

Hemangioma infantil gigante y su respuesta al propranolol

Giant Infantile Hemangioma and Its Response to Propranolol

Roberto Rodríguez García¹

Roberto Rodríguez Silva²

Jesús Enrique Vargas Álvarez³

¹. Socio titular de la Academia Mexicana de Pediatría (ACA-MEXPED), Minatitlán, Veracruz, México.

². Médico familiar del Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 36, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Cardel, Veracruz, México.

³. Residente de Pediatría del Hospital General de Zona No.71, IMSS, Veracruz, Veracruz, México.

Responsable de correspondencia: Dr. Jesús Enrique Vargas Álvarez, Cuitláhuac, s/n, colonia Insurgentes Norte, C. P. 96710, Minatitlán, Veracruz, México. Correo electrónico: varalv_98@outlook.com

RESUMEN

Los Hemangiomas Infantiles (HI) corresponden a uno de los trastornos dermatológicos más frecuentes en la edad pediátrica, con una prevalencia de entre 4 y 10 % del total de los recién nacidos. Su origen se teoriza a partir de una respuesta proliferativa de células de estirpe vascular frente a estímulos angiogénicos. Desde el año 2014, la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés), ha aprobado el uso de propranolol como terapia médica de primera línea para el manejo terapéutico de estas lesiones y, aunque continúan realizándose múltiples ensayos clínicos, otros betabloqueadores no han demostrado ser superiores a este medicamento. El presente, reporta el caso de un lactante femenino, sin aparentes antecedentes de importancia, quien presentaba un hemangioma que abarcaba la totalidad de la órbita derecha y que condicionaba ptosis palpebral de origen mecánico, en quien se inició tratamiento con propranolol a dosis de 1 mg/kg/día. La lesión remitió casi en su totalidad a los 10 meses de iniciado el tratamiento. El uso del propranolol ha mejorado el pronóstico de los pacientes con hemangiomas y disminuido la tasa de cirugía y las complicaciones asociadas. Este medicamento induce la regresión de las células del hemangioma a través de la inhibición del Factor De Crecimiento Endotelial Vascular A (VEGF-A), mediado por la vía del Factor Inducible Por Hipoxia 1α (HIF 1α). Deben vigilarse de manera

estrecha los posibles efectos adversos asociados a su mecanismo bloqueador beta, pero se considera la primera opción farmacológica para el manejo de estas lesiones.

Palabras clave: hemangioma, betabloqueadores, propranolol.

Fecha de recepción: 13 de agosto 2024

Fecha de aceptación: 02 septiembre 2024

ABSTRACT

Infantile Hemangiomas (IH) correspond to one of the most frequent dermatological disorders in pediatric age, with a prevalence of between 4 and 10 % of all newborns. Its origin is theorized from a proliferative response of vascular cells to angiogenic stimuli. Since 2014, the Food and Drug Administration (FDA) has approved the use of propranolol as a first-line medical therapy for the therapeutic management of these lesions, and although multiple clinical trials continue to be carried out, other beta blockers have not been shown to be superior to this medication. In this case, it's a female infant, with no apparent significant history, who presented a hemangioma that encompassed the entire right orbit, and which caused eyelid ptosis of mechanical origin, in whom treatment with propranolol was started at a dose of 1 mg/kg/day. The lesion regressing almost in its entirety 10 months after starting the treatment. The use of propranolol has improved the prognosis of patients with hemangiomas, reducing the rate of surgery and associated. Propranolol induces regression of hemangioma cells through inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A), mediated by the Hypoxia-Inducible Factor 1α (HIF 1α) pathway. Possible adverse effects associated with its beta blocker mechanism must be closely monitored, but it is considered the first pharmacological option for the management of these lesions.

Keywords: hemangioma, adrenergic beta antagonist, propranolol.

INTRODUCCIÓN

El hemangioma corresponde al tumor benigno más frecuente en la edad pediátrica, con una prevalencia de entre 4 y 10 % de los recién nacidos. Es una neoplasia originada por una proliferación anormal de células endoteliales, cuya patogenia se encuentra relacionada a una respuesta aberrante de células madre pluripotenciales a estímulos angiogénicos, como lo es la hipoxia y la acción del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.¹⁻⁴

Se han determinado algunos factores predisponentes a la aparición de estas lesiones, como lo es la raza caucásica, el sexo femenino, la prematurez, el bajo peso al nacimiento o la presencia en el embarazo de anomalías placentarias. La presencia de más de 5 HI, así como su ubicación en el área facial o lumbosacra, obliga a descartar síndromes como PHACE y lumbar, los cuales se encuentran asociados a diversas malformaciones congénitas.¹⁻⁵

