



# Hemangiomas infantiles

MARÍA DEL CARMEN FRAILE<sup>a</sup> y ANTONIO TORRELO<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

<sup>b</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Niño Jesús. Madrid. España.

mcfraile@hotmail.com; atorrelo@aedv.es

## Puntos clave

- Los hemangiomas infantiles son los tumores benignos más frecuentes en los recién nacidos. De ellos, sólo precisan tratamiento alrededor del 20%.
- La actitud conservadora respecto al tratamiento es la norma. En los que precisan tratamiento, los corticoides eran de elección, hasta 2008, año en que se publicaron los primeros casos que presentaban una respuesta espectacular al tratamiento con propranolol.
- La evaluación previa al inicio del tratamiento con propranolol debe incluir: historia clínica y exploración física completas, analítica basal, glucemia, toma de presión arterial, electrocardiograma y exploración cardiológica.
- La dosis total diaria administrada de propranolol oscila entre 2-3 mg/kg/día. La administración de esta dosis total se dividirá en 2 o 3 tomas.
- No hay que olvidar que es un tratamiento sin ensayos clínicos controlados que lo avalen y que su administración puede tener efectos secundarios graves.



Roger Ballbrenc

## Introducción

Los hemangiomas infantiles son los tumores benignos más frecuentes<sup>1,2</sup> en recién nacidos y lactantes. Aunque la incidencia real es desconocida<sup>3</sup>, se estima que afectan a 1 de cada 10 niños, más o menos entre el 2 y el 12%<sup>4</sup> de los niños de raza blanca nacidos a término. Este porcentaje aumenta hasta el 23% cuando los recién nacidos son prematuros con un peso inferior a 1.200 g<sup>1,5</sup>. Las niñas están afectadas con más frecuencia, con una relación 3:1<sup>1</sup>. La localización más frecuente es el tercio superior del cuerpo, fundamentalmente cara y cuello (60%), tronco (25%) y extremidades (15%), aunque pueden asentar en cualquier región corporal<sup>6</sup>. Alrededor del 80% se presentan como un tumor solitario, aunque el 20% de los pacientes tienen más de una lesión.

La etiopatogenia es desconocida, pero se postula un desequilibrio entre los factores de crecimiento y los factores apoptóticos en el tejido afectado que serían responsables del crecimiento anómalo del tejido vascular<sup>4</sup>.

## Historia natural

La mayoría de los hemangiomas infantiles tienen una historia natural característica, que cursa en 3 etapas:

— Fase proliferativa: dura desde los primeros días de vida hasta los 9 meses aproximadamente. Por lo general, se aprecia una mácula eritematosa tenue o una mancha hipovascularizada con telangiectasias en el momento del nacimiento, que experimenta un crecimiento rápido, multiplicando su tamaño en pocos días. En este período de crecimiento, el hemangioma puede ulcerarse, con o sin sobreinfección, limitar actividades vitales para el desarrollo del bebé como la visión cuando asientan en párpado o, incluso, limitar la función respiratoria si asientan en la vía respiratoria.

La histología en esta fase muestra células endoteliales hipertróficas, con abundantes mitosis, elevado número de mastocitos y membranas basales multilaminadas. Asimismo, las células endoteliales expresan positividad para la tinción inmunohistoquímica, los marcadores GLUT-1 (transportador de glucosa expresado en la placenta y otras zonas de intercambio), FcγRII, antígeno Y de Lewis, merosina, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF)<sup>7</sup>.

— Fase de estabilización: tras la fase proliferativa, el hemangioma entra en un período

de estabilización, en el que no experimenta crecimiento ni se observa regresión.

— Fase de regresión: a partir de los 10-15 meses el hemangioma comienza a regresar. Adquiere tonalidades blanco-grisáceas en algunas zonas, que de manera progresiva sustituyen a la coloración eritematosa o violácea y disminuyen su tamaño. El hemangioma puede regresar total o parcialmente, y se observan cambios de coloración, telangiectasias residuales en el seno del hemangioma o piel redundante.

La histología en esta fase muestra apoptosis, células endoteliales planas, aparentemente inactivas en una matriz de tejido fibroadiposo. El marcador GLUT-1 se mantiene positivo a lo largo de toda la historia natural del hemangioma.

## Clasificación

Según la presentación clínica, los hemangiomas se pueden dividir en:

— Superficiales: el componente tumoral afecta sobre todo a la dermis y a la epidermis. Clínicamente es una masa carnosa, exuberante, de coloración rojo brillante.

