

# **TRATAMIENTO DE LOS HEMANGIOMAS INFANTILES CON PROPRANOLOL: ESTUDIO PROSPECTIVO ABIERTO CON 25 PACIENTES. MANEJO Y EVOLUCIÓN**

Autora: Eva Vilarrasa Rull

Departamento de Medicina / Universitat Autònoma de Barcelona  
Trabajo de Investigación

Línea de investigación del Departamento de Dermatología: Oncología  
cutánea y tumores cutáneos

Director: Dr. Agustí Alomar Muntañola. Jefe de Servicio de  
Dermatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Profesor titular  
de Dermatología en la Universidad Autónoma de Barcelona

Codirectora: Dra. Eulalia Baselga Torres. Médico adjunta y Jefe de la  
Unidad de dermatología pediátrica y lesiones vasculares del Servicio  
de Dermatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Departamento de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona

Trabajo de Suficiencia Investigadora  
Convocatoria de Septiembre 2011

## ÍNDICE

---

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 1.  | RESUMEN .....                                    | 1  |
| 2.  | INTRODUCCIÓN .....                               | 2  |
| 3.  | HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO .....          | 6  |
| 4.  | MATERIALES Y MÉTODOS .....                       | 7  |
| 5.  | RESULTADOS .....                                 | 10 |
| 6.  | DISCUSIÓN .....                                  | 15 |
| 7.  | CONCLUSIONES .....                               | 17 |
| 8.  | LIMITACIONES .....                               | 17 |
| 9.  | AGRADECIMIENTOS .....                            | 17 |
| 10. | BIBLIOGRAFÍA .....                               | 18 |
| 11. | TABLA Y FIGURAS .....                            | 20 |
| 12. | CERTIFICADO DEL DIRECTOR Y CODIRECTOR .....      | 36 |
| 13. | COPIA DEL TÍTULO DE DOCTORADO DEL CODIRECTOR ... | 38 |

## RESUMEN

---

### Introducción:

Los hemangiomas infantiles son los tumores benignos más frecuentes en la infancia y presentan tendencia a la auto-involución espontánea. A pesar de ello, un porcentaje significativo de estos tumores asocian comorbilidades y requieren tratamiento activo. Recientemente el propranolol ha demostrado ser un tratamiento efectivo y con mínimos efectos secundarios en estos casos. Sin embargo, todavía quedan dudas pendientes sobre su manejo, especialmente relacionados con la duración del tratamiento, debido al riesgo de recidivas.

### Materiales y métodos:

Se incluyeron 25 pacientes con hemangiomas problemáticos a los que se les inició propranolol a 2mg/kg/día durante un promedio de 8 meses. Se evaluó la respuesta al tratamiento mediante una escala visual analógica (EVA) que valoraba las características clínicas del hemangioma a intervalos de 4 semanas. El tratamiento se suspendía cuando se obtenía una mejoría  $\geq 80\%$  en la EVA o las alteraciones funcionales se resolvían. Se valoró la evolución tras la finalización también mensualmente.

### Resultados:

El 80% de los casos presentaron una mejoría  $>50\%$  en la EVA durante las primeras 8 semanas de tratamiento. En el 56% de los pacientes sucedió algún tipo de recaída tras finalizar la medicación. Todas las lesiones que recidivaron respondieron adecuadamente al retratamiento. La duración media de los tratamientos de los pacientes que no presentaron recidivas fueron significativamente superiores a los que sí que lo hicieron.

### Conclusión:

El propranolol es un fármaco efectivo y bien tolerado en el tratamiento de los hemangiomas infantiles. La duración del tratamiento fue la única variable que demostró influir de forma estadísticamente significativa en las recaídas.

## INTRODUCCIÓN

---

Los hemangiomas infantiles son proliferaciones benignas del tejido endotelial y constituyen los tumores más frecuentes de la infancia<sup>1-6</sup>. La incidencia estimada en el periodo neonatal es de un 1,0-2,6%, llegando hasta un 10-12 % si consideramos el primer año de vida<sup>5,6</sup>. Los hemangiomas infantiles son más frecuentes en individuos de raza blanca, en mujeres (ratio de 5:1 a 2:1) y en recién nacidos prematuros o con un peso inferior a los 1500 gramos<sup>1-6</sup>. Pueden localizarse en cualquier zona de la superficie corporal (piel, mucosas o órganos internos) y pueden ser localizados o difusos y focales o segmentarios (cuando siguen la distribución de un segmento o metámera corporal). Desde el punto de vista clínico-patológico también podemos distinguir diferentes tipos de hemangiomas: superficiales, mixtos y profundos, lo cual viene determinado por su ubicación, ya sea en la piel o en el tejido celular subcutáneo. Los hemangiomas superficiales se localizan en la dermis superficial y son los más frecuentes, representando un 50-60% de los casos. Suelen presentarse durante las primeras semanas de vida como máculas eritematosas o telangiectasias que evolucionan hacia pápulas y placas de coloración rojo brillante. Los hemangiomas profundos se localizan en la dermis profunda y/o en el tejido celular subcutáneo y representan un 15% del total de hemangiomas. Por lo general no son aparentes de manera inmediata tras el nacimiento, sino que suelen diagnosticarse en las primeras semanas de vida. Se presentan como masas subcutáneas azuladas-violáceas, que aumentan de volumen, en ocasiones distorsionando la piel suprayacente, durante la fase de crecimiento. Los hemangiomas mixtos son aquellos que presentan características propias tanto del tipo superficial como del profundo y se observan en un 25-35% de los casos<sup>3</sup>.

Los hemangiomas infantiles poseen una forma de presentación y un curso clínico característico que los diferencia del resto de tumores y de malformaciones vasculares: de 1/3 a 1/2 de los hemangiomas están presentes desde el nacimiento en forma de lesión precursora, mientras que el resto pueden no ser aparentes en el momento del nacimiento y se manifiestan plenamente dentro del primer mes de vida<sup>5-8</sup>.

Posteriormente el hemangioma se desarrolla siguiendo tres fases evolutivas: la fase proliferativa, la fase de involución y la fase involucionada<sup>6-8</sup>.

La fase de proliferación se inicia durante las primeras semanas de vida. En esta etapa los hemangiomas entran en una fase de crecimiento rápido que suele durar habitualmente de 3 a 6 meses, aunque a veces puede alargarse hasta los 24 meses. Se caracteriza por un aumento de volumen y la formación de una placa rojiza (en los hemangiomas superficiales), una tumoración azulada caliente (en los hemangiomas profundos) o una combinación de ambos (en los hemangiomas mixtos).

Al final del primer año o durante el segundo año de vida suele iniciarse la fase de involución, cuya duración es variable, en la que se observa una pérdida de la intensidad del color de las lesiones, la aparición de zonas violáceas junto con zonas más blanquecinas y una pérdida evidente de volumen.

Por último se inicia la fase involucionada, que sucede lentamente, pudiendo alargarse años. En ella se observan cambios residuales como telangiectasias, palidez de la piel o tejido fibroadiposo redundante<sup>6-8</sup>. La regresión suele completarse en el 50% de los casos a los 5 años, el 70% a los 7 y el 90% a los 9<sup>6-8</sup>.

Debido a este comportamiento clínico tan característico, la mayoría de los hemangiomas infantiles no requieren tratamiento. Sin embargo, algunos de ellos, pueden comportar alteraciones funcionales, vitales o estéticas graves que requieran intervención terapéutica para evitar secuelas permanentes. En un estudio prospectivo de cohortes con 1058 pacientes con hemangiomas infantiles, Haggstrom y col.<sup>9</sup> observaron que el 24% de los niños experimentó algún tipo de complicación relacionada con sus hemangiomas y hasta un 38% necesitó intervención terapéutica. Los hemangiomas que presentaron más complicaciones asociadas y requirieron tratamiento con mayor frecuencia fueron los segmentarios, los de gran tamaño y los localizados en la cara. Así pues, los hemangiomas localizados en ciertas áreas como la periorbitaria, orofaríngea, preauricular, parotídea o nasal o aquellos que se ulceran durante la fase proliferativa suelen ser candidatos a tratamiento activo.

Los corticoides tópicos, orales o intralesionales han sido, durante años, la primera línea de tratamiento para estos hemangiomas infantiles graves o complicados<sup>10,11</sup>. La dosis media de corticosteroides orales (prednisona o prednisolona) necesaria para frenar el crecimiento de los hemangiomas infantiles es de 2 a 3mg/kg/día y los efectos suelen observarse a partir de la segunda o tercera semana desde el inicio del tratamiento. Estas dosis son efectivas en la estabilización o supresión del crecimiento en hasta el 84% de los hemangiomas infantiles cuando se administran en la fase proliferativa<sup>10,11</sup>. Sin embargo, la respuesta suele ser parcial (30-60%), consiguiendo sólo una estabilización del crecimiento, pero no una reducción del tumor. Asimismo, los corticoides son eficaces durante la fase proliferativa del hemangioma pero no en las fases más tardías de involución. En la revisión sistemática de la literatura realizada por Bennett y col.<sup>10</sup> en 2001, observaron que la duración media del tratamiento con corticoides era de 1,8 meses antes de iniciar la disminución gradual del fármaco, pero debido a que hasta el 40% de las lesiones presentaban rebrote al disminuir la dosis, éste debía prolongarse. Además, los esteroides sistémicos a dosis altas pueden asociar efectos secundarios significativos como son: supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, facies cushingoide, detenimiento del crecimiento, inmunosupresión, trastornos gastrointestinales, hipertensión arterial, cardiomiopatía obstructiva, alteraciones del sueño e irritabilidad, entre otros.