Se distinguen tres etapas muy bien delimitadas en la historia natural de estas neoplasias: una proliferativa, caracterizada por un crecimiento acelerado de la lesión, alrededor de los 3 meses de edad (aunque esto no excluye que aparezcan al nacimiento); posteriormente una estabilización, que comprende aproximadamente entre los 9 y los 12 meses; para finalmente involucionar al cumplir el primer año, aunque puede permanecer hasta el inicio de la preadolescencia.²⁻⁵ Las complicaciones de los HI incluyen ulceración, obstrucción o deterioro funcional, hipotiroidismo y secuelas estéticas. Los diagnósticos diferenciales consisten principalmente en otros tumores y malformaciones vasculares, aunque los HI a veces pueden simular neoplasias no vasculares o anomalías del desarrollo. El diagnóstico suele ser clínico y rara

vez está indicada la biopsia. La ultrasonografía de alta frecuencia puede ayudar con el diagnóstico diferencial, en especial con lesiones subcutáneas. Se recomienda siempre un abordaje multidisciplinar, sin embargo, el médico de atención primaria y el pediatra deben encontrarse completamente capacitados para la atención de esta patología.¹⁻⁶

Para el tratamiento de los hemangiomas, en el año 2014 fue aprobado por la FDA el uso de propranolol, un beta bloqueador no selectivo, que se estima desfavorece la proliferación vascular. Al ser una opción barata, confiable y con pocos efectos adversos, su uso se ha determinado como la primera línea del tratamiento de esta patología.⁶⁻⁹

Presentamos el caso de una paciente afectada por un HI, quien recibió manejo desde los 2 meses de edad; tuvo una regresión de las lesiones, así como una mejoría en sus condiciones clínicas.

Caso clínico

Femenino de 2 meses de edad, peso al nacimiento de 3400 gramos, sin complicaciones perinatales, o antecedentes heredofamiliares de importancia, quien acudió a consulta médica privada por la presencia de hemangioma abultado que abarcaba el cuarto superior derecho de la cara y se extendía hacia la zona posterior de la cabeza. Involucraba al párpado superior y causaba ptosis mecánica, los bordes proliferaban como "olas de mar" e invadían la piel de la cara. El hemangioma se extendía hacia la región posterior y afectaba la zona del lado derecho del cráneo: frontal, temporal, parietal y occipital, hasta llegar al borde posterior de la terminación del cabello (figura 1). Ante la posibilidad de la pérdida de la función de ojo derecho (ambliopía), se le inicio propranolol (10 meses) y betametasona oral (único ciclo de 7 días), con lo



Figura 1. Al momento de la atención inicial, la paciente presentaba un hemangioma que abarcaba la totalidad de la región orbitaria derecha, y que se extendía a través del cráneo hasta llegar a la nuca.



Figura 2A. Revaloración de la paciente alrededor del primer mes del tratamiento, donde se observa un inicio en la regresión del hemangioma, el cual desaparece aproximadamente a los 10 meses de edad, como se observa en la figura 2B.

cual el párpado superior derecho disminuyó de tamaño rápidamente y hubo apertura palpebral, de modo que se evitó el daño ocular permanente (figura 2A). La involución del hemangioma fue paulatina, hasta desaparecer a los 10 meses de tratamiento. Quedaron algunas secuelas, como la presencia de telangiectasias en donde estaba el hemangioma, madarosis supraciliar derecha y la apertura palpebral un poco menor a la del lado contralateral (figura 2B).

DISCUSIÓN

La mayoría de los HI se puede manejar de forma conservadora, pero para aquellos que requieren un tratamiento activo, el manejo se ha revolucionado en la última década con el descubrimiento del propranolol. Los pacientes que puedan requerir una intervención activa deben ser revisados por un especialista, idealmente antes de las 5 semanas de edad para mitigar el riesgo de secuelas.¹⁻⁵

El propranolol induce la regresión de las células del hemangioma a través de la inhibición del Factor De Crecimiento Endotelial Vascular A (VEGF-A), mediado por la vía del Factor Inducible Por Hipoxia 1α (HIF 1α). El tratamiento puede comenzar para la mayoría de los lactantes en el ámbito ambulatorio y el régimen de dosificación empleado con mayor frecuencia es de 1 mg/kg dos veces al día. Aunque se ha continuado con diversos ensayos clínicos, no se ha demostrado la superioridad de otros betabloqueadores por encima de este medicamento.⁶⁻⁹

Se han reportado diversos efectos secundarios en niños que son tratados con propranolol para hemangiomas infantiles: bradicardia, hipotensión, hipoglicemia, diarrea, disturbios del sueño, constipación, vómitos, cambios de color de manos y pies, disminución de la actividad física, hiporexia, entre otras. La niña de este caso clínico no presentó ningún efecto adverso. La respuesta del hemangioma al propranolol fue excelente. Inmediatamente iniciado el tratamiento, el hemangioma dejó de proliferar, disminuyó de grosor y se logró la apertura palpebral, con lo cual se evitó la ambliopía y el daño permanente del ojo derecho.

