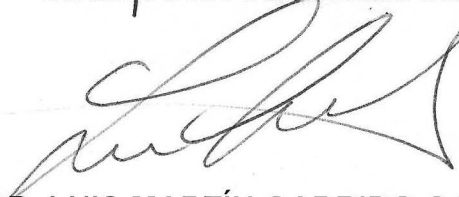
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

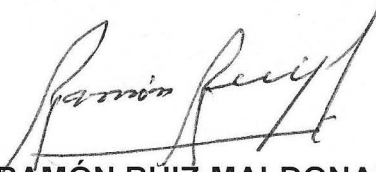
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON PROPRANOLOL EN NIÑOS CON
HEMANGIOMA INFANTIL EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGIA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.
REPORTE DE CASOS.



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



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



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



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



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

RESUMEN	1
MARCO TEORICO	2
Antecedentes	2
Justificación	4
Planteamiento del problema	4
<i>Objetivos</i>	5
<i>Hipótesis</i>	5
MATERIAL Y METODOS	6
Diseño del estudio	6
Sitio	6
Pacientes	6
<i>Tamaño de la muestra</i>	6
<i>Criterios de inclusión</i>	6
<i>Criterios de exclusión</i>	7
<i>Criterios de eliminación</i>	7
Material	7
Métodos	7
Evaluación de <i>variables</i>	8
Análisis estadístico	8
Consideraciones éticas	8
RESULTADOS	9
DISCUSION	16
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS	27
ANEXOS	32

RESUMEN

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON PROPRANOLOL EN NIÑOS CON HEMANGIOMA INFANTIL EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA. REPORTE DE CASOS

García-Valencia C,* Orozco-Covarrubias ML,** Garrido-García LM,*** Ruiz-Maldonado R ****

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

Introducción: El Hemangioma Infantil (HI) es el tumor vascular más frecuente en la edad pediátrica, afecta del 3 al 10% de los lactantes menores. Predomina en niñas, prematuros, peso bajo al nacimiento, productos de embarazos múltiples, presencia de alteraciones placentarias e historia de pre-eclampsia. Las características clínicas de los HI dependen de la fase en que se encuentren, del nivel de profundidad y del área anatómica afectada. La mayoría involuciona espontáneamente sin riesgo de complicaciones, sin embargo dependiendo de su localización éstas pueden ser graves y se requiere tratamiento agresivo.

Objetivo: Describir los resultados obtenidos en niños con hemangioma infantil posterior a la administración de propranolol sistémico.

Diseño: Estudio retrospectivo y descriptivo.

Lugar: Servicio de Dermatología. Instituto Nacional de Pediatría.

Pacientes: 26 pacientes con hemangioma infantil tratados con propranolol sistémico.

Método: Se consignaron las variables a estudiar de los pacientes con HI en fase de proliferación tratados con propranolol de Enero del 2008 a Diciembre del 2011 en las hojas de recolección de datos.

Resultados: De los 26 pacientes incluidos, 20 (77%) fueron del género femenino, de mes y medio a 11 meses de edad. El Hemangioma Infantil (HI) fue notado al nacimiento en 10 casos. Se localizaron en cabeza 17 (66%) y 16 (62%) fueron mixtos. Encontramos 22 HI cutáneos, 3 extracutáneos y 1 cutáneo y extracutáneo. Las complicaciones fueron obstrucción de vías aéreas superiores, ptosis palpebral y síndrome PHACES. En todos nuestros pacientes los signos vitales basales, los electrocardiogramas y la evaluación cardiológica fueron normales. El 50% tenía tratamiento previo y el 58% recibieron tratamiento concomitante. El propranolol en promedio se inició a los 5 meses de edad, la dosis de mantenimiento fue de 1.8 mg/kg/día por 11 meses y se terminó a los 16 meses de edad, con un seguimiento de 14.8 meses. La resolución del HI fue parcial en 38%, casi completa en 58% y completa en 4% de los niños. Los efectos secundarios fueron hipoglucemia, broncoespasmo y fascies cushinoide.

Conclusiones: El hemangioma infantil es el tumor vascular más frecuente en la edad pediátrica, generalmente asintomático de predominio en niñas. Afecta cabeza con mayor frecuencia y las complicaciones dependen del sitio exacto de localización y de la asociación con otras alteraciones. Nuestro estudio revela que el propranolol es efectivo en el tratamiento de los HI independientemente de la edad de inicio, la duración del tratamiento y las características del HI a las dosis usadas. Los efectos adversos serios son raros. Los corticoesteroides y el propranolol pueden actuar sinérgicamente con mayor eficacia y menos efectos adversos usando dosis menores de ambos medicamentos y reduciendo las recurrencias.

Palabras clave: Hemangioma infantil, tratamiento con propranolol.

MARCO TEORICO

Antecedentes

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

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

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

Las secuelas cutáneas incluyen: telangiectasias, cicatrices atróficas, piel redundante, destrucción de tejidos subyacentes (cartílago) y cicatrices deformantes si se presenta ulceración. La complicación más frecuente es la ulceración del HI (en el 15% de los casos)⁵ con o sin infección bacteriana agregada.⁶ Otras complicaciones son dolor y hemorragias. Sin embargo el riesgo de complicaciones graves es cuando comprometen las vías respiratorias, los ojos, los asociados al Síndrome de PHACES y otras vísceras como el hígado llegando a poner en riesgo la vida del paciente⁷⁻⁹.