— Profundos o subcutáneos: el componente tumoral se extiende a planos profundos, conformando una tumoración subcutánea, de consistencia blanda y tonalidad violácea que se aprecia a través de la piel que lo cubre, la cual tiene una tonalidad normal o levemente hiperpigmentada.

— Mixtos: combinación de los dos anteriores.

Otros autores prefieren clasificarlos<sup>6</sup> según el número de lesiones en:

— Hemangiomas localizados o segmentales: asientan sobre una región focal definida o sobre un área de mayor tamaño sin aparente distribución lineal ni afectación del desarrollo morfológico normal.

— Hemangiomas indeterminados: no cumplen características ni de hemangiomas localizados o segmentales, ni de hemangiomas multifocales.

— Hemangiomas multifocales: se presentan, al menos, con 10 lesiones cutáneas.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial fundamental se debe establecer con las malformaciones vasculares, que son verdaderas anomalías estructu-

## Lectura rápida



### Introducción

Los hemangiomas infantiles son los tumores benignos más frecuentes en la infancia. La mayoría de ellos no requieren tratamiento, ya que, durante años, se ha observado que la tendencia natural de los mismos es la involución espontánea. Sin embargo, alrededor del 20% precisan tratamiento, bien por generar gran deformidad o desfiguración, bien por afectar a funciones vitales que amenazan el correcto desarrollo del niño.

### Tratamiento

El tratamiento de elección han sido los corticoides administrados por vía oral, hasta el año 2008, cuando se publicó la drástica respuesta de estos tumores al tratamiento con propranolol.

El propranolol es un β-bloqueante no cardiosselectivo, cuya acción sobre los hemangiomas no está bien descrita en la actualidad. Las 3 acciones fundamentales que se han descrito como inductoras a la involución de estos tumores son: vasoconstricción, inhibición de la expresión de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y de los fibroblastos (bFGF) e inducción de la apoptosis de las células endoteliales.

No existe un protocolo de actuación estandarizado para la administración de este medicamento. La mayoría de los autores coinciden en la realización de una exploración general y estudio cardiológico previos al inicio de la toma del fármaco.



## Lectura rápida



La dosis administrada oscila entre 2-3 mg/kg/día, dividiendo la dosis total en 2 o 3 tomas al día. Se ha descrito tanto la escalada de dosis como el inicio del tratamiento con dosis plenas.

Los autores coinciden en la vigilancia de los efectos secundarios más frecuentes como la hipoglucemia, la hipotensión y la bradicardia. Inicialmente, la toma de constantes se realiza tras las primeras administraciones del fármaco y en régimen de hospitalización. Posteriormente, el control se realiza de forma ambulatoria y más espaciado en el tiempo.

Hasta ahora se han descrito efectos secundarios graves como hipoglucemia y bradicardia. No se ha descrito ningún episodio de desenlace fatal.

Se ha descrito recrecimiento de tumores tras la suspensión del tratamiento, fundamentalmente si se hallaban en fase de crecimiento.

En la actualidad sólo se han publicado series de casos. No existen ensayos clínicos que avalen la seguridad de este medicamento para esta indicación. Por ello, su administración se realiza a través de petición de fármaco de uso compasivo.



rales y morfológicas debidas a errores durante la embriogénesis (tabla 1).

## Tratamiento

En la mayoría de los hemangiomas infantiles es adecuado mantener una actitud expectante, ya que hasta el 50% han regresado a los 5 años, el 70% a los 7 años y el 90% a los 9 años. Sin embargo, el 20% de los hemangiomas presentan complicaciones durante la fase de crecimiento<sup>8</sup>, y precisan tratamiento<sup>1</sup>. Incluyen fundamentalmente los que asientan en área periorbital, área centrorfacial, vía aérea, pliegues, región anogenital y regiones con alto riesgo de ulceración, disfunción o desfiguración<sup>6</sup>. La ulceración es la complicación que se produce con mayor frecuencia<sup>9</sup>.

La primera línea de tratamiento<sup>6,10</sup> utilizada en los últimos años han sido los corticoides<sup>2</sup> administrados por vía sistémica, en dosis iniciales de 3-4 mg/kg/día, y después reduciendo dicha dosis durante períodos de al menos 6 meses de duración. La respuesta clínica de los hemangiomas ha sido aceptable, con una buena respuesta en el 50% de ellos aproximadamente. Se han registrado numerosos efectos secundarios con la administración a largo plazo de tratamiento corticoide oral.