Otras alternativas terapéuticas son el interferón- $\alpha$ , la vincristina, el láser, el imiquimod tópico o la cirugía<sup>12-14</sup>. Sin embargo, no todas estas opciones son igual de eficaces y algunas presentan efectos secundarios nada menospreciables<sup>9-14</sup>: como fiebre, dolores musculares, toxicidad hematológica y hepática, hipotiroidismo, depresión y neurotoxicidad (10-30% diplejía espástica, retraso en el desarrollo) en el caso de el interferón- $\alpha$  o estreñimiento, dolor mandibular, neuropatía periférica, toxicidad hematológica y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética con vincristina. Además, cabe destacar que ninguna de ellas está aprobada en ficha técnica para el tratamiento de los hemangiomas infantiles.

A principios de 2008, Léauté-Labrèze y colaboradores<sup>14</sup> observaron de forma incidental la notoria eficacia del propranolol en el tratamiento de los hemangiomas infantiles, previamente desconocida: Tras añadir propranolol oral por problemas cardíacos asociados a dos niños con hemangiomas infantiles graves que estaban en tratamiento con corticoides orales, observaron una reducción patente del tamaño, color y consistencia de éstos en sólo una semana de tratamiento, incluso tras suspender los corticoides orales. Algo que no habían conseguido durante el tratamiento con corticoesteroides sistémicos. Tras estos hallazgos casuales, administraron propranolol a dosis de 2mg/kg peso/día a 9 niños más con hemangiomas infantiles graves o desfigurantes, con resultados espectaculares, demostrando que el propranolol puede inhibir el crecimiento de los hemangiomas infantiles.

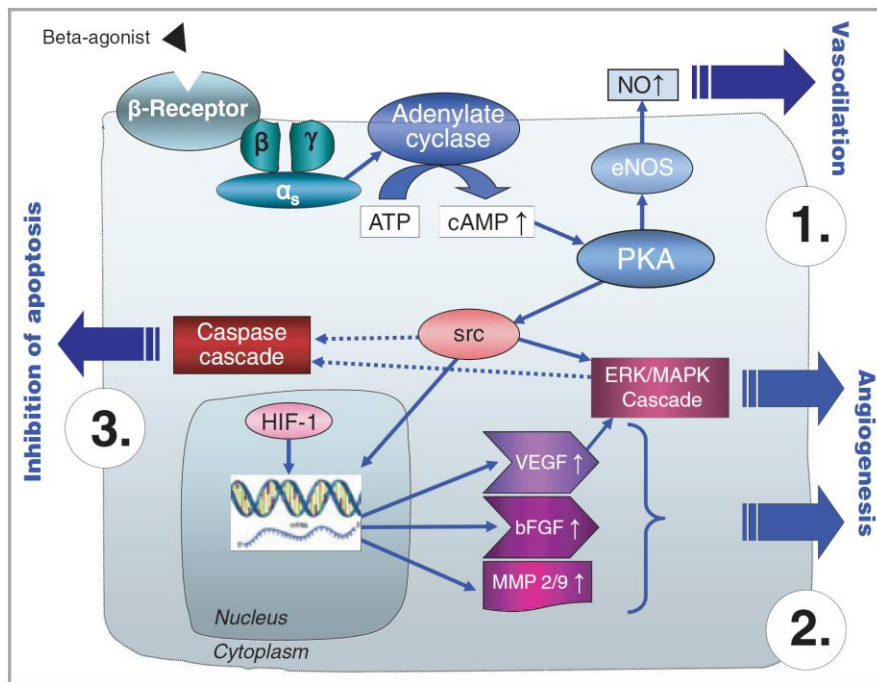
A partir de la experiencia publicada por estos autores en 11 lactantes, se han publicado múltiples casos y series de casos que han corroborado la eficacia de este fármaco  $\beta$ -bloqueante no selectivo en el tratamiento de los hemangiomas infantiles, no sólo en la fase proliferativa de los tumores sino también en su fase tardía de involución<sup>15-24</sup>.

Las dosis de propranolol empleadas varía según las series, aunque en la mayoría de los estudios publicados ha sido de 2 mg/kg/día (1-3 mg/kg/día) repartido en 2 o 3 tomas diarias<sup>14-24</sup>. La vía de administración habitual es la oral en forma de fórmula magistral en solución-jarabe. Todavía no existe un protocolo definido de consenso internacional en relación con la dosificación, tiempo de administración ni monitorización. La duración media del tratamiento en las series publicadas ha sido muy variable, entre 1 y 14 meses<sup>16,21,19,23,24</sup> (con una media de tratamiento de 3'6<sup>16</sup>, 6'2<sup>21</sup> y 7<sup>19</sup> meses respectivamente en las publicaciones en que se hace referencia a este dato). En algunos casos no se hace referencia a la duración total del tratamiento<sup>17,18,20</sup> o la publicación es previa a la suspensión del fármaco<sup>14,22,24</sup>. Mientras que en otros se indica la media de tratamiento pero no se hace referencia a la evolución posterior<sup>19,21</sup>, lo cual dificulta extraer conclusiones definitivas. Sólo dos artículos hacen referencia a la evolución del hemangioma al finalizar el tratamiento con propranolol<sup>16,23</sup>, aunque en ninguno de ellos es una de las variables a estudio principales. Ambos reseñan la respuesta favorable al retratamiento en los casos en que se observan recidivas tras suspender el fármaco. En cuanto a la suspensión del fármaco, en general, se recomienda mantener la medicación hasta que finalice la fase proliferativa o hasta los 12 meses de edad<sup>16,19,21,24,25</sup>, aunque ningún estudio analiza directamente las variables que influyen en la respuesta y el rebrote al suspender la medicación, por lo que se desconoce cuál es realmente la duración óptima de tratamiento.

Del mismo modo, otros fármacos betabloqueantes también han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los hemangiomas infantiles como son el timolol tópico (especialmente en los hemangiomas superficiales periorbitales) y el acebutolol o el nadolol oral, aunque la experiencia con estos fármacos es muy limitada todavía<sup>26-30</sup>.

Aunque todavía existen detalles por dilucidar, las posibles explicaciones del efecto terapéutico del propranolol en los hemangiomas infantiles incluyen (**Figura 1**):

- 1) la vasoconstricción, que se atribuye a una disminución de la liberación de óxido nítrico, es inmediatamente visible y se traduce en un cambio de coloración asociado a una disminución de la consistencia del hemangioma durante los primeros días de tratamiento,
- 2) la disminución la expresión de genes proangiogénicos involucrados en el crecimiento de los hemangiomas infantiles como el bFGF (*basic fibroblast growth factor*) y el VEGF (*vascular endothelial growth factor*), a través de una reducción de la vía proteincinasa RAF mitógeno-activada, provocando un detenimiento en el crecimiento del hemangioma (que explicaría la mejoría progresiva del hemangioma en una fase intermedia)
- 3) la activación de la apoptosis de las células endoteliales de los capilares, comportando la regresión final del tumor (relacionado con los efectos a largo plazo del propranolol)<sup>14,25,31-33</sup>



**Figura 1.** Storch CH y colaboradores<sup>33</sup>: Posibles mecanismos de acción a nivel molecular del propranolol en los hemangiomas infantiles.

Hasta la fecha, todas las observaciones apuntan hacia unos resultados aparentemente superiores a los de los corticoides en cuanto a rapidez en el inicio de acción, tasa de respuestas y efectos secundarios, aunque no existe todavía de ningún estudio comparativo propranolol frente a corticoides<sup>15-25</sup>.

Asimismo, no existen todavía ensayos clínicos aleatorios frente a placebo (aunque algunos de ellos están ya en marcha) y la literatura médica sigue siendo limitada en cuanto a la dosificación y monitorización a largo plazo y, sobretudo, en relación al tiempo de duración de la terapia, al manejo y la evolución tras la finalización del tratamiento.

En nuestro centro empezamos a utilizar el propranolol para el tratamiento de los hemangiomas infantiles en abril de 2008. Presentamos un estudio observacional prospectivo abierto describiendo la eficacia del tratamiento con propranolol en los hemangiomas infantiles, centrándonos en el manejo y evolución tras la suspensión del fármaco.

### Hipótesis de trabajo

Tras la experiencia en nuestro centro en el manejo de los hemangiomas infantiles con propranolol durante más de 2 años, observamos no sólo la eficacia de este  $\beta$ -bloqueante en la disminución del tamaño, color y ulceración de los hemangiomas infantiles, sino que también denotamos que, en algunos de ellos, estos efectos cesaban al finalizar el tratamiento, comportando un recrecimiento significativo de las lesiones, que en algunos casos obligaba a reintroducir el fármaco. Con todo, este empeoramiento tras la suspensión progresiva del tratamiento no sucedía en todos los pacientes.

