



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA**

**TÍTULO:
USO DE BETABLOQUEADORES EN HEMANGIOMAS
INFANTILES EN HOSPITAL REGIONAL DE ALTA
ESPECIALIDAD DEL NIÑO “DR. RODOLFO NIETO
PADRÓN” 2017-2018**

**ALUMNO:
DR. DAVID ESTUDILLO ANTONIO**

**DIRECTOR (ES):
DR. TONY AGUILAR DE LA TORRE
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Villahermosa, Tabasco. Julio de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONA DE ALTA ESPECIALIDA DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE: MÉDICO
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**TITULO:
USO DE BETABLOQUEADORES EN HEMANGIOMAS
INFANTILES EN HOSPITAL REGIONAL DE ALTA
ESPECIALIDAD DEL NIÑO “DR. RODOLFO NIETO
PADRON” 2017-2018**

**ALUMNO:
DR. DAVID ESTUDILLO ANTONIO**

**DIRECTOR (ES):
DR. TONY AGUILAR DE LA TORRE
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: DR DAVID ESTUDILLO ANTONIO

FECHA: JULIO 2018

Villahermosa, Tabasco. Julio de 2018

INDICE

I	RESUMEN	5
II	ANTECEDENTES	6
III	MARCO TEORICO	9
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
V	JUSTIFICACION	18
VI	OBJETIVOS	19
	a. Objetivo general	19
	b. Objetivos específicos	19
VII	HIPOTESIS	20
VIII	METODOLOGIA	21
	a. Diseño del estudio.	21
	b. Unidad de observación.	21
	c. Universo de Trabajo.	21
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	21
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	22
	f. Estrategia de trabajo clínico	22
	g. Criterios de inclusión.	23
	h. Criterios de exclusión	23
	i. Criterios de eliminación	23
	j. Métodos de recolección y base de datos	23
	k. Análisis estadístico	24
	l. Consideraciones éticas	24
IX	RESULTADOS	25
X	DISCUSIÓN	31
XI	CONCLUSIONES	32
XII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33
XIII	ORGANIZACIÓN	35
XIV	EXTENSION	35
XV	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	36
	ANEXOS	

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, primeramente, por darme la vida, otorgarme la sabiduría y la fuerza para completar todas las pruebas que me mando. Siempre sintiendo su ayuda y su cobijo aun en los momentos más difíciles.

Dedico esta tesis a mis padres María Isabel y Rey David con mucho amor y cariño, agradeciéndoles todo lo que me han enseñado, todo el apoyo incondicional que me han brindado, enseñándome que siempre hay que mantener la fe, esperanza y amor, en todo lo que se hace. Otorgándome la herencia más importante e invaluable que es la educación y el amor hacia lo que uno hace.

Agradezco a mi hermana Isabel, por siempre ser mi apoyo y el oído que, en innumerables ocasiones, calmó mis dudas y apaciguo mis inquietudes, generando tantas risas en el camino. Gracias por confiar en mí.

Al Dr. Borbolla, por todo el apoyo brindado durante el transcurso de estos años. Por su gran ayuda y entrega para con nosotros y la enseñanza siendo, como un padre para cada residente de esta institución.

Gracias al Dr. Tony Aguilar por su enseñanza y su apoyo durante la residencia, necesitamos más doctores comprometidos con su trabajo como usted. Por ser una guía importante durante la realización de esta tesis, gracias.

A Brenda, Nery, Arias, Oscar y José, gracias por todo lo que significan en mi vida, por todos los consejos buenos y malos. Por todo lo que me enseñaron y me dejaron de aprendizaje. La residencia no hubiese sido tan genial sin ustedes.

I. RESUMEN

Los hemangiomas infantiles son los tumores vasculares benignos de partes blandas más comunes en la edad pediátrica. Es una neoplasia compuesta de endotelio vascular hiperplásico y proliferativo. Por lo general, son lesiones únicas, Pueden aparecer en cualquier parte de la piel, mucosas, incluso órganos internos sin embargo el mayor porcentaje de estos se encuentra en cabeza y cuello, encontrándose hasta en un 60% en estos sitios. Existen factores que predisponen a su aparición como el género femenino, ser pretérmino y con bajo peso al nacer. La presencia de complicaciones, pueden ser prevenidas cuando se inicia el tratamiento de forma oportuna. El uso de propranolol ha demostrado tener resultados efectivos y seguros en el manejo de los hemangiomas infantiles.

Objetivo. Determinar el uso de propranolol en el manejo de hemangiomas infantiles, y evaluar el efecto del propranolol sobre el tamaño de los hemangiomas, en pacientes menores de 15 años de edad en el Hospital del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.

Material y métodos. El estudio es longitudinal, retrospectiva y analítica. El cálculo de la muestra fueron 45 pacientes, con lo que se logró un 95% de confiabilidad y 5% de probabilidad de error. Se analizaron los datos estadísticos con el programa SPSS.

Resultados. De 45 pacientes estudiados durante esta investigación se encontró una predominio del sexo femenino 68%, encontrando su mayor número en pacientes femeninos menores a los 60 meses de vida. Y 32% de pacientes del sexo masculino. La edad promedio de la primera cita fue de 29 meses, con una edad promedio de inicio de hemangiomas de 1.2 meses. Encontrando que el 50% de pacientes se presentaron a los 22 meses en su primera valoración, y el mismo porcentaje de los pacientes presentaron el inicio de los hemangiomas al mes de vida. Se observó que el 16% de los pacientes estudiados tenían antecedentes de familiares con hemangiomas. La 89% de los pacientes inicio con hemangiomas dentro del primer mes de vida, disminuyendo su porcentaje dentro de los 6 meses posteriores .