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

Justificación

Hasta el momento, no existe un medicamento específico para el tratamiento de HI. Las publicaciones a partir del 2008 del uso de propranolol en niños con HI lo han propuesto como un tratamiento efectivo y su uso se ha extendido a gran escala. El perfil de seguridad de este beta bloqueador en la práctica clínica en población pediátrica ha sido documentado ampliamente en diversas patologías (hipertensión arterial, arritmias, tirotoxicosis, cardiomiopatía hipertrófica, migraña, etc.) siendo un factor determinante para su pronto uso alrededor del mundo en niños con HI.

El Servicio de Dermatología del INP no ha escapado a esta tendencia y ha usado dicha terapéutica desde el 2008, sin embargo, no hemos evaluado de manera integral nuestra experiencia. El conocer nuestros resultados será útil para protocolizar el manejo de dicho medicamento en nuestro servicio y exponer al exterior de manera ordenada nuestros hallazgos.

Planteamiento del problema

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

Objetivos

Objetivo general

- Describir los resultados obtenidos en niños con HI posterior a la administración de propranolol sistémico.

Objetivos específicos

- Determinar el número de casos de HI tratados con propranolol en el INP.
- Describir las características demográficas.
- Identificar la dosis y tiempo de administración del propranolol utilizadas para el tratamiento de los HI.
- Evaluar la eficacia del tratamiento en base a la resolución completa o casi completa del HI.
- Determinar los efectos secundarios relacionados con el medicamento.

Hipótesis

No aplica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

Sitio

Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

Pacientes

Pacientes con HI en fase de proliferación tratados con propranolol en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2008 a Diciembre del 2011.

Tamaño de la muestra

Se incluirán de manera consecutiva no probabilística todos los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios de selección en el período comprendido del estudio.

Criterios de inclusión:

- Niños con diagnóstico de hemangioma infantil
- Ambos géneros
- Tratados con propranolol en fase proliferativa

Criterios de exclusión:

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

Criterios de eliminación:

- Pacientes que hayan dejado de acudir a sus citas programadas

Material

Recursos humanos: Un médico adscrito al departamento de Dermatología Pediátrica del INP y un médico residente en dermatología pediátrica.

Recursos materiales: Una computadora personal, hojas blancas tamaño carta, bolígrafos, lápices y borrador.

Métodos

Se buscaron todos los expedientes de los niños con diagnóstico clínico de HI en fase de proliferación atendidos en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2008 a Diciembre del 2011 encontrados en:

- Archivo del Instituto (incluyendo el electrónico)
- Libreta de consulta diaria del servicio de dermatología
- Libreta de biopsias del servicio de dermatología

Registrando la información correspondiente en las hojas de recolección de datos diseñadas previamente (Anexo 1).

Evaluación de variables

Anexo 2

Análisis estadístico

En virtud de que se trata de un estudio descriptivo se realizó únicamente estadística univariada con medidas de resumen y de tendencia central. En el caso de variables cuantitativas que no cumplieron con distribución normal se utilizó mediana y máximos y mínimos. Para las variables cualitativas se utilizaron tasas y proporciones.

Consideraciones éticas

Debido a que este es un estudio retrospectivo y descriptivo, solamente se revisaron expedientes sin exponer a los pacientes a intervención alguna por parte del investigador. Sin embargo los investigadores nos comprometemos a mantener y salvaguardar el anonimato y la confidencialidad de cada uno de los pacientes cuyo expediente haya sido revisado.

RESULTADOS

De enero del 2008 a diciembre del 2011 se incluyeron 26 pacientes con HI para tratamiento con propranolol en el servicio de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, 20 (77%) del género femenino y 6 (23%) del género masculino, de 1 mes y medio a 11 meses de edad (promedio 5 meses). El HI fue notado al nacimiento en 10 casos (38%) y antes de los 2 meses de edad en los 16 (62%) restantes.

Se localizaron 17 (66%) en cabeza, 3 en vías aéreas superiores (11% [subglóticos]), 3 en tronco (11%), 1 en extremidad superior izquierda (4%), 1 en cabeza, tronco y extremidades (4%) y 1 en cabeza y vías aéreas superiores (4% [subglótico]). (Anexo 3, Tabla 1)

Encontramos 16 (62%) con componente mixto, 8 (30%) con componente profundo (3 subglóticos), 1 (4%) con componente superficial y 1 (4%) con componente mixto (en piel) y profundo (subglótico).

El color fue rojo brillante en 12 (46%), rojo oscuro en 10 (38%), con palidez cutánea en 2 (8%), con telangiectasias superficiales en 1 (4%) y no valorable en 1 (4%). La consistencia fue firme en 20 y depresible en 4.

Los HI subglóticos (4) causaban oclusión de la vía aérea del 33 al 80%. El tamaño

de los HI cutáneos se documentó en 10 de los 14 HI localizados, con una media en diámetro de 4.35 cm (1-10.5 cm). La distorsión del área afectada se presentó en 25 (96%) y ulceración en 5 (19%) de los casos.

Los 4 pacientes con HI subglótico presentaron estridor laríngeo con compromiso de la función respiratoria de leve a severa y solamente 2 con HI cutáneo presentaron dolor. Un paciente presentó PHACES (retraso en neurodesarrollo, asimetría cerebelosa, glaucoma congénito y megalocornea). Presentaron alteraciones oftalmológicas 7 (27%) pacientes, 6 presentaron ptosis palpebral, 1/6 presentó además HI en la conjuntiva subyacente al HI cutáneo y 1/6 presentó además glaucoma congénito y megalocornea. El paciente restante presentó solamente HI en la conjuntiva subyacente al HI cutáneo.