Nuestra hipótesis era que sólo se observaba en aquellos pacientes en que la duración del tratamiento con propranolol había sido menor. Seguramente, debido a que la disminución de dosis del fármaco se había producido antes de que el hemangioma entrara en fase de regresión espontánea. Sin embargo, había que descartar otras variables que también podían influir en la respuesta al tratamiento como son la edad del paciente, el tipo de hemangioma o la localización.

Del mismo modo, en los casos en que se reiniciaba el propranolol observábamos que no había pérdida de respuesta, y los hemangiomas volvían a involucionar ante segundas tandas de tratamiento.

Por lo tanto, nuestras hipótesis de trabajo fueron las siguientes:

- 1) El propranolol es eficaz en la reducción de tamaño, volumen, consistencia y color de los hemangiomas infantiles en fase proliferativa.
- 2) Al suspender el tratamiento con propranolol es posible observar un recrecimiento.
- 3) Los factores que influyen en el recrecimiento del hemangioma al suspender el propranolol pueden ser diversos: duración del tratamiento, tipo de hemangioma, localización, fase evolutiva del hemangioma, edad del paciente.
- 4) El propranolol es un fármaco útil en hemangiomas que ya han superado la fase de proliferación.

### Objetivos

- Realizar un estudio descriptivo de los resultados obtenidos del tratamiento de los hemangiomas infantiles con propranolol en nuestro centro.
- Determinar qué hemangiomas recidivan al suspender el tratamiento con propranolol y cuáles son las variables del propio hemangioma, del paciente o del tratamiento que influyen en la recidiva.
- Determinar el tiempo medio de tratamiento de los hemangiomas con propranolol a partir del cual no exista riesgo de recidivas o rebrotes.

Para ello se realiza un estudio prospectivo observacional abierto de 25 casos clínicos con hemangiomas infantiles que generan alteraciones funcionales o estéticas, en los que se recogen las variables clínicas de los hemangiomas (tamaño, color, consistencia, profundidad y localización), la respuesta de las lesiones al tratamiento con propranolol a dosis de 2 mg/kg peso/día dividido en 2 dosis diarias y la evolución al finalizar el tratamiento y respuesta a la reintroducción del fármaco en los casos en que el hemangioma recidiva.



### **Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluyeron 25 pacientes visitados entre abril de 2008 y noviembre del 2010 en el servicio de Dermatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y en la Clínica dermatológica multidisciplinar Dermik con edades comprendidas entre 2 y 36 meses, con hemangiomas infantiles en fase de crecimiento (excepto uno, que estaba en fase involutiva) que por su localización o tamaño ocasionaban alteraciones funcionales y/o estéticas y que requirieron tratamiento con propranolol (gran tamaño, afectación de los párpados con riesgo de oclusión o compresión ocular, obstrucción de la vía aérea, deformidades anestéticas o ulcerados).

También se incluyeron pacientes que no habían respondido favorablemente al tratamiento con corticosteroides sistémicos o intralesionales.

Se excluyeron todos aquellos pacientes con antecedentes de asma o broncoespasmo, hipoglicemia o problemas cardiovasculares que contraindicaran el uso de propranolol.

### **Recogida de datos y evaluación antes y durante el tratamiento**

Se recogieron los datos demográficos de cada paciente (sexo, edad) y de los hemangiomas (localización, tipo, asociación con otras patologías vasculares de la infancia y características clínicas), las alteraciones funcionales asociadas, los tratamientos previos, la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y las pruebas complementarias realizadas (electrocardiograma, ecocardiograma) al inicio del tratamiento.

Las pruebas complementarias y la valoración de éstas se realizaron con la colaboración del servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en la visita basal y a las 4 semanas del inicio del tratamiento.

Los pacientes con hemangiomas que afectaban los párpados o zonas contiguas a las órbitas oculares fueron remitidos y valorados en el servicio de Oftalmología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau antes de iniciar el tratamiento y seguidos estrechamente durante él en el caso que mostraran astigmatismo o ambliopía secundaria.

En los pacientes con hemangiomas segmentarios faciales se realizó una angio-resonancia magnética y una ecografía cardíaca para descartar síndrome PHACES (malformaciones de la fosa Posterior del cerebro, Hemangiomas segmentarios, anomalías Arteriales, Cardíacas, oculares -Eye- y del eSternón o línea media).

El seguimiento de la respuesta al tratamiento y evolución de las características clínicas de las lesiones, tensión arterial, frecuencia cardíaca y recogida de posibles efectos secundarios se efectuó en la visita basal y a las semanas 1, 2, 4 y a intervalos mensuales hasta 52 semanas (tiempo de seguimiento medio de  $32,1 \pm 19,6$  semanas) después de la última finalización del tratamiento con propranolol.

En las visitas de seguimiento mensuales programadas se realizaba un examen físico, la puntuación de la severidad del hemangioma y la determinación de la presión

arterial y la frecuencia cardíaca. En los casos en que se reintrodujo el tratamiento se siguieron los mismos criterios, realizando una valoración mensual.

Se recogieron las dosis y posología del fármaco al inicio y durante todo el tratamiento, así como la duración hasta la suspensión (o suspensiones, en los casos en que se tuvo que reintroducir el fármaco) y efectos secundarios de la terapia. Estos datos se resumen en la **Tabla 1**.

Todos los pacientes fueron tratados con propranolol oral a dosis de 1 mg/kg/12h hasta la resolución o estabilización de la respuesta. En 6 pacientes se inició el tratamiento a dosis plenas desde la visita basal, mientras que en los otros 19 pacientes la dosis inicial fue de 1 o 1,5 mg/kg/día, aumentando a 2 mg/kg/día según tolerancia, a la semana siguiente.

Cuando el hemangioma había involucionado, estaba estabilizado, o el problema subyacente que había provocado el inicio del fármaco remitía, el tratamiento se disminuía de forma gradual, a razón de 0,5 mg/kg/d durante periodos de 2 semanas hasta la suspensión.

En los casos en que el hemangioma recidivaba se reintroducía la medicación a dosis plenas (2 mg/kg/d) hasta conseguir otra vez la remisión clínica, funcional o la estabilización.

### **Evaluación de la respuesta**

Se realizaron fotografías digitales tanto en la primera visita como en las visitas sucesivas. **Figuras 2 a 9**.

Para poder realizar una evaluación de la evolución clínica de las lesiones se usó una escala visual analógica (EVA) en la que se puntuó la gravedad de los hemangiomas infantiles de 10 a 0, considerando 10 como el hemangioma en su estado original, antes de iniciar el tratamiento, y 0 como la piel absolutamente normal/ausencia de lesión reconocible. Así, un valor de 5 indicaba una reducción estimada del hemangioma del 50%.

El color y el tamaño eran los rasgos más importantes a tener en cuenta para la valoración y puntuación del grado de severidad del hemangioma en la escala visual analógica. La valoración fue realizada por un único observador.

La ulceración y las alteraciones funcionales asociadas se documentaron en las visitas basales y en las sucesivas, pero no se tuvieron en cuenta en el momento de evaluar la escala visual de gravedad del hemangioma. En los hemangiomas ulcerados se usó la misma escala visual, teniendo en cuenta tamaño y color.

Para los valores obtenidos en tiempos distintos de los programados mensualmente, fuera de estos intervalos, se realizó un *carry-forward* de los datos.

### **Análisis estadístico**

El cambio en la puntuación de la escala visual de gravedad de los hemangiomas infantiles se evaluó mediante una prueba t, comparando las diferencias medias en las puntuaciones de las escalas visuales analógicas antes y después del tratamiento. Mientras que los resultados de las diferentes semanas entre sí se realizó mediante el análisis de la varianza (ANOVA).

El tiempo de duración del tratamiento (desde el inicio hasta la primera o sucesivas suspensiones del fármaco) y la aparición o no de recidivas subsiguientes fueron también comparadas y evaluadas mediante la prueba t y la Prueba de Mann-Whitney.

En ambos casos la significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0,05$ .  
Se ha usado el SPSS-12 para MS Windows software para el análisis estadístico de los datos.

### **Consentimiento informado y uso compasivo medicamento**

Para poder realizar este estudio observacional, todos los pacientes candidatos a tratamiento con propranolol recibieron, previo al inicio del tratamiento, la autorización y aprobación de la Sección de Farmacia del Ministerio de Sanidad para el uso compasivo del fármaco en esta indicación.

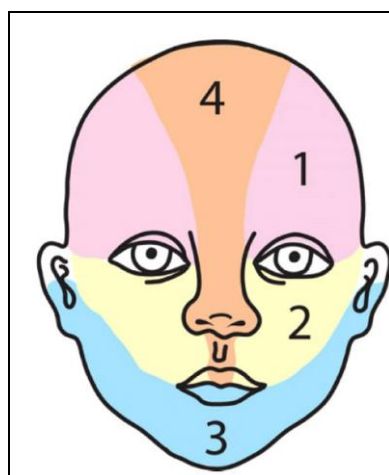
Asimismo, todos los padres/tutores de los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado antes de iniciar la terapia y para la obtención de datos y la toma de fotografías.

## RESULTADOS

### Datos generales

Veinticinco pacientes fueron incluidos en el estudio, 19 niñas y 6 niños. La edad media de los pacientes al inicio del tratamiento fue de 6,7 (rango entre 2 y 36 meses), aunque el 96% de los pacientes (todos, exceptuando el paciente 23, de 36 meses) tenían una edad al inicio del tratamiento igual o inferior a 13 meses.