Conclusiones. El manejo con propranolol demostró tener resultados favorables en el manejo de hemangiomas infantiles, dando como resultado una disminución en el tamaño de los hemangiomas, llegando hasta remitir completamente en algunos casos. El propranolol es un tratamiento seguro con adecuados resultados, en el manejo de dicha patología.

Palabras clave: Propranolol, betabloqueadores, hemangiomas infantiles.

II ANTECEDENTES

Los hemangiomas son los tumores más comunes de la infancia. Globalmente se desconoce la verdadera incidencia de hemangiomas infantiles. Aunque clásicamente se dice que ocurren en hasta 10% de los bebés caucásicos, de 4 a 5% es probablemente una mejor estimación¹. Los hemangiomas infantiles generalmente se notan en los primeros días a meses de vida². Aunque la mayoría de los hemangiomas se producen esporádicamente, se ha informado de la transmisión familiar de forma autosómica dominante. En una serie de 136 pacientes / familias, el 34 por ciento tenía antecedentes familiares de hemangiomas infantiles, con mayor frecuencia en familiares de primer grado³. Así mismo se ha observado una frecuencia de 2 a 3 veces mayor en las mujeres que en los hombres. Los hemangiomas complicados son incluso más probables que ocurran entre las niñas, por razones desconocidas. Se ha observado que la presencia de hemangiomas aumenta en los recién nacidos prematuros siendo el factor de riesgo más significativo parece ser el bajo peso al nacer; de igual manera se han encontrado asociaciones prenatales que incluyen edad materna más avanzada, placenta previa, preeclampsia y otras anomalías placentarias y el muestreo de vellosidades coriónicas⁴.

El abordaje del tratamiento de los hemangiomas debe ser individualizado, según el tamaño de la lesión, la morfología, la ubicación, la presencia o la posibilidad de complicaciones, la posibilidad de cicatrización o desfiguración, la edad del paciente y la tasa de crecimiento o involución en el momento de la evaluación. Los posibles

riesgos del tratamiento deben sopesarse cuidadosamente con los posibles beneficios. La consulta y / o derivación debe realizarse tan pronto como sea posible durante la fase de proliferación temprana (es decir, durante los primeros meses de vida).

Entre los distintos tratamientos podemos encontrar el láser de color pulsado, corticosteroides, propranolol, otras modalidades de tratamientos sistémicos prescritos son: interferón alfa, vincristina, ciclofosfamida, que se reservan para tratar las lesiones que ponen en riesgo la vida del paciente y que no responden a tratamientos convencionales.

El láser de colorante pulsado en los hemangiomas infantiles, aún es motivo de controversia debido a la historia natural de estas lesiones y a que existen pocos estudios controlados basados en la evidencia que evalúen este tratamiento. Este tratamiento es ideal en las lesiones precursoras que se manifiestan con una mancha rojiza o para remover las telangiectasias residuales y sobre todo en los hemangiomas infantiles ulcerados, en los que el láser de colorante pulsado reduce el dolor y promueve la cicatrización.

Los corticoesteroides por tradición, habían sido el tratamiento de primera línea, pueden administrarse por vía oral, sistémica e intralesional. Su mecanismo de acción no se conoce ni se entiende exactamente, se ha postulado que inhibe la producción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en las células madre de los hemangiomas. Son más efectivos en la fase temprana proliferativa.

Por su parte el uso de beta bloqueadores como el propranolol en el manejo de los hemangiomas infantiles fue descubierto de manera accidental en 2008 por Léauté-Labrèze y su grupo, quienes reportaron la regresión de un hemangioma infantil facial en un niño al que se le administró propranolol como tratamiento de cardiomiopatía obstructiva. Los médicos tratantes vieron que, al iniciar el propranolol para la hipertensión, los hemangiomas mejoraban notablemente (dosis de 2 a 3 mg/Kg/día). Por estas observaciones nació la opción de tratar estos pacientes con propranolol y se han reportado buenos resultados con esta intervención¹⁰. La administración de propranolol ha revolucionado el tratamiento de los hemangiomas infantiles porque al ser un medicamento con pocos efectos secundarios y con alto índice de respuesta, se ha convertido en el tratamiento de elección⁵.

III MARCO TEORICO

El hemangioma es el tumor de partes blandas más frecuente en la infancia. Es una neoplasia compuesta de endotelio vascular hiperplásico y proliferativo. Constituye lesiones dinámicas que tienen un rápido crecimiento postnatal, conocida como fase proliferativa, hasta los 6-12 meses de edad; una fase de cese crecimiento, o meseta, hasta los 18 meses; y por último una fase de involución, que ocurre entre los 2 y 9 años de edad⁶.

Las lesiones vasculares son un motivo frecuente de consulta en la edad pediátrica. Pese a ello, su correcto diagnóstico y manejo se ve dificultado por la multitud de clasificaciones y por la confusión terminológica existente. La clasificación y nomenclatura de las anomalías vasculares ha sido confusa; en 1996, la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA), con base en la clasificación biológica previa de Mulliken y Glowacki, clasificó a las lesiones vasculares en dos grandes grupos: tumores y malformaciones, la actualización más reciente de esta sociedad se aprobó en el vigésimo grupo de trabajo realizado en Melbourne, en abril de 2014, en la que se clasifica a los tumores vasculares como benignos, localmente agresivos y malignos. Clasificación de tumores vasculares aprobada en el 20º curso de la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares, Melbourne, Australia, abril de 2014⁵.