Las alternativas terapéuticas<sup>10</sup> farmacológicas como vincristina o interferón  $\alpha$ <sup>11,12</sup> son más tóxicas y se utilizan en casos seleccionados. La radioterapia está actualmente contraindicada. La cirugía clásica es muy útil en casos sin respuesta a tratamiento médico, en lesiones fácilmente accesibles, en hemangiomas de la punta de la nariz y en párpados. El uso del láser es controvertido, aunque parece existir

consenso en que es eficaz en la reducción del dolor en los hemangiomas ulcerados. En series de casos limitadas de pequeños hemangiomas no complicados se usó la administración tópica de imiquimod crema al 5%, con resultados satisfactorios sólo para los hemangiomas superficiales de pequeño tamaño<sup>13</sup>. Asimismo, se ha publicado un artículo en el que tratan a 6 pacientes con hemangiomas superficiales, mediante la aplicación diaria, cada 12 h, de timolol al 0,5% en forma de gel con respuesta satisfactoria<sup>14</sup>. Estos tratamientos nuevos están limitados tanto por la escasa casuística como por la involución espontánea. Recientemente se ha introducido el propranolol, un bloqueante  $\beta$  no cardioselectivo, para el tratamiento de los hemangiomas infantiles. Actualmente no se han publicado resultados de ensayos clínicos que avalen su uso<sup>15</sup> y dado que aún no está aprobada su indicación en ficha técnica, continúa siendo un medicamento de uso compasivo. Se desconoce su mecanismo de acción exacto, pero hasta ahora sabemos que interfiere con las células endoteliales vasculares, regula el tono vascular, la angiogénesis y la apoptosis<sup>7,16</sup>. Los efectos del propranolol sobre el tejido tumoral se dividen en 3 etapas, en función de la diana molecular sobre la que actúan. Los efectos inmediatos son cambios de color y tamaño que se han apreciado a las 24 h de iniciarse el tratamiento y se atribuyen a la vasoconstricción mediada por la disminución del óxido nítrico (NO). Los efectos a medio plazo, como la reducción del volumen tumoral<sup>4,7</sup>, se deben al bloqueo de señales proangiogénicas como el VEGF. Los efectos a largo plazo, que se caracterizan por la inducción de apoptosis de las células endoteliales proliferantes, se traducen clínicamente en regresión tumoral<sup>17</sup>.

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de los hemangiomas y las malformaciones vasculares

	Hemangiomas infantiles	Malformaciones vasculares
Al nacimiento	Mácula tenue	Presentes/congénitas
Crecimiento	Exponencial	Proporcional al desarrollo normal del niño
Regresión	Espontánea	No regresan Pueden variar en función de estímulos hemodinámicos, cambios de presión arterial y estímulos hormonales
Proliferación endotelial	Llamativa en la fase de crecimiento	No, con tasa normal de recambio de células endoteliales
Número de mastocitos	Elevado	Normal
Inmunohistoquímica	GLUT-1 +	GLUT-1 -
Clasificación	Hemangiomas infantiles	Flujo lento: capilar, venosa, linfática, combinación de las anteriores Flujo rápido: arteriales, arteriovenosas

La farmacocinética del propranolol se conoce en los pacientes adultos, siendo la vida media entre 3,5 y 6 h, con un pico de absorción entre 1 y 3 h después de la toma<sup>11</sup>. Sin embargo, no existen datos suficientes en los pacientes menores de un año<sup>11</sup>. Los principales efectos adversos<sup>18</sup> del tratamiento con propranolol son bradicardia, hipotensión<sup>11,18</sup>, hipoglucemia, broncospasmo, alteraciones gastrointestinales y alteraciones del sueño. El uso de este fármaco puede enmascarar signos clínicos de insuficiencia cardíaca como la taquipnea o la hipersudoración.

Los principales datos clínicos que alertan frente a los efectos adversos son letargia, dificultad para conciliar el sueño, dificultad respiratoria, sudoración fría, retraso en el relleno capilar y anorexia. Sin embargo, se han publicado casos de efectos adversos que no presentaban sintomatología<sup>11</sup>. Es por ello que se establece la toma de constantes (frecuencia cardíaca, presión arterial y glucemia) durante la toma de las primeras dosis, ya que la susceptibilidad al fármaco es muy variable.