Los hemangiomas faciales se dividieron siguiendo los territorios embrionarios segmentarios propuestos por Haggstrom y col.<sup>34,35</sup> (**Figura 10**): frontotemporal (que incluye párpados superiores), maxilar, mandibular y frontonasal. Las localizaciones más frecuentes fueron las correspondientes al segmento maxilar (S2) y mandibular (S3) en el 28% de los casos respectivamente, seguidos de los hemangiomas localizados en el territorio S4 (20%), S1 (8%) y otras localizaciones fuera de estas tres regiones (extremidad superior, tronco, nuca) en el 12%. En uno de los casos el hemangioma era hemifacial y afectaba los cuatro segmentos (S1-4).



**Figura 10.** Mapa segmentario facial propuesto por Haggstrom y colaboradores<sup>34,35</sup>.

El tipo de hemangioma predominante fue el mixto (76%), mientras que en el 12% era superficial y en el otro 12% profundo. En el 66% de los casos el hemangioma infantil mostraba una distribución focal, mientras que en el 34% restante eran segmentarios.

Nueve de los 25 pacientes asociaban alteraciones de funciones básicas secundarias al hemangioma: oculares en cinco de los pacientes (astigmatismo, ambliopía, estrabismo vertical o oclusión del ojo afecto); respiratorias en tres casos (leves por afectación del cartílago nasal en dos de ellos y más graves, por afectación traqueal, en uno) y ulceración en otro paciente. Finalmente, en uno de los casos (paciente 18), con un angioma segmentario que afectaba las tres ramas del trigémino y que mostraba astigmatismo asociado, la angio-resonancia realizada para descartar síndrome PHACES demostró una hipoplasia en la arteria carótida anterior.

Nueve pacientes habían recibido tratamiento previo para su hemangioma: uno (paciente 22) había recibido tratamiento con corticoides tópicos, en otro (paciente 5) se había efectuado una inyección de corticoides intralesionales, mientras que los otros 7 habían recibido corticoesteroides orales a dosis entre 2 y 5 mg/kg/d durante un

período de 2 a 12 semanas. En ninguno de ellos los tratamientos habían sido satisfactorios: recidivaban al intentar disminuir la dosis (pacientes 6, 12, 16), mostraban una respuesta insuficiente o nula (pacientes 1, 3, 5, 8, 24) y/o presentaron efectos secundarios (paciente 12) que obligaron a replantearse otros tratamientos. En dos de estos pacientes se había intentado controlar el crecimiento del hemangioma también mediante la inyección de bleomicina intralesional (paciente 1) y láser (8).

Ninguno de los pacientes, incluido el paciente con síndrome PHACES, mostró alteraciones que contraindicaran el tratamiento con propranolol en la revisión cardiológica rutinaria que se realizó a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento.

La dosis media de propranolol al inicio del tratamiento fue de 2 mg/kg peso/día dividido en dos tomas diarias en 6 pacientes; mientras que en 14 pacientes se inició a 1 mg/kg peso/día y a 1,5 mg/kg/día en 5, aumentándose a 2 mg/kg/día la semana siguiente.

### **Tratamiento y eficacia general del propranolol**

Todos los pacientes presentaron algún tipo de mejoría clínica de las lesiones (entre el 30 y el 90% de mejoría en la escala visual analógica (EVA) de severidad del hemangioma) a lo largo del tratamiento con propranolol, exceptuando un caso: paciente número 22, de 36 semanas, en la que el hemangioma localizado en la punta nasal permaneció invariable una semana después de haber iniciado la terapia.

En general, el propranolol fue rápido y efectivo en la reducción del tamaño y color de los hemangiomas en esta serie de casos. Al final de la primera semana de tratamiento, la media de puntuación de las de las características clínicas de los hemangiomas fue de  $7,0 \pm 1,6$  ( $p < 0,05$  comparado con el valor basal), a las 2 semanas de tratamiento era de  $6,1 \pm 1,9$  ( $p < 0,05$  comparado con la primera semana), a las 4 semanas era  $5,2 \pm 1,7$  ( $p < 0,05$  comparado con el valor a las 2 semanas), a las 8 semanas era  $3,9 \pm 1,6$  ( $p < 0,05$  comparado con el valor a las 4 semanas), a las 12 semanas era  $3,5 \pm 1,7$  ( $p < 0,05$  comparado con el valor a las 4 semanas), a las 20 semanas era  $2,7 \pm 1,5$  ( $p < 0,05$  comparado con el valor a las 8 semanas) y a las 32 semanas era  $2,5 \pm 1,4$  ( $p < 0,05$  comparado con el valor a las 12 semanas). Teniendo en cuenta sólo los valores de la EVA durante el tratamiento con propranolol (excluyendo aquellos tras la suspensión). **Gráfico 1.**

El 36% de los casos presentaron una mejoría del 50% o superior en la puntuación de la EVA de la gravedad del hemangioma durante las 2 primeras semanas de tratamiento; el 56% durante las primeras 4 semanas de tratamiento y el 80% dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento.

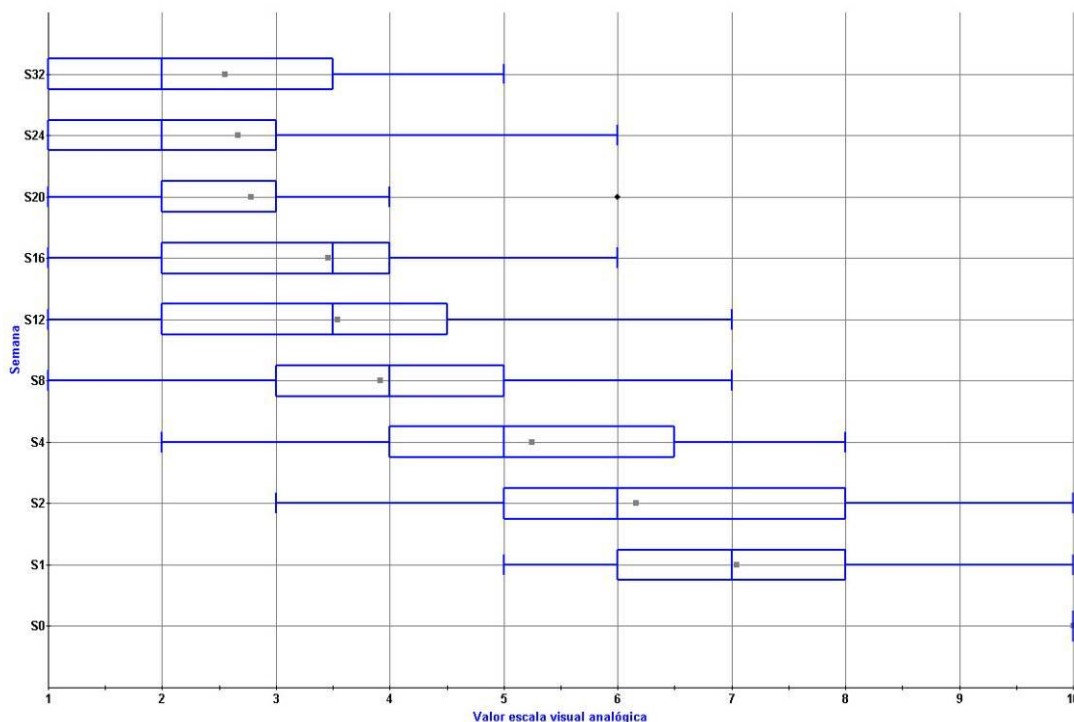
La tasa de reducción media en los valores de la escala visual analógica de gravedad del hemangioma durante el tratamiento con propranolol fue de  $0,23 \pm 0,11$  por semana. Esta reducción fue más marcada durante las 8 primeras semanas de tratamiento y posteriormente fue disminuyendo.

La eficacia no estuvo influenciada por el género, la edad, la localización ni el tipo de hemangioma, no encontrándose diferencias significativas entre estos subgrupos.

En la paciente con un hemangioma ulcerado en región mandibular izquierda, las 3 úlceras epitelizaron 3 semanas después del inicio del propranolol.

Las alteraciones funcionales respiratorias de los pacientes con afectación de la vía aérea se resolvieron durante las primeras semanas de tratamiento. Las alteraciones

visuales mejoraron a partir de la primera semana de tratamiento. Aunque la resolución total fue la norma, en los tres casos con astigmatismo la mejoría fue más progresiva y requirió medidas de estimulación visual simultánea.



**Gráfico 1.** Gráfico de cajas dónde se observa la mejoría en la escala visual analógica del hemangioma durante el tratamiento con propranolol entre las semanas 0 (basal) y 32.

### Suspensión del tratamiento y evolución

Cuando las lesiones involucionaban completamente ( $\geq 80\%$  del valor en la escala visual analógica de gravedad del hemangioma) o se estabilizaban, el tratamiento se empezaba a retirar, disminuyendo la dosis gradualmente a razón de 0,5 mg/kg peso/día cada 2 semanas hasta la suspensión.