El propranolol fue el tratamiento de inicio en 13 (50%) casos, los 13 (50%) pacientes restantes fueron tratados previamente con corticoesteroides (11/13) y con timolol tópico al 0.1% (2/13), el cual fue suspendido al iniciar el propranolol oral. De los 11 pacientes tratados previamente con corticoesteroides, 2 habían iniciado con dexametasona 6 y 10 días antes del propranolol y fue suspendida 1 y 6 días después; 2 estaban recibiendo metilprednisolona 2 y 6 días antes del propranolol y se suspendió 1 y 15 días después respectivamente. Los 7 pacientes restantes tenían entre 3 y 134 días con prednisolona (promedio 58 días).

La exploración física general de nuestros pacientes no reveló alteraciones

adicionales a las descritas previamente en relación al HI. El peso para la edad al inicio del propranolol se encontró entre los percentiles 3 y 97 en 21/25 niños (media percentil 25), los 4 niños restantes tenían peso bajo para su edad (percentil <3). La talla en relación a la edad documentada en 20 niños se encontró entre los percentiles 10 y 97 en 18 casos (media percentil 25) encontrando 2/20 niños con talla por debajo del percentil 3.

Al cierre del estudio se encontró un paciente con estrabismo del ojo izquierdo (ipsilateral al HI que afectaba hemicara izquierda [S1 y S2]) y el paciente con síndrome PHACES con desviación de tabique nasal además de retraso en desarrollo y crecimiento leve. El resto de la exploración física general en estos 2 pacientes y en los otros 24 se encontró dentro de parámetros normales. El peso para la edad al final del tratamiento se encontró entre los percentiles 3 y 75 en 14/19 niños (media percentil 25), los 5 niños restantes tenían peso bajo para su edad (percentil <3) y la talla entre los percentiles 3 y 75 en 9/11 niños (media percentil 25), encontrando 2/11 niños con talla por debajo del percentil 3.

Los signos vitales basales como frecuencia cardiaca documentada en 20/26 (77%) niños, se encontró normal en 17/20 y disminuida en los 3 restantes. La frecuencia respiratoria documentada en 19/26 (73%) niños se encontró normal en 14/19, en 3 disminuida y en 2 aumentada. La presión arterial se documentó en 8/26 (31%) niños encontrándose entre los percentiles 50 y 75 tanto diastólica como sistólica en todos los casos. Durante el tratamiento se documentó la frecuencia cardiaca en

11 ocasiones en diferentes pacientes, encontrándose normal en 10 y disminuida en 1; la frecuencia respiratoria en 8, encontrándose normal en 7 e incrementada en 1 y la presión arterial en 9, encontrándose 8 entre los percentiles 50 y 75 tanto diastólica como sistólica y arriba del percentil 90 la sistólica en 1 caso.

Previo al inicio del propranolol los 26 niños fueron evaluados por el cardiólogo pediatra y se les practicó electrocardiograma; a uno de los niños se le practicó además un ecocardiograma encontrándose sin alteraciones en todos los casos y no se requirieron en ningún otro momento durante el estudio. La glucosa sanguínea periférica se determinó en 5/26 pacientes (19%) mediante glucometría antes del inicio del propranolol, en 3/5 se encontró dentro de lo normal para la edad y en 2/5 aumentada. Durante el estudio se determinó en 8 pacientes en diferentes visitas de control encontrándose dentro de lo normal en 6 y aumentada en 2.

El tratamiento con propranolol se inició en promedio a los 5 meses de edad (1.5-10.8 meses). La dosis promedio de inicio fue de 1.1 mg/kg/día dividida en 2 dosis (0.5 a 1.6 mg/kg/día). La dosis promedio de mantenimiento fue de 1.8 mg/kg/día dividida en 2 dosis (0.5 a 2.8 mg/kg/día). Los aumentos en las dosis y/o ajustes de acuerdo al peso se hicieron en promedio cada 7 semanas (1 día a 26 semanas). El propranolol se inició en 6 pacientes hospitalizados y en 20 en forma ambulatoria. La duración del tratamiento con propranolol fue en promedio de 11 meses con un rango de 7 semanas a 28 meses; la edad promedio final fue de 16

meses (4 a 36 meses).

La indicación para el uso de propranolol en general fue la posibilidad de tener una respuesta mejor (en los niños que ya estaban con tratamiento) y más rápida en los niños sin tratamiento previo.

Durante el tratamiento con propranolol 15/26 (58%) pacientes recibieron tratamiento adicional con corticoesteroides: 1 paciente dexametasona por 6 días y 14 pacientes prednisolona entre 2 y 44 semanas (promedio 10 meses). El paciente con dexametasona y 10 niños más (11 en total) habían iniciado el corticoesteroide antes del propranolol, a 3 se les inició simultáneamente y a 1 cuando ya tenía tratamiento con propranolol (28 semanas) por presentar ulceración del HI.

La respuesta al tratamiento en términos de cambios en el color del HI fue del 100% (26/26); cambios en la consistencia del 85% (22/26); cambios en el tamaño, de una media inicial de 4.35 cm (1-10.5) a una media final de 3.16 cm (0.8-6); cambios en la distorsión del área (recuperación anatómica del área afectada) 76% (19/25); cierre de las úlceras 100% (5/5).

El estridor laríngeo se resolvió 100% en los 4 pacientes con HI subglótico, así como el dolor en relación a la presencia de úlceras en los 2 pacientes que lo presentaron.

La ptosis palpebral así como el HI conjuntival en los pacientes que presentaron estas alteraciones oftalmológicas se resolvieron en todos los casos en forma casi total y total (90-100%). La niña con glaucoma en su última evaluación por oftalmología se encontró la presión ocular bilateral normal.