- Tumores vasculares benignos
 - Hemangiomas infantiles
 - Hemangiomas congénitos (rápidamente involutivos, no involutivos, parcialmente involutivos)

- Angioma en penacho
- Hemangioma fusocelular
- Hemangioma epiteloide
- Granuloma piógeno
- Otros
- Tumores vasculares localmente agresivos o limítrofes
 - Hemangioendotelioma kaposiformea
 - Hemangioendotelioma retiforme
 - Angioendotelioma papilar intralinfático (tumor de Dabska)
 - Hemangioendotelioma compuesto
 - Sarcoma de Kaposi
- Tumores vasculares malignos
 - Angiosarcoma
 - Hemangioendotelioma epiteloide

Generalmente, las lesiones son únicas, aunque en el 20% de los casos pueden existir múltiples. Pueden aparecer en cualquier parte de la piel, mucosas, incluso órganos internos como intestino o hígado, pero generalmente lo hacen en cabeza y cuello⁵. La verdadera incidencia de los hemangiomas infantiles se desconoce, se estima que cerca del 10% de los niños caucásicos los presentan. Algunos factores que predisponen a su aparición son: género femenino (de 2-3 veces más riesgo); ser pretérmino y con bajo peso al nacer; productos de embarazos múltiples; edad materna avanzada. Aunque generalmente se consideran lesiones esporádicas, se han descrito casos familiares que indican una transmisión autosómica dominante.

Los estudios histológicos plantean que el análisis histológico de los hemangiomas infantiles muestra que son tumores altamente celulares. Estos incluyen mayormente células endoteliales, pericitos, células dendríticas y células mastoides, las que adoptan apariencias arracimadas y expresan marcadores propios, con pequeños canales vasculares con luz apenas visible. La expresión de factores angiogénicos, incluyendo el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) —el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF)— colocan a los hemangiomas como resultado de un cuadro angiogénico; pero por hallazgo dentro de ellos de células inmaduras sugieren un origen a partir de células progenitoras cuyo reservorio sería la placenta o medula ósea. Hasta el momento los hemangiomas son un conglomerado de células endoteliales de origen no preciso.

Múltiples estudios coinciden en que hay un aumento de VEGF y en sus células endoteliales existe una mayor actividad de los receptores de VEGF-R2 (receptores relacionados con la proliferación celular), debido a que la expresión de VEGF-R1, que es la contraparte, es suprimida por la actividad del NFAT (nuclear factor of activated T cells), el cual también regula la actividad de la b1-integrina y de marcador 8 del endotelio tumoral (TEM8), los cuales forman complejos con el VEGF-R2. Por lo tanto, los tratamientos que actúen a estos niveles, ya sea interfiriendo la unión con el receptor (VEGF-VEGF.R2) o con la liberación de b1-integrina o TEM8, alterarían la actividad de las células endoteliales, disminuirían el proceso de proliferación y por tanto disminuirían el crecimiento de los hemangiomas. El NFAT también es un inductor de la secreción de metalo-proteínasa 9 (MMP-9), la cual induce angiogénesis en células endoteliales de la microvasculatura humana.

Desde el punto de vista histológico los hemangiomas se caracterizan por la presencia de luces vasculares con un endotelio activo con numerosas mitosis en la fase de proliferación. El endotelio de los hemangiomas tiene características inmunohistoquímicas diferentes del endotelio normal de la piel y es más parecido al endotelio placentario. Otros marcadores que se hallan presentes en los hemangiomas y en los vasos placentarios son la merosina, el antígeno Lewis Y, y el receptor de la FC de baja afinidad (FcYRII). Estos hallazgos han llevado a plantear si los hemangiomas pueden representar "embolias" placentarias o si son el resultado de un precursor endotelial aberrante⁷.

GLUT1 y los antígenos vasculares asociados a placenta (Fc-gamma-receptor II, merosina y antígeno Lewis Y) se expresan en las células endoteliales de los hemangiomas infantiles tanto durante la fase proliferativa como de involución¹¹. Estos marcadores no se expresan en capilares dérmicos o subcutáneos normales, ni se expresan en otros tipos de tumores vasculares. La única vasculatura conocida que comparte esta constelación de marcadores es la de las vellosidades coriónicas placentarias. Los perfiles de expresión genética de los hemangiomas y la placenta son muy similares en comparación con otros tejidos, lo que sugiere que comparten un programa genético común⁸. Sin embargo, la relación precisa entre los hemangiomas infantiles y las vellosidades coriónicas aún no se ha explicado.

Los hemangiomas infantiles tienen tres fases¹³.

1. Fase de proliferación que consta de una etapa de crecimiento rápido durante los primeros 5 meses de vida, en la cual crece el 80% de su tamaño final, y a partir del 6o a 12vo mes ocurre la fase de crecimiento lento. La proliferación después del año de vida puede ocurrir, pero es poco común.

2. Fase de estabilidad o meseta en la que el hemangioma deja de proliferar, puede sobreponerse con la fase de crecimiento lento.

3. Fase de involución espontánea que típicamente inicia a partir del año de edad y continúa a lo largo de los años, se estima que el tamaño del hemangioma disminuye

El tratamiento de los hemangiomas es controvertido, ya que, por su evolución y curso benigno pueden desaparecer de manera espontánea y no requieren tratamiento específico. El tratamiento debe individualizarse en cada paciente valorando el tamaño de la lesión, la localización, la fase evolutiva, la presencia o ausencia de ulceración y la afectación de otros órganos. Debiendo recordar que la evolución de los hemangiomas puede relacionarse con otras patologías de origen generalizado.