La duración media del tratamiento hasta la primera suspensión del fármaco, teniendo en cuenta todos los pacientes, fue de  $131,6 \pm 105,7$  días y la duración total (hasta la última suspensión, sin recidivas posteriores) fue de  $227,4 \pm 149,8$  días.

Catorce de los 25 pacientes presentaron algún tipo de empeoramiento en la puntuación EVA del hemangioma al finalizar el tratamiento: 9 hemangiomas mostraron un rebrote (empeoramiento en la puntuación de la EVA  $> 75\%$ ), 2 presentaron un empeoramiento notable (entre el 50 y 75% de recuperación en la puntuación EVA) y 3 leve ( $< 50\%$ ).

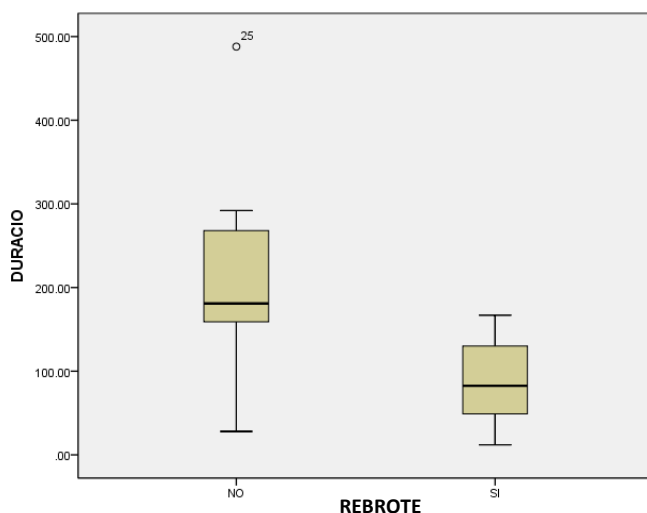
La duración media del tratamiento en los pacientes que sufrieron algún tipo de empeoramiento al finalizar la terapia con propranolol fue de  $87,9 \pm 48,7$  días. Mientras que en los pacientes que no presentaron recidivas, la duración media del tratamiento fue significativamente más larga  $213,7 \pm 129,6$  días ( $p = 0,038$ ). El 21,4% de las recidivas se produjo dentro de la primera semana tras la finalización del propranolol, mientras que el 71% sucedió entre las semanas 1 y 4. En un caso la recidiva fue más tardía, a las 12 semanas tras la suspensión del fármaco.

En todos los pacientes en que se produjo un empeoramiento tras la primera finalización del tratamiento, se reintrodujo la medicación a dosis plenas (2 mg/kg/d)

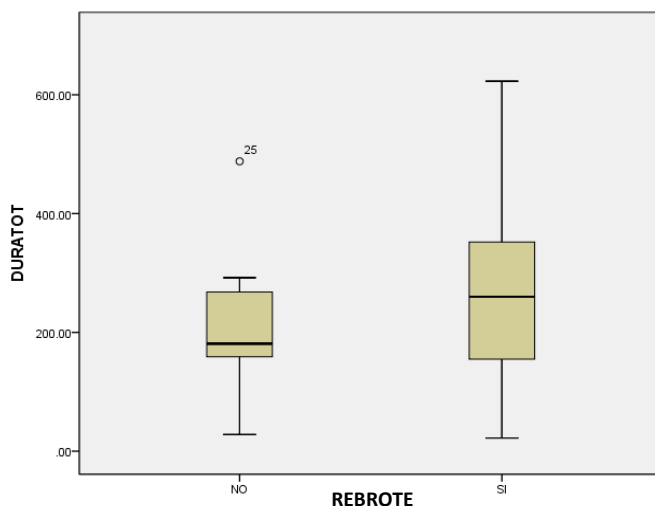
durante una media de  $24,4 \pm 15,8$  semanas (o  $171,0 \pm 110,6$  días) más, hasta conseguir la una mejoría del  $\geq 60\%$  en la EVA.

En todos los pacientes, la reintroducción, por segunda vez, de la medicación fue igual de efectiva en la reducción del tamaño y el color del hemangioma que en la primera administración (la tasa media de reducción de la EVA en las 8 semanas siguientes a la reintroducción del propranolol fue de  $0,19 \pm 0,12$ , sin diferencias significativas respecto a la respuesta durante la primera administración,  $p > 0,05$ ).

La duración total hasta la resolución definitiva, sin recidivas, en este subgrupo de hemangiomas fue de  $259,0 \pm 159,4$  días, en este caso sin diferencias significativas en cuanto a la duración de tratamiento respecto al subgrupo que no había empeorado tras la primera finalización. **Gráficos 2 y 3.**



**Gráfico 2.** Histograma de frecuencias donde se observa que la duración media del tratamiento con propranolol (**DURACIO**, en días) fue significativamente más corta en los pacientes que presentaron algún tipo de recaída (**SI**) tras la primera finalización de la terapia comparado con los que no recidivaron al suspender la medicación (**NO**).



**Gráfico 3.** Histograma de frecuencias donde no se observan diferencias estadísticamente significativas entre la duración media total del tratamiento con propranolol (**DURATOT**, en días) de los pacientes que habían presentado alguna recidiva (**SI**) y los que no (**NO**) cuando comparamos la duración total de los tratamientos. Teniendo en cuenta las segundas tandas de retratamiento en aquellos que habían presentado alguna recaída, hasta la resolución sin rebrotes en ambos grupos.

Cinco pacientes requirieron tratamientos adyuvantes posteriores tras finalizar el tratamiento con propranolol (pacientes 10, 17, 20, 23 y 24). En 3 de ellos se realizó láser en las lesiones residuales. El paciente 23, que no mostró respuesta con propranolol, requirió intervención quirúrgica y el paciente 24, en el que se tuvo que suspender prematuramente el propranolol por hipotensiones repetidas, se inició tratamiento con corticoesteroides orales.

En los 20 pacientes restantes el hemangioma permaneció involucionado o finalizó su involución hasta la resolución (EVA=0/1), con un seguimiento medio de  $32,0 \pm 19,6$  semanas desde la suspensión del tratamiento.

### **Efectos secundarios**

Nueve pacientes presentaron algún efecto secundario relacionado con el propranolol oral. En 6 de los casos los efectos secundarios fueron de carácter leve y autolimitados: cuatro relacionados con alteraciones del sueño, pesadillas e irritabilidad; dos de ellos asociaron episodios de bronquitis; uno presentó diarrea y otro decaimiento.

En 3 casos los efectos secundarios obligaron a suspender la medicación: dos pacientes por insomnio, nerviosismo, agitación y terrores nocturnos y uno debido a episodios de hipotensión persistentes y repetidos. Todos resolvieron espontáneamente al suspender la medicación.



### **Duración del tratamiento y recidivas**

La duración total del tratamiento con propranolol ha demostrado ser la única diferencia estadísticamente significativa entre los hemangiomas que recidivan y los que permanecen estables al suspender la medicación: 12,4 semanas de media en el grupo que presentó alguna recaída vs 31,2 semanas de duración media del tratamiento en el grupo que el hemangioma permaneció estable tras finalizar el propranolol,  $p < 0,05$ .

Ninguna de las otras variables analizadas --sexo, edad al inicio del tratamiento, localización del hemangioma, tipo (segmentario/focal o superficial/mixto/profundo), alteraciones funcionales asociadas ni tratamientos previos-- mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se analizaron ante su posible relación con el rebrote. La única variable que parece influir en este hecho es la propia duración del tratamiento, si bien es cierto que, cuando se realiza el análisis por subgrupos, las muestras se reducen considerablemente de tamaño y los resultados no son tan potentes.

Sans y colaboradores<sup>16</sup> hacen referencia, en su estudio observacional, a la evolución de los hemangiomas tras suspender el propranolol a su serie de 32 pacientes, 21 de los cuales son hemangiomas en fase proliferativa. Aunque no se trata de la variable sometida a estudio principal, ni se especifica el tiempo de seguimiento, observan que en 10 de sus pacientes pueden suspender el propranolol tras una media de 6,2 meses de tratamiento sin recidivas. Sin embargo, en 4 casos observaron un aumento de la coloración y en 3 un aumento de volumen leves. En 2 casos se vieron obligados a reintroducir el tratamiento con propranolol por recrecimiento de las lesiones a los 9 y 10 meses de vida de los niños, aunque no se especifica el tiempo de duración de la terapia antes y después de la suspensión del fármaco ni su evolución.

Nuestro estudio es el primero en confirmar que la duración del tratamiento con el propranolol en los hemangiomas infantiles es una variable independiente que influye directamente en la respuesta y evolución de éstos a largo plazo. La razón de este hecho podría explicarse por la historia evolutiva natural de los hemangiomas, con tendencia a la estabilización seguido de una involución espontánea, de media, a partir de los 5-6 meses de vida del infante<sup>7</sup>. Así pues, si durante estos primeros 6 meses de vida el hemangioma se encuentra, en la mayoría de casos, en fase de crecimiento, parece coherente pensar que cuando la finalización del propranolol es anterior a este periodo de tiempo, el hemangioma recrezca, siguiendo su curso evolutivo natural.