De acuerdo al porcentaje de involución del HI presentaron resolución parcial (50-70% de involución) 10/26 (38%) pacientes; resolución casi completa (71-90% de involución) 15/26 (58%) y resolución completa (91-100% de involución) 1/26 (4%).

Al cierre de nuestro estudio 10 pacientes habían terminado el tratamiento con propranolol, en 1 se suspendió definitivamente por efectos secundarios como se detalla después y 15 continúan en tratamiento. De estos 15 niños, 2 no han regresado a su cita de seguimiento y 1 interrumpió el propranolol, se le reinició y no ha regresado a su cita de control.

El seguimiento total de nuestros pacientes ha sido de 2.2 a 34.8 meses (mediana 14.8 meses), durante el tratamiento de 7 semanas a 28 meses (mediana 10 meses) con 2 a 17 visitas (mediana 8 visitas). De los 10 pacientes que terminaron su tratamiento 9 se han seguido vigilando entre 2.2 y 31.5 meses (mediana 14.4 meses) sin recidiva de los HI.

Durante el tratamiento 2 pacientes suspendieron temporalmente el propranolol, uno por efectos secundarios como se detalla posteriormente y uno por cursar con

un cuadro infeccioso de vías aéreas en quien la madre lo suspendió una semana.

Uno de nuestros pacientes se encuentra en un segundo ciclo de tratamiento con propranolol el cual se inició casi 2 años después de terminar el primero buscando una involución adicional de su HI.

Los efectos secundarios en nuestros pacientes fueron hipoglicemia (2 episodios en 1 solo paciente, ambos referidos por la madre como eventos de sudoración y palidez que cedieron al administrarle alimentos azucarados, no se corroboró la glicemia en el momento. La glicemia basal y en la visita de control número 1 fue normal. En su visita de control número 3 se indicó suspender el propranolol y reanudarlo en 2 semanas a 1.1 mg/kg/día, completando 8.3 meses de tratamiento con dosis de 1.6 mg/kg/día, sin ninguna alteración posterior) y broncoespasmo (en otra paciente a los dos meses de tratamiento con 1.5 mg/kg/día de propranolol; la niña fue atendida en urgencias de nuestro instituto y se consideró que el broncoespasmo fue secundario a enfermedad por reflujo gastroesofágico, sin embargo se decidió suspender el propranolol). En los pacientes tratados con corticoesteroides encontramos 2 con facies cushinoide, una a las 2 semanas de manejo con metilprednisolona y otra a las 26 semanas de manejo con prednisolona; e hiperglicemia en 2 pacientes en 2 visitas de control diferentes.

DISCUSION

Generalidades

El hemangioma infantil es el tumor más frecuente en lactantes, sin embargo existen solamente 3 estudios publicados en población sana que se ocupan de su incidencia y factores de riesgo¹⁶, el resto de las publicaciones al igual que nuestro estudio se enfoca a diferentes aspectos de los HI en los niños. Las niñas fueron 3.33 veces más afectadas que los niños dentro del rango referido (2.5-5) en diferentes estudios¹⁷.

Los HI pueden desarrollarse en los primeros 6 meses de la vida ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾, aunque la tercera parte están presentes al nacimiento y el 70% a las 6 semanas, el 100% de nuestros casos estuvieron presentes antes de las 8 semanas de vida.

Como se ha referido en la literatura la localización más frecuente de los HI fue en cabeza y de esta la cara, seguida por el tronco y en igual número por HI en vías aéreas superiores sin HI cutáneo (Ver Tabla 1), estos últimos fueron vistos por nuestro servicio por solicitud del servicio de neumología de nuestro instituto para manejo conjunto ya que el motivo de consulta fue estridor laríngeo con compromiso de la función respiratoria que llegó a poner en peligro la vida de los niños.

Alrededor del 70% de los HI se originan en un punto determinado ¹⁸ clasificándose

como localizados, en nuestros casos este porcentaje fue menor (58%, 15/26) probablemente por ser un instituto de alta especialidad lo cual también se refleja en el mayor porcentaje de HI segmentarios en nuestros niños (31% vs 18%) que en la literatura.

La importancia de la clasificación de los HI en localizados y segmentarios (ver Tabla 1) es la posible asociación con alteraciones en estructuras subyacentes de los segundos que es 11 veces mayor que en los primeros que es menos de 2 veces, relacionándose en proporción directa con el tamaño del HI en ambos casos⁴. En nuestro estudio encontramos alteraciones asociadas en 4/14 HI localizados (29%) en relación al sitio que afectaban, 3 presentaron ptosis palpebral y 1 presentó HI en mucosa oral subyacente. De los 7 niños con HI segmentario (S), 3 (43%) presentaron alteraciones asociadas; 1/3 (S1), HI conjuntival subyacente, 1/3 (S1+S2), ptosis palpebral del 50% y 1/3 (S1+S2+S3), síndrome PHACES (asociación de malformaciones en fosa posterior, HI, anomalías vasculares cerebrales, defectos cardíacos y alteraciones oftalmológicas) que constituye la asociación a HI mejor documentada¹⁶. En nuestro caso se documentó la asociación de alteraciones neurológicas y oftalmológicas con el HI extenso, afirmando lo descrito en la literatura ya que del 67 al 80% de los casos presentan solamente una de las asociaciones¹⁹.

Haggstrom et al⁴ han propuesto que por cada 10 cm² de HI el riesgo de complicaciones aumenta el 5%, esto lo apoya nuestro caso de mayor extensión

del HI (cabeza [hemicara y piel cabelluda] y cuello derecho + tórax anterior) que se asoció a HI subglótico con una oclusión de la vía aérea del 80% y que puso en riesgo la vida del niño.