El uso del propranolol como fármaco para el manejo de hemangiomas ha demostrado ser una opción adecuada dentro del manejo de los pacientes con dicha patología, encontrando en múltiples series, la disminución del tamaño de la lesión ya que genera vasoconstricción, que se refleja en un cambio de color considerable de la lesión, disminuye la expresión de factores proangiogénicos, traduciéndose en

inhibición de la angiogénesis y produce la apoptosis de células endoteliales, generando la regresión de la lesión.

No todos los hemangiomas de igual tamaño y localización experimentan la misma evolución clínica, y el impacto psicológico del HI en el niño y la familia no es extrapolable entre pacientes con el mismo tumor. Aun así, existen indicaciones absolutas de tratamiento de los HI:

- HI potencialmente mortales o que ponen en peligro la capacidad funcional
- HI ulcerados con dolor y/o ausencia de respuesta a las medidas básicas de cuidado de heridas
- HI con riesgo de cicatrices permanentes o desfiguración.

Hasta 2008, los corticoides orales fueron el tratamiento de elección para los HI complicados a pesar de sus efectos secundarios a dosis altas y a la ausencia de respuesta al tratamiento en un tercio de los casos.

En la actualidad, el propranolol por vía oral se considera el tratamiento de elección de los HI ya que es el único aprobado para dicha indicación. La eficacia del propranolol es superior a la de cualquier otro tratamiento, desde el inicio y en cualquier localización corporal. Además, se ha descrito su efecto positivo en la calidad de vida de los pacientes con HI y en la de sus familias. La dosis aprobada de propranolol es de 3 mg/kg, acreditando una mayor eficacia que la de 1 mg/kg, sin un aumento de toxicidad observable. No se conocen las dosis tóxicas exactas de propranolol, pero niños afectados de miocardiopatía hipertrófica han sido

tratados con dosis de 5 mg/kg/día, con escasa incidencia de complicaciones. La ingesta de dosis 2 o 3 veces superiores a la terapéutica sí puede suponer una amenaza para la vida de los pacientes. Existe cierta controversia acerca de la administración de propranolol en pacientes con síndrome de PHACES con alteración de los grandes vasos intracraneales y coartación de aorta por el riesgo potencial de isquemia cerebral que podría provocar una hipotensión. Por ello, en estos pacientes deben realizarse al menos un estudio cardiológico e idealmente, una angiorresonancia cerebral antes de iniciar tratamiento con propranolol. En aquellos casos en que se desaconseje la angiorresonancia con sedación, se recomienda iniciar el tratamiento con propranolol a dosis más bajas y con escalado más lento. Otros fármacos betabloqueantes han mostrado también eficacia, aunque sin ventajas significativas sobre el propranolol.

Los efectos secundarios de los betabloqueantes son ampliamente conocidos:

- 1) cardiovasculares (bradicardia e hipotensión)
- 2) bronquiales (reducción del tono broncodilatador e incremento de la resistencia de las vías aéreas de mediano calibre)
- 3) metabólicos (hipoglucemia)
- 4) renales (reducción del filtrado glomerular)
- 5) sistema nervioso central (posible afectación de la memoria, la calidad del sueño, el estado de ánimo y las funciones psicomotoras).

El tratamiento con propranolol puede iniciarse de forma ambulatoria, siempre y cuando se disponga de los medios necesarios para la resolución de posibles

complicaciones. El dermatólogo puede decidir, de acuerdo con el PAP, que el inicio de tratamiento y los incrementos de dosis se realicen en la consulta del PAP. El seguimiento de los pacientes que reciben tratamiento oral con propranolol debe hacerse en Atención Primaria, por lo que el PAP deberá conocer los aspectos relevantes del tratamiento: dosis, duración, posibles efectos secundarios y qué hacer ante ellos y ante los cuadros intercurrentes que puedan afectar al tratamiento. El PAP debe informar a los padres y cuidadores sobre los posibles efectos adversos del propranolol que pueden surgir. Dicha información debe transmitirse de una forma sencilla y comprensible, y puede reforzarse mediante el uso de materiales escritos. La formación de equipos multidisciplinarios hospitalarios para la atención de las anomalías vasculares es importante en el manejo de los pacientes con HI, en particular para el diagnóstico y el manejo de los hemangiomas complejos.

El tratamiento con propranolol debe iniciarse a dosis de 1 mg/kg/día administrado en 2 dosis. Se incrementa semanalmente a razón de 1 mg/kg/día hasta alcanzar la dosis recomendada en 3 semanas. La dosis terapéutica de propranolol recomendada es 3 mg/kg/día, administrada en 2 dosis separadas de 1,5 mg/kg, por la mañana y a última hora de la tarde, con un intervalo mínimo de 9 h entre ambas. Debe administrarse durante un periodo de 6 meses, realizando seguimiento clínico y reajuste de dosis por peso, al menos cada mes. En algunos pacientes, el tratamiento debe prolongarse más allá de los 12 meses. Debe administrarse durante la alimentación del niño o inmediatamente después, para evitar el riesgo de hipoglucemia⁹.

IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los hemangiomas constituyen una de las patologías vasculares principales en la edad pediátrica. Siendo los tumores vasculares benignos más frecuentes en la infancia, afectando de hasta 10% de los pacientes pediátricos.