Del mismo modo, ya que algunos de los motivos que pueden hacer variar el inicio y duración de las distintas fases evolutivas del hemangioma son el tipo de lesión y su distribución, cabe pensar que los hemangiomas profundos (que tienden a iniciar su crecimiento más tardíamente y prolongarse más en el tiempo que los superficiales) y los segmentarios (que también suelen mostrar una proliferación más continua pasados los tres meses de edad)<sup>7,8</sup> requieran un tratamiento más prolongado. Sin embargo, tal como hemos comentado previamente, no hemos encontrado diferencias significativas en estos subgrupos.

Finalmente, las recidivas fueron en la mayoría de los casos precoces, dentro de las cuatro primeras semanas tras la suspensión del propranolol. En algunos casos incluso, el recrecimiento empezó a observarse al empezar a disminuir la dosis de

propranolol por debajo de 1,5 mg/kg/d (en 5 de los 19 pacientes). Por este motivo creemos recomendable que la suspensión del fármaco se realice de forma progresiva, a razón de 0,5 mg/kg/d o disminuyendo la dosis a la mitad cada dos semanas hasta la suspensión definitiva, tal y como se sugiere también en otras publicaciones<sup>19,25</sup>. De este modo, cualquier recidiva puede intuirse precozmente y podemos evitar posibles efectos secundarios simpático-miméticos secundarios a la disminución brusca del  $\beta$ -bloqueante. Así, la aparición del efecto rebote también es más paulatina y permite tomar la decisión de reinstaurar tratamiento con más tiempo<sup>25</sup>.

### **Eficacia del propranolol**

En cuanto a la eficacia del propranolol, nuestros resultados son concordantes con los publicados en otras series de casos<sup>15-24</sup> y confirman que es un fármaco efectivo y rápido en la reducción del tamaño, color y consistencia de los hemangiomas infantiles complicados, independientemente de la edad de inicio del tratamiento, de la localización de la lesión o del tipo de hemangioma (segmentario/focal o superficial/mixto/profundo).

La ulceración y las limitaciones funcionales asociadas también muestran una resolución completa con el tratamiento. Sin embargo, el número de pacientes en este estudio es limitada y hacen falta estudios con más pacientes antes de poder extraer conclusiones definitivas.

Actualmente está en curso un ensayo clínico randomizado, controlado, multicéntrico, a doble ciego, fase II/III, que compara la eficacia y seguridad de 4 regímenes distintos de propranolol (1 o 3 mg/kg/día durante 3 o 6 meses) frente a placebo en niños con hemangiomas que requieren tratamiento sistémico, que pretende confirmar estos datos en un fármaco hasta ahora usado como uso compasivo fuera de indicación. Entre los centros incluidos se encuentra el H. de la Santa Creu i Sant Pau (Protocolo: V00400 SB 201).

### **Efectos secundarios**

Durante más de 40 años de experiencia clínica del uso del propranolol en niños no se ha reportado ningún caso de muerte ni de efecto cardiovascular grave resultado directamente de la exposición a fármacos  $\beta$ -bloqueantes<sup>16</sup>. No obstante, existen efectos secundarios de estos antagonistas adrenérgicos que son bien conocidos, como la bradicardia y la hipotensión que deben ser vigilados estrechamente. Asimismo, los  $\beta$ -bloqueantes, también pueden producir broncoconstricción, alteraciones digestivas en forma de diarrea o reflujo, y disminuir la lipólisis, la glicogenólisis y la gluconeogénesis, lo que predispone a los pacientes a la hipoglicemia. A este hecho se suma el riesgo que el propio fármaco puede enmascarar los síntomas de la hipoglicemia debido a su efecto anti-adrenérgico, lo cual es especialmente importante en infantes<sup>18-20</sup>. El propranolol es un fármaco liposoluble que puede atravesar la barrera hematoencefálica y provocar somnolencia. No obstante, las alteraciones del sueño en forma de pesadillas y sueños vívidos se desconocían previamente, pero parece ser que es un efecto no menos apreciable del propranolol: en su serie de 71 pacientes Bagazgoitia y col.<sup>22</sup> describen alteraciones del sueño en 10 de los casos (14.1%).

En nuestro estudio el propranolol fue bien tolerado. Los efectos secundarios fueron leves: la mayoría estuvieron relacionados con las alteraciones del sueño, hubo dos casos de broncoespasmo transitorio y uno que mostró episodios de hipotensión. Si bien en 3 de los casos la medicación tuvo que suspenderse, todos los efectos secundarios cedieron al finalizar la medicación.

## CONCLUSIONES

---

El propranolol ha demostrado ser un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de los hemangiomas infantiles complicados, superior a otras opciones terapéuticas usadas anteriormente. Hemos corroborado su eficacia y demostrado que a pesar de que sus efectos, en cuanto a reducción de tamaño y color, pueden observarse durante las primeras semanas de tratamiento, es recomendable mantenerlo a dosis plenas hasta superar las  $34 \pm 20$  semanas de tratamiento o, al menos, hasta superar la fase proliferativa del hemangioma, para evitar posibles recidivas y complicaciones. Una vez superado este período de tiempo crítico, el tratamiento se puede suspender de forma progresiva y el hemangioma sigue su curso natural hacia la involución espontánea (tiempo de seguimiento medio =  $32,1 \pm 19,6$  semanas).

## LIMITACIONES

---

No realizamos determinaciones de glucemia en los pacientes de forma programada, debido a que ningún paciente presentó "clínica sugestiva" y a que las visitas se realizaban en consultas externas. Sin embargo, se alertó a los padres ante este posible efecto adverso y se recomendó evitar el ayuno y realizar la administración del fármaco antes de las comidas.

La variable a estudio, a pesar de ser numérica, es subjetiva, aunque puede ser reproducible por otros facultativos si se estableciera un índice de correlación entre los distintos observadores. En este estudio, para evitar cualquier sesgo interobservador, el observador era siempre el mismo. La variabilidad intraobservador se minimizó al realizar fotografías digitales de todas las lesiones en todas las visitas de control, reevaluando dichas imágenes.

Asimismo, hay que tener presente que cualquier ensayo que estudie la efectividad de un fármaco en el tratamiento de los hemangiomas infantiles se enfrenta al posible sesgo derivado de la tendencia intrínseca de los hemangiomas a la autoinvolución espontánea, aunque este puede reducirse considerablemente en los estudios aleatorios con caso control o placebo.

Finalmente cabe destacar que se trata de un estudio observacional prospectivo abierto, sin grupo control, y que el número de pacientes en este estudio es limitado y hacen falta estudios con más pacientes antes de poder trazar conclusiones definitivas.

## AGRADECIMIENTOS

---

Al Dr. Gich del Departamento de Epidemiología y Estadística del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau por sus consejos en el análisis estadístico de los datos.

A las Dras. Pardo y Álvarez de los Servicios de Pediatría y de Cardiología Pediátrica, respectivamente, del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por la valoración global y cardiológica de los pacientes.

A los Dres. Rodríguez y Moliner del Servicio de Oftalmología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau por la valoración y estudio de los pacientes con afectación palpebral o periocular de los hemangiomas.

1. Mulliken JB, Young AG. Vascular birthmarks. Hemangiomas and malformations. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
2. 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.
3. Garzón MC. Hemangiomas infantiles. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatología*. Madrid: Elsevier España, 2004: 1599- 1614.
4. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999 Jul 15;341(3):173-81.
5. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008 Mar-Apr;25(2):168-73.
6. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions: proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol* 2005;22:383-406.
7. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Nopper AJ, Frieden IJ. Hemangioma Investigator Group. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):360-7.
8. Mulliken JB. Diagnosis and natural history of hemangiomas. In: Mulliken JB, Young AE, eds. *Vascular Birthmarks: Hemangiomas and Malformations*. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 41-62.
9. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Newell B, Nopper AJ, Frieden IJ. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):882-7.
10. Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001;137:1208-13.
11. Sundine MJ, Wirth GA. Hemangiomas: an overview. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007 Apr;46(3):206-21.
12. Ezekowitz RAB, Phil CBD, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456-63.
13. Martinez MI, Sanchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC Jr. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol*. 2002 Jul;138(7):881-4
14. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2649-51.
15. Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008 Dec 25;359(26):2846; author reply 2846-7.
16. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, Lipsker D, Dupuis E, Ezzedine K, Vergnes P, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*. 2009 Sep;124(3).
17. Léauté-Labrèze C, Taïeb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Venereol*. 2008 Dec;135(12):860-2. Epub 2008 Nov 20.
18. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2009 Sep-Oct;26(5):610-4.