Solamente 1 (4%) de nuestros casos presentó HI múltiples, aunque esto se ha descrito hasta en el 15% de los casos¹⁷. Nuestro paciente presentó 8 HI diseminados en tronco y extremidades y no se corroboró la presencia de hemangiomas viscerales sin embargo se asoció a un HI periocular con hemangioma conjuntival subyacente y ptosis palpebral severa.

La apariencia de los HI se relaciona con su profundidad en relación a las capas de la piel, particularmente de la dermis^{1,20}; las lesiones lobuladas, rojo brillante, con piel adelgazada corresponden a lesiones superficiales (1/26), las lesiones que no afectan la piel o le dan una coloración azulada o pálida corresponden a lesiones profundas y pueden acompañarse de telangiectasias, vasos tortuosos o algunas pápulas de aspecto vascular (8/26, 3 de los cuales sin HI cutáneo). Sin embargo lo más frecuente es que los HI sean mixtos (superficial + profundo) como lo refleja nuestro estudio (17/26). La consistencia de los HI a la palpación se relaciona tanto con la profundidad como con la fase en la que se encuentra, su firmeza podría reflejar el grado de proliferación de las lesiones.

Dado que los HI crecen más en volumen que radialmente³, generalmente distorsionan el área afectada, esto ocurrió en 25/26 de nuestros pacientes (96%).

La ulceración de los HI es la complicación más frecuente, se presenta en 15 al 23% de los casos; en nuestro estudio se presentó en 5 casos (19%) refiriendo dolor en 2 de estos pacientes.

Resultados del tratamiento con propranolol

Desde la publicación en junio del 2008 de Leauté-Labrèze et al ⁽¹⁵⁾ de la eficacia del propranolol en el tratamiento de los HI se han publicado alrededor de 250 artículos (la mayoría reportes y series de casos) confirmando en gran medida los resultados positivos, sin que hasta el momento se tenga evidencia sustentada por un estudio aleatorizado.

El mecanismo de acción del propranolol en los HI no ha sido establecido y tampoco la patogénesis de los HI. Storch y Hoeger ⁽²¹⁾ proponen que los HI son el resultado de una disregulación de la angiogénesis secundaria a la pérdida del balance entre el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento básico de fibroblastos (*bFGF*) y factores antiangiogénicos como el inhibidor tisular de metaloproteinasas. La sobreexpresión del VEGF es secundaria a la secreción del factor inducido por hipoxia 1 alfa (HIF-1alfa) el cual se secreta en respuesta a hipoxemia y también por estimulación adrenérgica.

Las células endoteliales tienen receptores beta-adrenérgicos y el propranolol es un antagonista beta-adrenérgico no selectivo por lo que se ha propuesto que los

mecanismos por los cuales actúa en los HI incluyen vasoconstricción, inhibición de la angiogénesis, inhibición del sistema renina-angiotensina y la inducción de apoptosis ⁽²¹⁻²²⁾. La respuesta en las primeras horas o días del tratamiento probablemente sea secundaria a la inhibición del efecto vasodilatador de la adrenalina. El efecto del propranolol en la fase de proliferación del HI probablemente se relaciona con la reducción en la expresión del VEGF, la inhibición del estímulo adrenérgico y la reducción del HIF-1alfa ⁽²¹⁻²³⁾.

Por otro lado el propranolol reduce la expresión de la metaloproteinasa la cual inhibe la tubulogénesis de las células endoteliales induciendo apoptosis ⁽²⁴⁻²⁶⁾. La apoptosis de las células endoteliales en el HI se ha propuesto como el mecanismo mediante el cual se da la involución natural de los HI ⁽²⁷⁾.

Independientemente del mecanismo de acción del propranolol y la patogénesis del HI, nuestro estudio confirma que el propranolol es efectivo en el tratamiento de los HI sin importar la edad a la que se inicie, la duración del tratamiento, la localización, el tamaño y el tipo del HI, a las dosis que ha sido usado hasta el momento. La involución de los HI antes del año de edad tratados con propranolol apoya indudablemente que está en relación al propranolol y no a la involución espontánea que presentan los HI sin tratamiento en etapas posteriores ⁽²⁸⁾.

El síndrome PHACES no es una contraindicación absoluta para el uso de betabloqueadores. Nuestra cohorte incluyó un paciente con síndrome PHACES con resolución casi completa del HI sin efectos adversos. Es importante

puntualizar que recibió corticoesteroide 9 semanas antes del propranolol y durante el propranolol. Actualmente se encuentra en un segundo ciclo de tratamiento con propranolol como tratamiento único buscando mayor involución del HI sin eventos adversos; lo anterior en base a la posibilidad de respuesta al propranolol de los HI después de la fase proliferativa ⁽²⁹⁾.

Sin embargo, deben seguirse tomando en cuenta los riesgos del propranolol particularmente en niños con presencia de arteriopatías. Medidas como estudios de imagen, evaluación previa por neurología y cardiología, el uso de dosis bajas de propranolol, aumentos pequeños de la dosis, dividido en 3 tomas (para minimizar el riesgo de cambios abruptos de la presión arterial) y el seguimiento estricto de estos pacientes son indispensables ⁽³⁰⁾.