Los hemangiomas se manifiestan en su mayor porcentaje en edades tempranas de la vida localizándose principalmente en zonas altamente visibles, como lo son cara y cuello, generando complicaciones posteriores funcionales, estructurales y en el desarrollo psicosocial.

Existen múltiples tratamientos actualmente para su manejo, encontrándose tratamientos tópicos y sistémicos, encontrando que los tratamientos sistémicos tienen resultados muy favorables en el desenlace de los pacientes. Encontrando adecuado manejo con betabloqueadores, siendo un tratamiento accesible para los pacientes, con resultados prometedores.

En el hospital de alta especialidad del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón se manejan pacientes con hemangiomas, sus localizaciones más frecuentes son cabeza y cuello en 60%, por lo que estéticamente pueden resultar en problemas en el desarrollo psicosocial del paciente. En el periodo comprendido de 01 de abril 2017 a 01 abril del 2018, se registraron un total de 52 paciente con diagnóstico de hemangiomas.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la variación en el tamaño de los hemangiomas posterior al tratamiento con beta-bloqueadores?

V JUSTIFICACIÓN

En el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” durante año 2016, se atendieron aproximadamente 55 pacientes con el diagnóstico de hemangiomas valorados en la consulta de cirugía cardiovascular.

El estudio y tratamiento de ésta patología que por su localización y complicaciones tales como alteraciones en la estructura, función y desarrollo psicosocial del paciente; pueden ser minimizadas con un adecuado tratamiento administrado de forma oportuna. La adecuada evolución y remisión se puede traducir en una mejoría significativa y desaparición en muchos de los casos de la lesión.

En el presente estudio se tratarán los pacientes con betabloqueadores y se medirá el tamaño inicial de los hemangiomas, se comparará con el mismo hemangioma posterior a un periodo trimestral con el fin de evaluar el efecto del propranolol sobre el tamaño de los hemangiomas infantiles.

De acuerdo a la literatura disponible como el consenso español sobre el hemangioma infantil, el manejo de hemangiomas con betabloqueadores, resultan en un tratamiento asequible, barato y seguro, con resultados prometedores en el manejo de dicha patología, que puede ser llevado por el pediatra de forma ambulatoria y en el primer nivel de atención, lo cual puede disminuir el costo de tratamiento, haciéndolo un manejo de primera línea que los paciente fácilmente pueden llevar y continuar, bajo vigilancia médica por la consulta.

VI OBJETIVOS

a) Objetivo general

Determinar el uso de propranolol en el manejo de hemangiomas infantiles

b) Objetivo específicos

1. Evaluar el efecto del propranolol sobre el tamaño de los hemangiomas
2. Describir las características clínicas de pacientes con hemangiomas superficiales

VII. HIPOTESIS

H₀₁: Los hemangiomas no presentan disminución del tamaño tras la administración de propranolol

H_{i1} Los hemangiomas presentan disminución del tamaño tras la administración de propranolol.

El segundo objetivo es descriptivo, por lo que no requiere hipótesis

VIII. METODOLOGÍA

- a) **Diseño del estudio:** Ensayo clínico, longitudinal, retrospectiva y analítica.
- b) **Unidad de observación,** menores de 15 años con hemangiomas en cara y cuello
- c) **Universo de trabajo:** 50 Pacientes con hemangiomas en cabeza y cuello menores de 15 años de edad
- d) **Calculo de la muestra:** de un universo anual de 50 pacientes con hemangiomas en menores de 15 años de cálculo la muestra con 95% de confiabilidad y 5 % de probabilidad de error se encontró una muestra estadística de 45 pacientes. la muestra no se tomó en forma aleatoria y fue por conveniencia.

$$n = \frac{z^2(p * q)}{e^2 + \frac{(z^2(p * q))}{n}}$$

Donde:

n= tamaño de la muestra.

z= Nivel de confianza deseado.

p= Proporción de la población con la característica deseada (éxito)

q= Proporción de la población sin la característica deseada (fracaso)

e= Nivel de error dispuesto a cometer.

N= Tamaño de la población.

e) Variables definición y operacionalización.

Variable	Efecto del propranolol en el tamaño de los hemangiomas
Definición conceptual	Disminución del área del hemangioma comprendida entre los diámetros longitudinal y transversal mayor
Definición operacional	Los milímetros cuadrados que disminuye el tumor
Indicador	Milímetros cuadrados
Escala de medición	Cuantitativa
Fuente	Expediente clínico

f) Estrategia de trabajo clínico

Desde abril de 2017 hasta abril del 2018 se valoraron pacientes menores de 15 años en la consulta externa de cirugía cardiovascular y se manejaron con administración de propranolol vía oral. Se revisaron los expedientes clínicos obteniendo la información suficiente de cada uno de ellos y posteriormente se les citó a la consulta externa de cirugía cardiovascular para evaluar a través de medición del diámetro longitudinal y transversal mayor del hemangioma posterior a la administración de propranolol.

Los datos obtenidos fueron registrados en una base de datos de Access. Para el estimar el tamaño de la muestra, se hizo uso de una calculadora de tamaño de la

muestra online. Se utilizó estadística descriptiva y gráficos, con base en los datos obtenidos en el sistema SPSS para procesamiento de la información.

g) Criterios de inclusión

- Edad menor a 15 años
- Presencia de hemangiomas
- Sin tratamiento previo con betabloqueadores
- Tratamiento previo con esteroides y esclerosantes

h) Criterios de exclusión

- Tratamiento previo con betabloqueadores
- Hipersensibilidad a betabloqueadores
- Pacientes con bloqueos cardiacos e insuficiencia cardiaca

i) Criterios de eliminación

- Pacientes con tumores vasculares malignos

j) Métodos de recolección y base de datos

Se consultaron los expedientes clínicos de los pacientes que acudieron a la consulta externa de cirugía cardiovascular durante abril del 2017 a abril del 2018, vaciando la información en la base de datos realizada en Microsoft Access.