Se han implementado muchas modalidades terapéuticas en el tratamiento de los hemangiomas complicados, incluidos: corticosteroides sistémicos, láser, imiquimod tópico, cirugía, e inmunomoduladores, sin embargo, su utilidad queda confinada para escenarios específicos, como la ulceración, o aquellos asociados a múltiples síndromes.^{1-5,10} En nuestra experiencia, el uso de esteroide fue orientado hacia una disminución de los componentes inflamatorios, y al ser un ciclo corto, no se manifestaron las complicaciones clásicas, asociadas al uso de estos medicamentos ni tam-

poco alguna reacción adversa al mismo.

Para HI pequeños y superficiales, se puede considerar maleato de timolol tópico o láser de colorante pulsado. Donde el HI involuciona con secuelas cutáneas, se ha informado una variedad de intervenciones, que incluyen cirugía, láser y embolización.^{1-5,10} Afortunadamente, la intervención médica oportuna, así como la adecuada respuesta terapéutica de este escenario, favoreció la limitación de secuelas funcionales y estéticas, para beneficio de nuestra paciente.

CONCLUSIONES

Por su alta frecuencia, el diagnóstico y tratamiento del HI debe ser un elemento obligado en el saber del médico de atención primaria, sea este médico general, familiar o pediatra. El inicio del tratamiento oportuno permitirá la reducción de complicaciones y secuelas funcionales y estéticas, favoreciendo una regresión oportuna de la patología. Los bloqueadores beta no selectivos, como el propranolol, han demostrado ser una opción con una excelente relación costo/beneficio, por lo cual pueden ser indicados desde el diagnóstico, con las medidas generales para la implementación de cualquier medicamento, en búsqueda de una adecuada evolución clínica del paciente.

REFERENCIAS

1. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, Van Esso Arbolave DL, Febrer Bosch MI, Carrasco Sanz A, De Lucas Laguna R, Del Pozo Losada J, et al. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *Anales de Pediatría*. [En línea]. 2016; 85(5): 256-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.10.004>
2. Toledo-Bahena ME, Camargo-Sánchez K, Vidaurri-De La Cruz H, Valencia-Herrera AM, Sáez-de Ocariz MM, Duarte-Abdala MR, Osuna-Osuna J, et al. Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento del hemangioma infantil. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. [En línea]. 2024; 81(92): 14448. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/BMHIM.24000069>
3. Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LCF. Infantile Hemangioma. Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentation and Assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. [En línea]. 2021; 85(6): 1379-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.019>
4. Sebaratnam DF, Rodríguez Bandera AL, Wong LCF, Wargon O. Infantile Hemangioma. Part 2:

- Management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. [En línea]. 2021; 85(6): 1395-1404. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.020>
5. Kaulanjan-Checkmodine P, Oucherif S, Prey S, Gontier E, Lacomme S, Loot M, Miljkovic-Licina M, et al. Is Infantile Hemangioma a Neuroendocrine Tumor? *International Journal of Molecular Sciences*. [En línea]. 2022; 23(9): 5140. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms23095140>
6. Chu DH, Castelo-Soccio L, Wan J, Gelfand JM, Shaddy RE, Shah KN, Perman MJ, Treat JR, Yan AC. Retrospective Analysis of Beta-Blocker Instituted for Treatment of Hemangiomas (RABBIT Study). *Clinical Pediatrics*. [En línea]. 2014; 53(11): 1084-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0009922814535660>
7. El Hachem M, Gesualdo F, Diociaiuti A, Berti I, Vercellino N, Boccaletti V, Neri I, et al. Safety and Effectiveness of Oral Propranolol for Infantile Hemangiomas Started before 5 Weeks and after 5 Months of Age: An Italian Multicenter Experience. *Italian Journal of Pediatrics*. [En línea]. 2017; 43(1): 40. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0357-9>
8. Léaute-Labrèze C, Boccara O, Degrugillier-Chopin C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbé G, Gautier S, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics*. [En línea]. 2016; 138(4): e20160353. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0353>
9. Shah SD, Baselga E, McCuaig C, Pope E, Coulie J, Boon LM, Garzon MC, et al. Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. *Pediatrics*. 2016; 137(4): e20151754. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1754>
10. Solman L, Glover M, Beattie PE, Buckley H, Clark S, Gach JE, Giardini A, et al. Oral Propranolol in the Treatment of Proliferating Infantile Haemangiomas: British Society for Paediatric Dermatology Consensus Guidelines. *British Journal of Dermatology*. [En línea]. 2018; 179(3): 582-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjd.16779>