Efectos secundarios

Encontramos que los efectos adversos al propranolol mejor conocidos y preocupantes como bradicardia, hipotensión, hiperreactividad bronquial e hipoglicemia son raros. Marquelin AL et al ⁽²⁸⁾ señalan que es debido a las dosis que se usan en el tratamiento de los HI; estos autores encontraron como efecto adverso más frecuente alteraciones en el sueño y otras como acrocianosis, síntomas respiratorios (como jadeo y tos) y síntomas gastrointestinales (como reflujo, vómito y diarrea). Lo publicado hasta el momento nos obliga a continuar con la monitorización de los efectos adversos serios señalando claramente a los padres las medidas de prevención, los signos de alarma ⁽³¹⁾ y la conducta a

seguir en caso que se presenten, pero de igual manera sensibilizarlos y sensibilizarnos como médicos para la detección de efectos secundarios que si bien no ponen en peligro la vida del niño, pueden ser más frecuentes.

En nuestra cohorte, las alteraciones en presión arterial y frecuencia cardiaca y respiratoria se relacionaron con el estado de reposo o actividad de los niños y la glucosa elevada con el tiempo de ayuno.

Los efectos adversos a los corticoesteroides fueron mínimos, considerando el tiempo de administración de los mismos y en ningún caso severos. Si bien el peso y la talla reflejaron una detección en el crecimiento en percentiles, la media se mantuvo en el percentil 25 y se ha demostrado que las curvas de crecimiento se recuperan después de 2 años ^(9,32).

Adherencia

El seguimiento de nuestros pacientes refleja una alta adherencia tanto en la administración del medicamento como en la regularidad de asistencia a las citas de control. Consideramos que la adherencia al tratamiento es un factor determinante de la ausencia de recidiva de los HI.

Tratamiento previo y concomitante

Hasta el año 2008 los corticoesteroides sistémicos eran el tratamiento de primera línea en los HI que representan un riesgo de complicaciones. Nuestros casos en

este estudio son los primeros en los que iniciamos tratamiento con propranolol para sus HI, de ahí que una gran proporción estaban siendo tratados con corticoesteroides y la edad a la que se inició el propranolol es mayor.

La efectividad del propranolol en los HI está establecida, sin embargo la superioridad en comparación con los corticoesteroides orales no, al menos no categóricamente. Ya que no se cuenta con estudios comparativos prospectivos controlados entre estas modalidades terapéuticas. Los más de 200 artículos publicados de propranolol en HI señalan su eficacia destacando fundamentalmente los efectos secundarios de los corticoesteroides sistémicos y los 2 estudios comparativos ⁽³³⁻³⁴⁾ entre propranolol y corticoesteroides sistémicos son retrospectivos.

Varias publicaciones han señalado la recurrencia de los HI tratados exitosamente con propranolol después de suspender el medicamento y se ha adjudicado a la edad del niño al momento de retirar el propranolol (< de 1 año) en la que los HI están todavía en fase de proliferación, sin embargo Bagazgoitia et al ⁽²⁷⁾ han propuesto que las recurrencias posteriores a la edad mencionada pueden estar en relación con otros factores como el componente profundo de un HI y las alteraciones subyacentes en los HI segmentarios que condicionen una fase proliferativa mas prolongada.

Nieuwenhuis et al ⁽³⁵⁾ señalaron que los corticoesteroides son una alternativa

terapéutica para HI en los que el propranolol falla o hay alguna contraindicación para su uso.

Greenberger et al ⁽³⁶⁾ ha señalado que los corticoesteroides inhiben el potencial vasculogénico de las células madre de los HI inhibiendo la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A).

El manejo concomitante de más del 50% de nuestros casos (propranolol + corticoesteroides) y la experiencia de años en el manejo de HI complicados con corticoesteroides nos permiten proponer que los corticoesteroides y el propranolol pueden actuar sinérgicamente en el tratamiento de los HI con mayor eficacia y menos efectos adversos usando dosis menores de ambos medicamentos y reduciendo las recurrencias. Nuestra propuesta se suma a las interrogantes en espera de respuestas con respecto al propranolol como la dosis adecuada, duración del tratamiento, como retirarlo, etc., además de su perfil de seguridad a largo plazo.

CONCLUSIONES

El hemangioma infantil es el tumor vascular más frecuente en la edad pediátrica de predominio en niñas, presente al nacimiento o en los primeros meses de la vida. Afecta cabeza con mayor frecuencia y las complicaciones así como su gravedad dependen del sitio exacto de localización en los localizados y de la asociación con otras alteraciones en los segmentarios. Su apariencia se relaciona con la profundidad y generalmente distorsionan en mayor o menor grado el área afectada. Son tumores benignos asintomáticos excepto cuando presentan ulceración, cursan con dolor.

Nuestro estudio revela que independientemente del mecanismo de acción del propranolol y la patogénesis del HI, el propranolol es efectivo en el tratamiento de los HI sin importar la edad a la que se inicie, la duración del tratamiento, la localización, el tamaño y el tipo del HI, a las dosis que ha sido usado hasta el momento. Los efectos adversos fueron pocos y no generaron peligro para los niños pero su monitorización es obligada señalando claramente a los padres las medidas de prevención, los signos de alarma y la conducta a seguir.

La superioridad del propranolol en comparación con los corticoesteroides no ha sido demostrada categóricamente, el manejo concomitante en nuestros pacientes y la experiencia de años en el manejo de HI complicados con corticoesteroides nos permite plantear que los corticoesteroides y el propranolol pueden actuar

sinérgicamente con mayor eficacia y menos efectos adversos usando dosis menores de ambos medicamentos y reduciendo las recurrencias.