La base de datos y las variables evaluadas, fueron interpretadas en el sistema SPSS.

k) Análisis estadístico

Se obtuvo la base de datos y se realizó estadística descriptiva utilizando media y desviación estándar, así como porcentajes de cada una de las variables utilizadas. Con procesamiento de los datos estadísticos en el sistema SPSS.

l) Consideraciones éticas

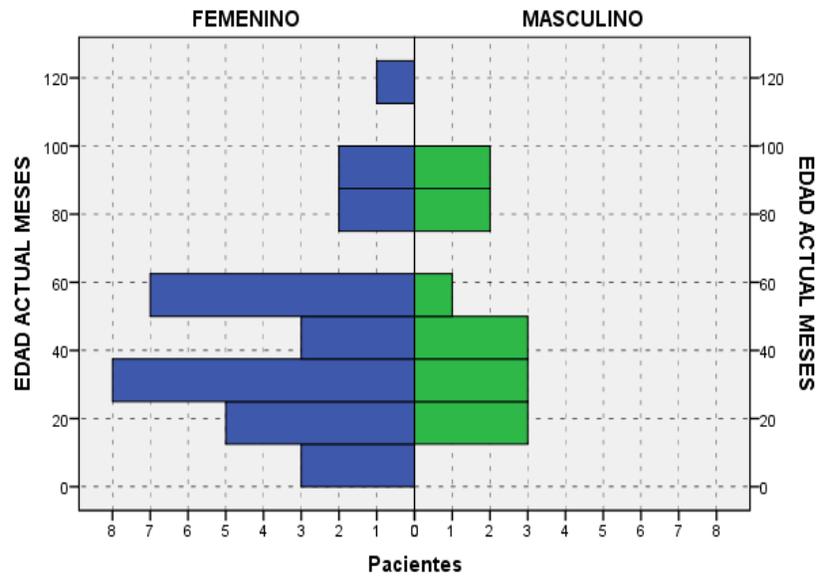
El ensayo clínico consistió en la identificación de los pacientes con hemangiomas, menores de 1 mes por el servicio de cirugía cardiovascular, allí se informó al familiar responsable del paciente sobre los beneficios del uso del propranolol en el manejo del hemangioma, así como los riesgos del uso del medicamento. El consentimiento informado fue autorizado a través de una firma del documento donde explica cada uno de los pasos que se realizaron para el tratamiento de estos pacientes. El presente trabajo observó los lineamientos de los reglamentos de investigación de la Ley General de Salud, así como se cumplieron los lineamientos para la investigación humana incluidos en el Código de Nüremberg actualizado en la Declaración de Helsinki 2013.

Toda la información recabada, fue manejada con estricta confidencialidad, y con fines de investigación y enseñanza, dentro del Hospital Regional de Alta Especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”

IX. RESULTADOS

De 45 pacientes estudiados durante esta investigación se encontró un predominio del sexo femenino 68%, encontrando su mayor número en pacientes femeninos menores a los 60 meses de vida. (figura 1). Y 32% de pacientes del sexo masculino.

Figura 1. Relación de edad y sexo de los pacientes con hemangiomas



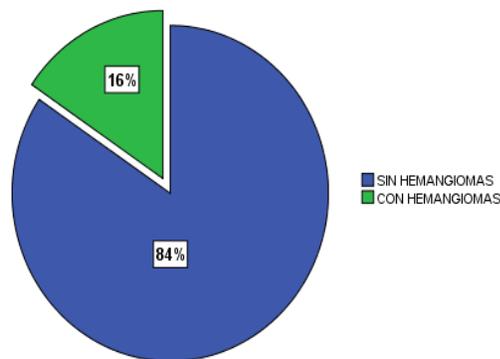
Fuente: 45 pacientes del servicio Carvascular HRAEN RNP 2016-2018

La edad promedio de la primera cita fue de 29 meses, con una edad promedio de inicio de hemangiomas de 1.2 meses. Encontrando que el 50% de pacientes se presentaron a los 22 meses en su primera valoración, y el mismo porcentaje de los pacientes presentaron el inicio de los hemangiomas al mes de vida. (tabla 1)

Tabla 1. Edad de inicio y primera cita al servicio cardiovascular de pacientes con hemangiomas			
		EDAD PRIMERA CITA MESES	EDAD INICIO HEMENGIOMA MESES
Pacientes		45	45
Media		29.04	1.22
Mínimo		1	1
Máximo		108	6
Percentiles	25	8.50	1.00
	50	22.00	1.00
	75	45.00	1.00

Se observó que el 16% de los pacientes estudiados tenían antecedentes de familiares con hemangiomas (fig 3).

Figura 3. Familiares con presencia de hemangiomas



Fuente: 45 pacientes del servicio Cardiovascular del HRAEN RNP 2018

La 89% de los pacientes inicio con hemangiomas dentro del primer mes de vida, disminuyendo su porcentaje dentro de los 6 meses posteriores (Tabla2).