Las variables que se deben tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento incluyen la edad del paciente, historia de prematuridad, tipo de hemangioma, comorbilidad asociada, entendimiento y compromiso parental<sup>4</sup>. Los datos publicados hasta el momento recomiendan una evaluación cardiológica completa, incluyendo realización de un electrocardiograma (ECG) y una ecocardiografía electiva<sup>18</sup> previa al inicio del tratamiento<sup>11,19,20</sup>.

Las dosis indicadas oscilan entre 2 y 3 mg/kg/día<sup>1,7,16</sup>, divididas en 2 o 3 tomas. Algunos autores avalan la instauración gradual del fármaco para el mejor control de los efectos adversos. La escalada se realizaría del siguiente modo<sup>11,21</sup>:

— Se inicia con 0,17 mg/kg/dosis, realizando una toma cada 8 h<sup>18</sup>. Control de constantes 1 h después de cada toma.

— Si hay buena tolerancia, se dobla la dosis (0,33 mg/kg/dosis y 0,67 mg/kg/dosis) cada 2 tomas bien toleradas<sup>18</sup>.

— Si el paciente es menor de 3 meses, se utiliza la misma pauta de escalada, pero doblando la dosis cada 3 días de toma con controles bien tolerados.

— Asimismo, se recomienda la retirada gradual del fármaco durante 2 semanas, a mitad de dosis cada semana, por riesgo de crisis hipertensiva.

Se recomienda la determinación diaria de constantes (presión arterial, frecuencia cardíaca y glucemia) los primeros 15 días de tratamiento. Posteriormente, se indica un control

cada 15 días durante los 2 meses posteriores y evaluación cardiológica periódica durante el tratamiento<sup>1,20,22</sup>. Se recomienda iniciar tratamiento a dosis plenas con control hospitalario<sup>18</sup>. Se realizará control de tolerancia al fármaco durante al menos 48 h<sup>18</sup>. Posteriormente, el seguimiento será ambulatorio y la toma de constantes se espaciará de forma progresiva a semanal, quincenal y mensual. La retirada del fármaco debe plantearse tras la fase proliferativa, es decir, tras al menos 5-9 meses desde el inicio del crecimiento<sup>20</sup>. No hay consenso en la literatura médica respecto a si la retirada debe ser progresiva o brusca. No se han publicado complicaciones en ninguna de las dos conductas adoptadas. Algunos autores sugieren reducir la dosis durante 2-3 semanas<sup>2</sup> y seguir la evolución clínica, valorando el recrecimiento de la lesión<sup>23</sup>.

Las principales contraindicaciones incluyen<sup>1</sup>:

- Insuficiencia cardíaca no controlada.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.
- Bloqueo sinusal.
- Asma no controlada.
- Arteriopatía periférica.
- Alteración de la glucemia.
- Síndrome PHACE: malformaciones cerebrales de la fosa posterior, hemangiomas, coartación de la aorta y alteraciones cardíacas oculares (eye).

## Bibliografía



- Importante    ●● Muy importante

1. Michel JL, Patural H. Response to oral propranolol therapy for ulcerated hemangiomas in infancy. *Arch Pédiatrie*. 2009;16:1565-8.
2. ●● Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2001;137:1208-13.
3. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: How common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatric Dermatology*. 2008 25:168-73.
4. ● Hemangioma Investigator Group, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal and perinatal characteristics. *J. Pediatr*. 2007;150:291-4.
5. Garzon MC, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Haggstrom AN, Horii K, et al Hemangioma Investigator Group. Comparison of infantile hemangiomas in preterm and term infants: a prospective study. *Arch Dermatol*. 2008;144:1231-2.
6. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118:882-7.
7. ●● Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358:2649-51.

## Bibliografía recomendada

Bayliss SL, Berk DR, Van Hare GF, Balzer D, Yamada K, Lueder G, et al. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:319-20.

*Los autores de este artículo, como todos los profesionales que hemos utilizado hasta ahora este fármaco, priorizan la seguridad de los pacientes a quienes les es administrado. Realizan una división interesante entre los pacientes menores de 3 meses, en los que recomiendan una hospitalización de 24 h y los mayores de 3 meses, en los que sugieren una escalada de dosis más lenta y posibilidad de seguimiento ambulatorio. Coinciden en la falta de consenso, de protocolos y de estudios que aseguren la seguridad del uso de este fármaco.*

Gelmetti C, Frasin A, Restano L. Innovative therapeutics in pediatric dermatology. *Dermatol Clin*. 2010;28:619-29.