REFERENCIAS

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

- 9) Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 383-406.
- 10) Pandey A, Narayan A, Gopal S et al. Twenty years' experience of steroids in infantile hemangioma- a developing country's perspective. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 688-94.
- 11) Peng Q, Wenying L, Zhou F, Wang F et al. An experimental study on the therapy of infantile hemangioma with recombinant interferon. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 496-501.
- 12) Elflein H, Bernhard M, Pitz S et al. Laser and other treatment options in the therapy of infantile capillary eyelid and periorbital hemangiomas: an overview. *Med Laser Appl* 2010; 25: 242-9.
- 13) Nhung T, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 63-8.
- 14) Sundine MJ, Wirth GA. Hemangiomas: an overview. *Clin Pediatr* 2007; 46: 206-21.
- 15) Leauté-Labréze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Eng J Med* 2008; 358 (24):2649-51.
- 16) Dickinson P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol* 2011; 28:663-9.
- 17) Kilkline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 168-73.

- 18) Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race, ethnicity and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1567-76.
- 19) Aloulou H, Kammoun F, Safi F et al. Syndrome PHACES(S):hémangiome facial associé a une coarctation de l'aorte. *J Pediatr Pueric* 2011;24:77-80.
- 20) Mulliken JB, Young AE. Vascular birthmarks: hemangiomas and malformations. Philadelphia: WB Saunders; 1988.
- 21) Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010; 163:269-74.
- 22) Itinteang T, Brasch HD, Tan ST et al. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 64:759-65.
- 23) D'Angelo G, Lee H, Weiner RI. cAMP-dependent protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation. *J Cell Biochem* 1997; 67: 353-66.
- 24) Sommers-Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Anim* 2002;38: 298-304.
- 25) Annabi B, Lachambre MP, Plouffe K et al. Propranolol adrenergic blockade inhibits human brain endothelial cells tubulogenesis and matrix metallo proteinase-9 secretion. *Pharmacol Res* 2009; 60: 438-45.
- 26) Lamy S, Lachambre MP, Lord-Dufour S et al. Propranolol suppresses

angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration and differentiation of endothelial cells. *Vascul Pharmacol* 2010; 53:200-208.

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

28) Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: A systematic review. *Pediatr Dermatol* 2013; 30:182-91.

29) Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 94-8.

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

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

32) Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1616-23.

33) Bertrand J, McCuaig C, Dubois J et al. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: A retrospective comparative study. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 649-54.

34) Price CJ, Lattouf C, Baum B et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile

hemangiomas: A multicenter retrospective analysis. Arch Dermatol 2011; 147:1371-6.

35) Nieuwenhuis K, de Laat P, Janmohamed S et al. Infantile hemangioma: treatment with short course systemic corticosteroid therapy as an alternative for propranolol. Pediatr Dermatol 2013; 30: 64-70.

36) Greenberger S, Boscolo E, Adini I et al. Corticoesteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma derived stem cells. N Engl J Med 2010; 362: 1005-13.

ANEXOS

Anexo 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Resultados del tratamiento con propranolol en niños con hemangioma infantil en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría

Fecha (día/mes/año): _____

Nombre: _____

No. Expediente: _____

Teléfono: _____

Domicilio _____

Fecha de nacimiento (día/mes/año): _____

Edad _____ meses

Sexo (___) 1)Femenino 2)Masculino

Tratamiento previo (___) 1)Si 2)No

Cual _____

Dosis _____ Tiempo _____

Fecha de última toma y/o aplicación (día/mes/año) _____

Datos del hemangioma infantil:

Edad de inicio HI _____ meses

Localización:

Segmento _____

Sitio _____

Tipo de HI (___) 1) Superficial 2) Profundo 3) Mixto

Características morfológicas:

Color (___) 1) Rojo brillante 2) Rojo oscuro 3) Rosado 4) Gris blancuzco

Consistencia (___) 1) Firme 2) Depresible

Distorsión del área (___) 1) Si 2) No

Ulceración (___) 1) Si 2) No

Sangrado (___) 1) Si 2) No

Síntomas:

Dolor (___) 1) Si 2) No

Otros (___) 1) Si 2) No

Especificar _____

Asociaciones:

PHACES (___) 1) Si Ia) Con SNC Ib) Sin SNC 2) No

Compromiso oftalmológico (___) 1) Si 2) No

Compromiso vías aéreas (___) 1) Si 2) No

Otro _____

Exploración física, exámenes de laboratorio y gabinete:

Peso _____ kg

Talla _____ cm

FC _____ / min

FR _____ / min

TA _____ mmHg

Electrocardiograma (___) 1) Sin alteraciones 2) Con alteraciones 3) No se realizó

Especificar _____

Ecocardiograma (___) 1) Normal 2) Anormal 3) No se realizó

Especificar _____

Glucosa en sangre (___) 1) Normal 2) Anormal 3) No se determinó

Especificar _____

EF general (___) 1) Normal 2) Anormal

Especificar _____

Tratamiento:

Edad de inicio del propranolol _____ meses

Dosis de propranolol administrada _____ mg/kg/día

Control iconográfico (___) 1) Si 2) No

VISITAS DE SEGUIMIENTO

Fecha (día/mes/año) _____ Edad _____ meses

No. visita _____ Lapso de tiempo (con respecto a cita previa) _____ semanas

Características morfológicas:

Color (___) 1) Rojo brillante 2) Rojo oscuro 3) Rosado 4) Gris blancuzco

Consistencia (___) 1) Firme 2) Depresible

Distorsión del área (___) 1) Si 2) No

Ulceración (___) 1) Si 2) No

Sangrado (___) 1) Si 2) No

Síntomas:

Dolor (___) 1) Si 2) No

Otros (___) 1) Si 2) No

Especificar _____

Asociaciones:

PHACES (___) 1) Si Ia) Con SNC Ib) Sin SNC 2) No

Compromiso oftalmológico (___) 1) Si 2) No

Compromiso vías aéreas (___) 1) Si 2) No

Otro _____

Exploración física, exámenes de laboratorio y gabinete:

Peso _____ kg

Talla _____ cm

FC _____ / min

FR _____ / min

TA _____ mmHg

Electrocardiograma (___) 1) Sin alteraciones 2) Con alteraciones 3) No se realizó

Especificar _____

Ecocardiograma (___) 1) Normal 2) Anormal 3) No se realizó

Especificar _____

Glucosa en sangre (___) 1) Normal 2) Anormal 3) No se determinó

Especificar _____

EF general (___) 1) Normal 2) Anormal

Especificar _____

Dosis de propranolol administrada _____ mg/kg/día

Control iconográfico (____) 1) Si 2) No

Efectos secundarios (____) 1) Si 2) No

- Hipoglucemia
- Hipotensión
- Bradicardia
- Irritabilidad
- Letargia
- Alteraciones gastrointestinales (diarrea)
- Enfriamiento distal de extremidades
- Broncoespasmo
- Asma
- Otro _____

VISITA FINAL CON TRATAMIENTO

Fecha (día/mes/año) _____ Edad _____ meses
No. de visita _____
Lapso de tiempo (con respecto a cita previa) _____ semanas

Características morfológicas:

Color (___) 1) Rojo brillante 2) Rojo obscuro 3) Rosado 4) Gris blanquizco
Consistencia (___) 1) Firme 2) Depresible
Distorsión del área (___) 1) Si 2) No
Ulceración (___) 1) Si 2) No
Sangrado (___) 1) Si 2) No

Síntomas:

Dolor (___) 1) Si 2) No
Otros (___) 1) Si 2) No
Especificar _____

Asociaciones:

PHACES (___) 1) Si Ia) Con SNC Ib) Sin SNC 2) No
Compromiso oftalmológico (___) 1) Si 2) No
Compromiso vías aéreas (___) 1) Si 2) No
Otro _____

Exploración física, exámenes de laboratorio y gabinete:

Peso _____ kg
Talla _____ cm
FC _____ / min
FR _____ / min
TA _____ mmHg

Electrocardiograma (___) 1) Sin alteraciones 2) Con alteraciones 3) No se realizó

Especificar _____

Ecocardiograma (___) 1) Normal 2) Anormal 3) No se realizó

Especificar _____

Glucosa en sangre (___) 1) Normal 2) Anormal 3) No se determinó

Especificar _____

EF general (___) 1) Normal 2) Anormal

Especificar _____

Dosis de propranolol administrada _____ mg/kg/día

Edad de terminación propranolol _____ meses
Tiempo de administración _____ meses

Control iconográfico (___) 1) Si 2) No

Efectos secundarios (___) 1) Si 2) No

- Hipoglucemia
- Hipotensión
- Bradicardia
- Irritabilidad
- Letargia
- Alteraciones gastrointestinales (diarrea)
- Enfriamiento distal de extremidades
- Broncoespasmo
- Asma
- Otro _____

Resultado (___)

- Resolución completa
- Resolución casi completa
- Resolución parcial
- Sin cambios
- Otro
- Especificar _____

VISITA FINAL SIN TRATAMIENTO

Fecha (día/mes/año) _____ Edad _____ meses

No. visita _____ Lapso de tiempo (con respecto a cita previa) _____ semanas

Características morfológicas:

Color (___) 1) Rojo brillante 2) Rojo oscuro 3) Rosado 4) Gris blancuzco

Consistencia (___) 1) Firme 2) Depresible

Distorsión del área (___) 1) Si 2) No

Ulceración (___) 1) Si 2) No

Sangrado (___) 1) Si 2) No

Síntomas:

Dolor (___) 1) Si 2) No

Otros (___) 1) Si 2) No

Especificar _____

Asociaciones:

PHACES (___) 1) Si Ia) Con SNC Ib) Sin SNC 2) No

Compromiso oftalmológico (___) 1) Si 2) No

Compromiso vías aéreas (___) 1) Si 2) No

Otro _____

Exploración física, exámenes de laboratorio y gabinete:

Peso _____ kg

Talla _____ cm

FC _____ / min

FR _____ / min

TA _____ mmHg

Electrocardiograma (___) 1) Sin alteraciones 2) Con alteraciones 3) No se realizó

Especificar _____

Ecocardiograma (___) 1) Normal 2) Anormal 3) No se realizó

Especificar _____

Glucosa en sangre (___) 1) Normal 2) Anormal 3) No se determinó

Especificar _____

EF general (___) 1) Normal 2) Anormal

Especificar _____

Control iconográfico (___) 1) Si 2) No

Resultado (____)

1) Resolución casi completa

2) Resolución parcial

3) Sin cambios

4) Otro

Especificar _____

Interrupción temporal del tratamiento (____) 1) Si 2) No

Motivo

Tiempo

Interrupción definitiva del tratamiento (____)

1) Resolución completa

2) Cese de respuesta

3) Efectos secundarios

4) Abandono

Tratamiento posterior (____) 1) Si 2) No

Especificar

Anexo 2

Variables

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

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

Variables de Medición de Seguridad	Definición	Tipo de Variable	Causalidad	Unidad de Medida
Efectos secundarios	Presencia de: <ul style="list-style-type: none"> - Hipoglucemia - Hipotensión - Bradicardia - Broncoespasmo - Otros 	Cualitativa	Dependiente	Si / No