Tabla 2. EDAD INICIO HEMENGIOMA MESES		
Edad de inicio	Frecuencia	Porcentaje
1	40	89
2	3	7
3	1	2
6	1	2
Total	45	100

El sitio más común de localización fue facial en un 35.6%, seguido en miembros pélvicos en un 13.3% (Tabla 3)

Tabla 3. Región anatómica de localización del hemangioma		
	Frecuencia	Porcentaje
FACIAL	16	35.6
MIEMBRO PELVICO	6	13.3
CRANEAL	5	11.1
ESPALDA	4	8.9
MIEMBRO TORACICO	3	6.7
LABIO INFERIOR	2	4.4
LABIO SUPERIOR	2	4.4
PERIOCULAR	2	4.4
TORAX	2	4.4
CERVICAL	1	2.2
GENITAL	1	2.2
NASAL IZQUIERDO	1	2.2
Total	45	100.0

Los datos recolectados, permitieron valorar una disminución del diámetro longitudinal y transversal mayor a partir de la primera cita, hasta la revaloración. El promedio del tamaño del hemangioma al momento de la primera cita fue cuantificado en 35 x 22 mm, disminuyendo a 27 x 16 mm al momento de revaloración. (Tabla 4)

Tabla 4. Indicadores del Hemangioma del paciente al ingreso y en la primera cita				
	Ingreso		Primera Cita	
Indicador	DIAMETRO MAYOR 1 mm	DIAMETRO PERPENDICULAR 1 mm	DIAMETRO MAYOR 1 mm	DIAMETRO PERPENDICULAR 1 mm
Pacientes	45	45	37	37
Media	35	22	27	16
Mediana	25	18	18	13
Desviación estándar	49	19	37	15
Mínimo	1	0.5	0.5	0.5
Máximo	310	100.0	230.0	90.0

De total de pacientes valorados, a 33% se le realizó determinación de glucosa sérica durante el tratamiento, observando un promedio de concentraciones de 88 mg/dL, encontrando el pico más alto de glucosa en 104mg/dL y el pico más bajo en 60mg/dL. (tabla 5).

Tabla 5. Determinación de glucosa sérica durante el tratamiento	
	REALIZADO 15
Pacientes	NO REALIZADO 30
Media	84.93
Mediana	88.00
Desviación estándar	12.233
Mínimo	60
Máximo	104

La prueba t de student de muestras emparejadas, demostró una significancia estadística (Tabla 6)

Tabla 6. Prueba t de student de muestras emparejadas evalúa hemangioma al ingreso y en la primera cita			
	t	gl	Sig. (bilateral)
DIAMETRO MAYOR1mm - DIAMETRO MAYOR1mm111	2.476	36	0.018
DIAMETRO PERPENDICULAR1mm - DIAMETRO PERPENDICULAR1mm111	3.633	36	0.001

La evolución favorable en la disminución del hemangioma se observó en 53.3%, dándose de alta del servicio por remisión del hemangioma en 8.9%. A pesar de que los pacientes evolucionaron de forma favorable se observó un mal apego al tratamiento en un 15.6%. Solo un 2% de nuestros pacientes fueron pretérmino (Tabla 7).

Tabla 7. Observaciones durante la evolución		
	Frecuencia	Porcentaje
EVOLUCION ESPERADA	24	53.3
ACIDOSIS TUBULAR RENAL	1	2.2
ALTA	4	8.9
ANTECEDENTES DE PRETERMINO	1	2.2
CRISIS CONVULSIVAS	2	4.4
HEMANGIOMA DE GLANDULA PAROTIDA IZQUIERDA	1	2.2
HIPOACUSIA IZQUIERDA	1	2.2
MAL APEGO A TRATAMIENTO	7	15.6
PRETERMINO	2	4.4
REINICIA TRATAMIENTO	1	2.2
ALTA	1	2.2
Total	45	100.0

X. DISCUSION

En este estudio se observó que la edad de presentación de los hemangiomas infantiles fue menor de un año de edad, 89%, comparándola a la casuística reportada en la literatura española que reporta una incidencia de 1-4%⁹ de los menores de un año. De igual manera se observó un porcentaje mayor en la población, comparándola con la edad de inicio reportada en literatura mexicana, haciendo mención de hasta 10% en menores de 1 año de edad⁵.

En la población se encontró un porcentaje del 46% de localización en región craneofacial, acercándose al porcentaje reportado por la literatura mexicana y costarricense de 50-60%^{5,10}, teniendo un porcentaje similar en la aparición de hemangiomas en extremidades de hasta 15%¹⁰, comparándola con la nuestra presentándose en 13.3%.

Con relación al género, el sexo femenino 68% se asemeja a los datos encontrados en la literatura de 71%, encontrando resultados similares con respecto a la edad de inicio e inclusión al estudio¹⁴.

En este estudio se mostró con significancia estadística en la reducción del tamaño de los hemangiomas 53% de los pacientes, quedando por debajo del porcentaje de pacientes reportados por la literatura de hasta un 88%¹⁴.

Con respecto a los efectos adversos en los pacientes a los cuales se le realizaron determinaciones séricas de glucosa y que cursaron con hipoglicemia fueron 1/45 (2%), encontramos resultados similares a la literatura, mostrando datos de hipoglicemia en 1% de los pacientes¹⁴.