*En este artículo se revisan las alternativas terapéuticas en dermatología pediátrica. En el apartado de hemangiomas incluye el uso de apósitos "compresivos" para el tratamiento de hemangiomas que no precisan tratamiento oral y que no están situados en localizaciones periorificiales o en las que la presión resulte contraproducente. Incluye una tabla comparativa entre los corticoides orales y el propranolol.*

Jinnin M, Ishihara T, Boye E, Olsen BR. Recent progress in studies of infantile hemangioma. *J Dermatol*. 2010;37:283-98.

*Este artículo realiza un repaso del concepto de neovascularización, que se deriva en vasculogénesis y angiogénesis. Asimismo, repasa las distintas hipótesis etiopatogénicas de los hemangiomas infantiles y los factores de crecimiento e inmunohistoquímicos que ayudan a realizar un diagnóstico correcto, así como a investigar el origen etiopatogénico de éstos, que en la actualidad sigue siendo desconocido.*

## Bibliografía recomendada

Lamy S, Lachambre MP, Lord-Dufour S, Béliveau R. Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration and differentiation of endothelial cells. *Vascul Pharmacol*. 2010 (Epub ahead of print).

*Este estudio demuestra que el propranolol interfiere en pasos críticos del proceso de neovascularización, y no presenta efectos citotóxicos, ya que no promueve ni la apoptosis, ni la necrosis celular. Su efecto se debe fundamentalmente a la detección del crecimiento celular en fases G0/G1. Además promueve otros mecanismos como la inhibición de VEGFR-2 a través de receptores tirosincinasa. Inhibe la expresión de VEGF a través de receptores adrenérgicos.*

Schwartz RA, Sidor MI, Musumeci ML, Lin RL, Micali G. Infantile haemangiomas: a challenge in paediatric dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:631-8.

*Es un artículo de revisión que repasa y actualiza los aspectos epidemiológicos, patogénicos, clínicos y terapéuticos de los hemangiomas infantiles.*

Sidbury R. Update on vascular tumors of infancy. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22:432-7.

*Este artículo repasa los conceptos sobre los hemangiomas infantiles, incluyendo los hepáticos, el síndrome PHACE, el hemangioendotelioma kaposiforme y el angioma en penacho. Además, pone de relevancia el papel del propranolol para el tratamiento de los hemangiomas infantiles en los últimos años.*

- Pérez RS, Mora PC, Rodríguez JD, Sánchez FR, de Torres J de L. Treatment of infantile hemangioma with propranolol. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:152-4.
- Kim H J, Colombo M, Frieden I J. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:962-72.
- Wernw J A, Dünne A A, Lippert B M, Folz B J. Optimal treatment of vascular birthmarks. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:745-56.
- ● Lawley L P, Siegfried E, Todd J L. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risk and recommendations. *Pediatric Dermatology*. 2009;26:610-14.
- Bruckner A L, Frieden I J. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:477-93.
- Martínez M I, Sánchez-Carpintero I, North P E, Mihm M C Jr. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol*. 2002;138:881-4.
- Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Arch Dermatol*. 2010;146:564-5.
- Frieden I J, Drolet B A. Propranolol for infantile hemangiomas: promise, peril, pathogenesis. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:642-4.
- Theletsane T, Redfern A, Raynham O, Harris T, Prose N S, Khumalo N P. Life-threatening infantile haemangiomas: a dramatic response to propranolol. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1465-6.
- Storch C H, Hoeger P H. Propranolol for infantile hemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010;163:269-74.
- Siegfried E C, Keenan W J, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;359:2846.
- Manunza F, Syed S, Laguda B, Linward J, Kennedy H, Gholam K, et al. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. *Br J Dermatol*. 2010;162:466-8.
- Santos S, Torrelo A, Tamariz-Martel A, Dominguez M J. Observaciones clínicas sobre el uso de propranolol en hemangiomas de vía aérea infantil. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010. En prensa.
- Zimmermann A P, Wiegand S, Werner J A, Eivazi B. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:338-42.
- Sans V, Dumas de la Roque E, Boralevi F. Traitement des hémangiomes infantiles par propranolol. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135S:95.
- López Gutiérrez J C. Propranolol and hemangiomas. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:461.
- Buckmiller L M. Propranolol treatment for infantile hemangiomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17:458-9.