19. Manunza F, Syed S, Laguda B, Linward J, Kennedy H, Gholam K, Glover M, Giardini A, Harper JI. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. *Br J Dermatol*. 2010 Feb 1;162(2):466-8.
20. Bayliss SJ, Berk DR, Van Hare GF, Balzer D, Yamada K, Lueder G, Lanoel A, de la Fuente V, Cordisco MR. Re: Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2010 May-Jun;27(3):319-20; author reply 320-1.
21. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, Mancini AJ, Puttgen KB, Dohil M, Fischer G, Powell J, Cohen B, Ben Amitai D. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol*. 2011 Mar-Apr;28(2):94-8.
22. Bagazgoitia L, Torrelo A, Gutiérrez JC, Hernández-Martín A, Luna P, Gutiérrez M, Baño A, Tamariz A, Larralde M, Alvarez R, Pardo N, Baselga E. Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2011 Mar-Apr;28(2):108-14.
23. Zaher H, Rasheed H, Hegazy RA, Hegazy RA, Abdelhalim DM, Gawdat HI. Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Dermatol*. 2011 Jun 22
24. de Graaf M, Breur JM, Raphaël MF, Vos M, Breugem CC, Pasmans SG. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: A case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Aug;65(2):320-7.
25. Sánchez-Carpintero I, Ruiz-Rodríguez R, López-Gutiérrez JC. Propranolol in the treatment of infantile hemangioma: clinical effectiveness, risks, and recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 Jul 18.
26. Blanchet C, Nicollas R, Bigorre M, Amedro P, Mondain M. Management of infantile subglottic hemangioma: Acebutolol or propranolol? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:959-61.
27. Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using b-blocker solution. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:255-6.
28. Pope E, Ajith C. Timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Pediatric Dermatology*. 2010;26:664.
29. Khunger N, Pahwa M. Dramatic response of a large hemifacial infantile hemangioma associated with a PHACE syndrome to topical timolol lotion. *Br J Dermatol*. 2011;164:886-8.
30. Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N, Cox A, Van Den Abbeele T, Carrabin L, et al. Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: A preliminary retrospective study of French experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:1254-7.
31. 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.
32. Sommers Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2002;38:298-304.
33. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010 Aug;163(2):269-74.
34. Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin S, Garzon M, Horii K, Lucky A, Mancini AJ, Newell B, Nopper A, Heyer G, Frieden IJ. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications. *Am J Med Genet A*. 2006 May 1;140(9):975-86.
35. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, Chamlin SL, Frieden IJ, Holland K, Maguiness S, Mancini AJ, McCuaig C, Metry DW, Morel K, Powell J, Perkins SM, Siegel D, Drolet BA. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2).

| Paciente | Sexo (niña=1, niño=0) | Edad al inicio propranolol (meses) | Localización del hemangioma                  | Segmento frontotemporal=1, maxilar=2, mandibular=3, frontonasal=4, otros=5) | Tipo Focal/Segmentario | Tipo Superficial/mixto/profundo | Tratamientos previos (CES dosis en mg/kg/día) | Alteraciones funcionales asociadas (0=no, 1=si, 2=ulceración) | Alteraciones funcionales asociadas                          | ECG, Ecocardiografía                 | Duración tratamiento hasta primera finalización | Duración total del tratamiento | Recidivas al disminuir/suspender propranolol (1=si, 0=no) | Efectos secundarios                                   | Tratamientos posteriores |
|----------|-----------------------|------------------------------------|--|---|------------------------|---------------------------------|---|---|---|--------------------------------------|---|--------------------------------|---|---|--------------------------|
| 1        | 1                     | 2                                  | Canto interno ojo izquierdo, fosa nasal      | 2   | Focal                  | Mixto                           | CES 1; bleomicina intralesional               | 1, 2  | Astigmatismo, ulceración                                    | N                                    | 488   | 488                            | 0   | No  | No                       |
| 2        | 1                     | 5                                  | Tronco                                       | 5   | Segmentario            | Mixto                           |   | 0   |   | N                                    | 49  | 352                            | 1   | Alteración sueño, episodios bronquitis                | No                       |
| 3        | 1                     | 6                                  | Mandíbula izquierda                          | 3   | Segmentario            | Mixto                           | CES 25  | 2   | Ulceración  | N                                    | 22  | 22                             | 1   | Insomnio, nerviosismo                                 | No                       |
| 4        | 0                     | 3                                  | Nariz, fosa nasal                            | 4   | Focal                  | Mixto                           |   | 0   |   |                                      | 130   | 434                            | 1   | Bronquitis asmática                                   | No                       |
| 5        | 1                     | 8                                  | Región parotídea                             | 3   | Focal                  | Profundo                        | CE intralesionales equivalente a 2 mg/kg/d    | 0   |   | No realizada                         | 92  | 366                            | 1   | No  | No                       |
| 6        | 1                     | 11                                 | Maxilar                                      | 2   | Segmentario            | Mixto                           | CES 5   | 1   | Oclusión ojo izquierdo                                      | N                                    | 132   | 304                            | 1   | Pesadillas, agitación                                 | No                       |
| 7        | 1                     | 2                                  | Labio inferior, mentón                       | 3   | Segmentario            | Superficial                     |   | 2   |   | N                                    | 12  | 186                            | 1   | No  | No                       |
| 8        | 1                     | 5                                  | Nuca   | 5   | Focal                  | Profundo                        | CES 3   | 2   |   | N                                    | 75  | 238                            | 1   | No  | No                       |
| 9        | 1                     | 4                                  | Canto interno ojo derecho, fosa nasal        | 2   | Focal                  | Mixto                           |   | 0   |   | N                                    | 61  | 186                            | 1   | No  | No                       |
| 10       | 1                     | 2                                  | Maxilar                                      | 2   | Segmentario            | Mixto                           |   | 0   |   | N                                    | 225   | 225                            | 0   | No  | Láser lesión residual    |
| 11       | 1                     | 4                                  | Nariz, fosa nasal                            | 4   | Focal                  | Mixto                           |   | 0   |   | N                                    | 130   | 282                            | 1   | No  | No                       |
| 12       | 0                     | 7                                  | Mandíbula, tórax                             | 3   | Focal                  | Mixto                           | CES 25  | 0   | Respiratorias   | N                                    | 90  | 90                             | 1   | No  | No                       |
| 13       | 0                     | 11                                 | Mandíbula/mejilla                            | 3   | Focal                  | Mixto                           |   | 0   |   | N                                    | 44  | 623                            | 1   | No  | No                       |
| 14       | 1                     | 7                                  | Región parotídea                             | 3   | Segmentario            | Mixto                           |   | 2   |   | N                                    | 167   | 316                            | 1   | No  | No                       |
| 15       | 1                     | 6                                  | Extremidad superior izquierda, ulcerado      | 5   | Segmentario            | Mixto                           |   | 2   |   | N                                    | 155   | 155                            | 1   | Agitación y terrores nocturnos, insomnio, nerviosismo | No                       |
| 16       | 0                     | 13                                 | Maxilar, párpado inferior, paladar posterior | 2   | Segmentario            | Superficial                     | CES 2-2,5                                     | 1   | Estrabismo vertical ojo afecto                              | N                                    | 181   | 181                            | 0   | Irritabilidad   | No                       |
| 17       | 1                     | 7                                  | Filtrum, fosa nasal                          | 4   | Focal                  | Mixto                           |   | 0   |   | N                                    | 72  | 72                             | 1   | No  | PDL                      |
| 18       | 1                     | 2                                  | Frontal, retroauricular                      | 1,2,3   | Segmentario            | Mixto                           |   | 1   | Astigmatismo, PHACES - hipoplasia arteria carótida anterior | Hipoplasia arteria carótida anterior | 159   | 159                            | 0   | No  | No                       |
| 19       | 1                     | 8                                  | Párpado superior izquierdo                   | 1   | Focal                  | Mixto                           |   | 0   |   | N                                    | 164   | 164                            | 0   | Diarrea, terrores nocturnos                           | No                       |
| 20       | 1                     | 5                                  | Mejilla derecha                              | 2   | Focal                  | Mixto                           |   | 0   |   | N                                    | 292   | 292                            | 0   | No  | PDL/Nd-Yag               |
| 21       | 1                     | 3                                  | Malar, párpado inferior                      | 2   | Segmentario            | Mixto                           |   | 0   |   | N                                    | 119   | 119                            | 0   | No  | No                       |
| 22       | 1                     | 4                                  | Labio inferior, punta lingual, mentón        | 3   | Segmentario            | Superficial                     | CE tópicos                                    | 0   | 0   | N                                    | 268   | 268                            | 0   | Decaimiento, somnolencia                              | No                       |
| 23       | 0                     | 36                                 | Punta nasal                                  | 4   | Focal                  | Mixto                           |   | 1   | Deformación cartilago nasal                                 | N                                    | 9   | 9                              | No respuesta  | No  | IQ residual              |
| 24       | 1                     | 2                                  | Nariz, fosa nasal                            | 4   | Focal                  | Mixto                           | CES 2,5                                       | 1   | Respiratorias leves   | N                                    | 28  | 28                             | 0   | Episodios hipotensión persistentes y repetidas        | CES + IQ                 |
| 25       | 0                     | 5                                  | Párpado superior izquierdo, tronco           | 1   | Focal                  | Profundo                        |   | 1   | Astigmatismo  | N                                    | 126   | 126                            | 0   | No  | No                       |

**Tabla 1.** Características de la población a estudio y de sus correspondientes hemangiomas, de los tratamientos previos y posteriores recibidos y del tratamiento con propranolol (duración, recidivas, efectos secundarios). CE: corticoesteroides, CES: corticoesteroides sistémicos, N: normal, IQ: intervención quirúrgica.



## FIGURAS

---



Fig. 2A y 2B.  
Imágenes  
basales  
(EVA=10).



Fig. 2C. Una semana después del inicio  
del tratamiento con propranolol a dosis de  
2 mg/kg/día (EVA=7).



Fig. 2D. Semana 8 del tratamiento con  
propranolol (EVA=4). Se suspende  
propranolol de forma progresiva.