XI. CONCLUSIONES

Encontramos evidencia estadística, que el uso de propranolol, en el manejo de los hemangiomas infantiles, es un tratamiento adecuado, ya que se obtuvo una disminución considerable en el tamaño de los hemangiomas. De igual manera se trató de un tratamiento seguro al momento de su utilización. Así mismo se observó que la mayoría de pacientes iniciaron la patología, en el periodo neonatal, por lo que el diagnóstico y manejo oportuno de la misma se traduce en una disminución de las complicaciones secundarias a los hemangiomas infantiles. Efectos adversos como hipoglicemia, se observó de forma rara, traduciéndose en que el manejo con propranolol, resulta una estrategia segura de tratamiento para los pacientes con hemangiomas infantiles.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kilcline C, Frieden I. Infantile Hemangiomas: How Common Are They? A Systematic Review of the Medical Literature. *Pediatric Dermatology*. 2008;25(2):168-173.
2. PRATT AG. Birthmarks in infants. *AMA Arch Derm Syphilol*. 1953 Mar;67(3):302-5.
3. Castrén E, Salminen P, Vikkula M, Pitkäranta A, Klockars T. Inheritance Patterns of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20161623.
4. Chiller K, Passaro D, Frieden I. Hemangiomas of Infancy. *Archives of Dermatology*. 2002;138(12).
5. Labastida-Gómez de la Torre O, Moreno-Vázquez K. Tratamientos actuales de hemangiomas infantiles. *Dermatol Rev Mex*. 2016 julio;60(4):319-325.
6. Hering S, Sarmiento F, Valle L. ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS HEMANGIOMAS. *Revista Argentina de Dermatología*. 2006;87:54-66.
7. Dorrego Oduardo M, Hernández Santos L, Castro Pérez P. Actualización en el tratamiento del hemangioma infantil. *Revista Cubana de oftalmología*. 2013;26(2):624-631.
8. Barnes C, Huang S, Kaipainen A, Sanoudou D, Chen E, Eichler G et al. Evidence by molecular profiling for a placental origin of infantile hemangioma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(52):19097-19102
9. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave D, Febrer Bosch M, Carrasco Sanz Á, de Lucas Laguna R et al. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *Anales de Pediatría*. 2016;85(5):256-265.

10. Balma Mena A, Lara Corrales I. Clasificación, manejo y complicaciones de los Hemangiomas de la infancia. Acta Pediátrica Costarricense. 2010;22(1):9-10.
11. Leon-Villapalos J, Wolfe K, Kangesu L. GLUT-1: an extra diagnostic tool to differentiate between haemangiomas and vascular malformations. British Journal of Plastic Surgery. 2005;58(3):348-352.
12. Sistema Nacional de Información en Salud:
<http://pda.salud.gob.mx/cubos/cegresosxp.html>
13. Hernández-Zepeda C, García-Romero MT. Hemangiomas infantiles. Acta Pediatr Mex. 2017;38(3):202-207.
14. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. New England Journal of Medicine. 2015;372(8):735-7

XIII. ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS

a) Responsable del estudio:

Dr. David Estudillo Antonio

b) Directores de la tesis:

Dr. Tony Aguilar de la Torre

Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

RECURSOS MATERIALES

a) Físicos:

I. Expedientes clínicos

II. Computadoras

III. Internet

b) Financiero

El propranolol fue adquirido por los pacientes por medio del seguro popular.

XIV. EXTENSIÓN

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o digitales.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DE USO DE BETABLOQUEADORES EN HEMANGIOMAS INFANTILES EN HRAEN RNP												
ACTIVIDADES	7/10/14	7/11/14	7/12/14	7/1/15	7/2/15	7/3/15	7/4/15	7/5/15	7/6/15	7/7/15	7/8/15	7/9/15
DISEÑO DEL PROTOCOLO												
ACEPTACION DEL PROTOCOLO												
CAPTACION DE DATOS												
ANALISIS DE DATOS												
DISCUSION												
CONCLUSIONES												
PROYECTO DE TESIS												
ACEPTACION DE TESIS												
EDICION DE TESIS												
ELABORACION DE ARTICULO												
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA												

ANEXO

Encuesta de captura de la información en sistema Access

The screenshot shows a Microsoft Access database form titled "BETA BLOQUEADORES Y HEMANGIOMAS". The form is divided into two main sections for data entry. The left section contains patient information, and the right section contains clinical and measurement data.

Patient Information (Left Section):

- EXPEDIENTE: 218280
- NOMBRE: EMILY JULIETH GONZALEZ TORRES
- SEXO: F
- EDAD ACTUAL MESES: 36
- FECHA DE NACIMIENTO: 26/06/2015
- EDAD PRIMERA CITA MESES: 10
- EDAD INICIO HEMANGIOMA DIAS: 1
- NUMERO DE HEMANGIOMAS: 2
- HEMANGIOMA 1: 45 NASAL IZQUIERDO
- HEMANGIOMA 2: 47 ESPALDA DERECHA
- DIAMETRO MAYOR1mm: 9
- DIAMETRO PERPENDICULAR1mm: 7

Clinical and Measurement Data (Right Section):

- DIAMETRO MAYOR2mm: 69
- DIAMETRO PERPENDICULAR2mm: 39
- FAMILIARES CON HEMANGIOMA:
- PRIMERA VEZ:
- TX PREVIO TOPICO:
- INICIA PROPANOLOL:
- FECHA INICIO PROPANOLOL:
- GLUCOSA CAPILAR MG/DL: 90
- OBSERVACIONES: (Empty text box)
- DIAMETRO MAYOR1mm111: 8
- DIAMETRO PERPENDICULAR1mm111: 6
- DIAMETRO MAYOR2mm222: 48
- DIAMETRO PERPENDICULAR2m: 38

The form is displayed in a window titled "BASE DE DATOS ----HEMAN" with a navigation pane on the left showing "Dana de navegación". The status bar at the bottom indicates "Registro: 1 de 45".