Fig. 2E. Semana 12. Sin propranolol desde hace una semana. Se observa un aumento de volumen del componente profundo del hemangioma (EVA=5). Se reinicia propranolol a dosis plenas.



Fig. 2F y 2G. Semana 20. Ocho semanas después de reiniciar propranolol tras la recidiva (EVA=4).



Fig. 2H. Semana 24 (EVA=2).

**Figura 2.** Paciente 2. Hemangioma mixto localizado en tronco derecho.





Fig. 3A. Basal (EVA=10).



Fig. 3B y 3C. Semana 1 del tratamiento con propranolol a dosis de 2 mg/kg/día (EVA=8).



Fig. 3D y 3E. Semana 5 del tratamiento (EVA=6).



Fig. 3F y 3G. Semana 8 del tratamiento (EVA=4). Se inicia disminución de dosis a 1 mg/kg/día.



Fig. 3H y 3I. Semana 12 del tratamiento, tras una semana a dosis disminuida de propranolol a 1 mg/kg/día (EVA=3). Se suspende propranolol.



Fig. 3J. Semana 16. Cuatro semanas sin tratamiento. Ligeramente empeorado (EVA=4).



Fig. 3K. Semana 20. Ocho semanas sin tratamiento. Sigue aumentando la intensidad del color y el volumen del hemangioma (EVA=5). Se reinicia propranolol a dosis plenas, 2 mg/kg/día.



Fig. 3L y 3M. Semana 24. Cuatro semanas después de reiniciar propranolol (EVA=4).



Fig. 3N. Semana 32. Doce semanas después de reiniciar el tratamiento con propranolol (EVA=2). Se inicia segunda suspensión progresiva del fármaco.



Fig. 3O. Ocho semanas después de la segunda suspensión del propranolol (EVA=1).



Fig. 3P. Doce semanas después de la última suspensión (EVA=1).



Fig. 3Q. Setenta y dos semanas tras la última finalización (EVA=1).

**Figura 3.** Paciente 4 con hemangioma mixto que afecta nariz y fosa nasal derecha (segmento S4).



Fig.4A y 4B. Imágenes basales (EVA=10).



Fig. 4C. Semana 2 desde el inicio del propranolol (EVA=6).

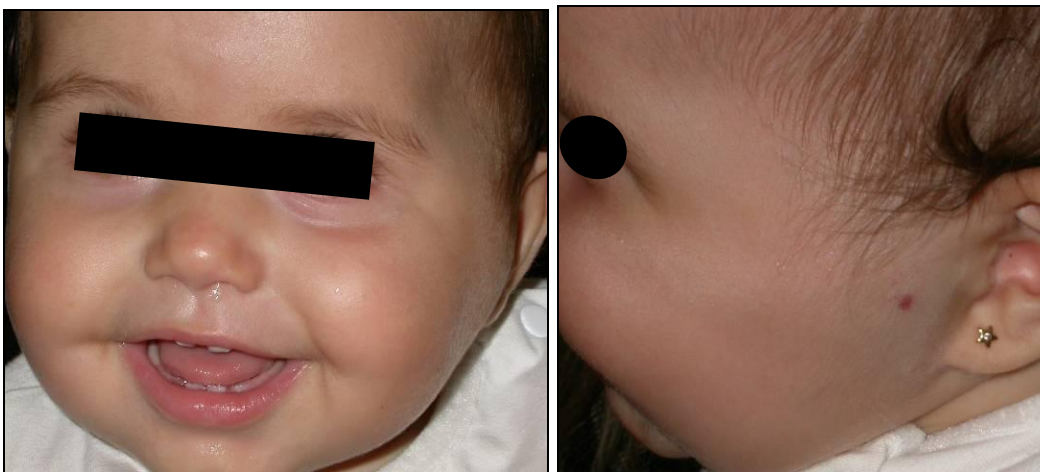


Fig. 4D y 4E. Semana 8 del tratamiento con propranolol (EVA=4).





Fig. 4F. Semana 20. Cuatro semanas después de la primera finalización del tratamiento. Recidiva del hemangioma, que muestra aumento de volumen (EVA=8). Se reinicia propranolol a dosis plenas.



Fig. 4G y 4H. Semana 24. Mejoría a las 4 semanas de reiniciar el fármaco (EVA=2).



Fig. 4I y 4J. Semana 32. Doce semanas después de reiniciar el fármaco (EVA=1).

**Figura 4.** Paciente 5 con hemangioma profundo que afecta región parotídea izquierda (segmento 3).



Fig. 5A y 5B. Imágenes basales (EVA=10).



Fig. 5C. Imagen tras una semana de tratamiento con corticoides orales a 4 mg/kg/día, sin cambios (EVA=10).



Fig. 5D. Semana 1. Una semana después de añadir propranolol a dosis de 1,5 mg/kg/día a los corticoides orales (EVA=7).



Fig. 5E y 5F. Semana 3. Tres semanas después de iniciar tratamiento con propranolol (EVA=5). Actualmente a dosis de 2 mg/kg/día de propranolol. Una semana después de haber retirado los corticoides orales definitivamente.



Fig. 5G. Semana 5 del tratamiento con propranolol (EVA=4).



Fig. 5H y 5I. Semana 8 tras el inicio del propranolol (EVA=3).



Fig. 5J. A las 12 semanas de tratamiento (EVA=3). Se inicia disminución de propranolol a 1,5 mg/kg/día.



Fig. 5K. Semana 20 del tratamiento con propranolol. Octava semana a dosis de 1'5 mg/kg/día (EVA=2). Se sigue disminuyendo la dosis.



Fig. 5L. Semana 28 del tratamiento con propranolol. Cuarta semana a dosis de 1 mg/kg/día (EVA=2).



Fig. 5M. Semana 38 del tratamiento con propranolol (EVA=2). Se suspende medicación.



Fig. 5N. Imagen de control, 4 meses después de la finalización del tratamiento con propranolol (EVA=2).

**Figura 5.** Paciente 6 con hemangioma mixto que afecta maxilar y párpado inferior izquierdos, que ocasionaba oclusión del ojo izquierdo (segmento S2).





Fig. 6A. Imagen basal (EVA=10).



Fig. 6B. Semana 1 del tratamiento con propranolol (EVA=8).



Fig. 6C. Semana 4 del tratamiento (EVA=3). Se inicia disminución de la dosis de propranolol a 1 mg/kg/día.



Fig. 6D. Semana 6. Recidiva al disminuir la medicación (EVA=6). Se aumenta la dosis de nuevo a 2 mg/kg/día.



Fig. 6E. Semana 8. Disminución del color y el tamaño del hemangioma (EVA=4).



Fig. 6F. Semana 18 (EVA=2).

**Figura 6.** Paciente 7. Hemangioma superficial en labio inferior y mentón (segmento S3).



Fig. 7A. Basal (EVA=10).



Fig. 7B. Semana 5 del tratamiento con propranolol (EVA=5).

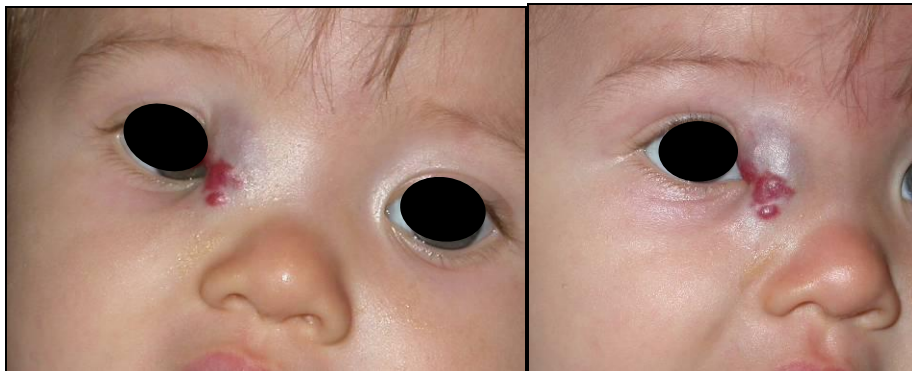


Fig. 7C y 7D. Semana 12. Recidiva 4 semanas después de suspender el fármaco (EVA=7). Se reinicia propranolol.



Fig. 7E. Semana 20, 8 semanas después de reiniciar el propranolol (EVA=6).



Fig. 7F. Semana 24 del tratamiento con propranolol (EVA=4).

**Figura 7.** Paciente 9. Hemangioma mixto que afecta canto interno ojo derecho y fosa nasal.





Fig. 8A y 8B. Imágenes basales (EVA=10). Se observan úlceras superficiales.



Fig. 8C y 8D. Semana 2 del tratamiento con propranolol a 2 mg/kg/día (EVA=5).



Fig. 8E y 8F. Semana 4 del tratamiento (EVA =4).



Fig 8G. Semana 8 (EVA=2).

**Figura 8.** Paciente 14. Hemangioma mixto ulcerado en región parotídea izquierda (segmento S3).



Fig. 9A. Imagen basal (EVA=10).



Fig. 9B. Semana 2 del tratamiento con propranolol (EVA=6).



Fig. 9C. Semana 4 del tratamiento (EVA=5).

**Figura 9.** Paciente 15. Hemangioma mixto ulcerado en extremidad superior izquierda.