

Actualización de los Hemangiomas Infantiles: cuando y como tratar.

Barabini L¹, Jaime LJ², Grees SA³

Resumen

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores benignos más frecuentes de la infancia. Están compuestos por pequeños vasos de luces estrechas y endotelio hiperplásico. Tienen crecimiento rápido y luego involución lenta. Ocurren en el 10 al 15% de la población y son más frecuentes de observar en recién nacidos pretérmino, bajo peso y en el sexo femenino. Entre el 10-20% requieren intervención por complicaciones tales como destrucción tisular, desfiguración o compromiso de órganos vitales. Actualmente contamos con medidas eficaces y seguras para su tratamiento por lo que realizamos una revisión de las opciones terapéuticas más utilizadas en la dermatología pediátrica. Entre los de uso sistémico mencionaremos al propranolol, corticoides, vincristina, interferón y captopril. Dentro de los de uso local incluiremos el maleato de timolol al 0,5 %, propranolol al 1%, e imiquimod al 5 %.

Summary

Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign tumors of infancy consisting of tangled masses of blood vessels and a projecting endothelium with hyperplasia. They present rapid growth, followed by slow involution. They occur in 10-15% of the population. They are more common in preterm, low weight and female. Between 10-20% of cases require intervention due to complications such as tissue destruction, disfigurement or compromise of vital functions (vision, feeding, breathing). We currently have effective and safe treatments and therefore we review the most commonly used options. Amongst the systemic options used we mention propranolol, corticoids, vincristine, interferon and captopril. Amongst the local options used we include timolol maleate 0.5%, propranolol 1%, and imiquimod 5%.

Hemangiomas Infantiles

Los HI son los tumores benignos más frecuentes de la infancia. Proviene de células endoteliales y están compuestos por pequeños vasos de luces estrechas y endotelio hiperplásico. Tienen crecimiento rápido y luego involución lenta y se caracterizan por inmunomarcarse con una proteína transportadora de glucosa llamada Glut-1. Afecta del 10 al 15% de la población y el 20% está presente al nacer, siendo más frecuente de observar entre las 2 y 4 semanas de vida. Si bien son esporádicos el 12% tiene algún familiar de 1^{er} grado afectado^{1,2}.

Son más frecuentes en recién nacidos pretérmino (RNPT), bajo peso al nacer, sexo femenino (2,5 hombres: 4 mujeres), embarazos múltiples, edad materna avanzada, preeclampsia, antecedente de punción de vellosidades coriónicas y alteraciones placentarias^{1,3}.

El 20% tienen al menos dos hemangiomas y el 30% presentan lesiones múltiples. El 65% localizan en cara y cuello y el 25 % en tronco⁴.

Su patogenia es desconocida pero se la vincula con una alteración en la angiogénesis fisiológica que continúa en la vida postnatal. Existen teorías que la relacionan con un desorden intrínseco de las células endoteliales, la presencia de un precursor común derivado de una célula tipo stem-cell y factores angiogénicos secretados por estructuras vecinas, entre otras causas.

Por inmunohistoquímica se observó que los hemangiomas infantiles y el tejido placentario trofoblástico tienen marcadores moleculares comunes tales como el Glut-1, antígeno Lewis, receptor II Fc gamma (CD32) y merosina^{1,3}.

Datos recientes sugieren que los HI representan una expansión clonal de las células endoteliales tras sufrir una mutación somática en uno o varios de los genes que desempeñan un papel importante en el crecimiento vascular o en las vías reguladoras^{1,3}.

Clínicamente comienzan con una primera fase donde se observa desde una mácula rosada, eritematoviolácea hasta lesiones azuladas, acrómicas o pápulas eritematosas del tamaño de una cabeza de alfiler⁴.

En las primeras semanas durante la segunda fase o de de crecimiento hay una marcada angiogénesis.

¹ Médica de planta

² Jefa de residentes

³ Jefa de Unidad

Dirección Postal. Lidia Barabini. Unidad de Dermatología Pediátrica. Sector Anomalías Vasculares Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) CABA.
E-mail: lidiabarabini@yahoo.com.ar

El 80% detienen su proliferación alrededor del 5º mes y entre el 6º y 8º mes permanece estacionario (tercera fase) iniciándose luego la fase de involución (cuarta fase). Esta última puede extenderse de 3 a 10 años y se caracteriza por un aclaramiento y disminución del volumen, reemplazado por tejido fibroadiposo. Pueden dejar cambios residuales como hipopigmentación, atrofia, telangiectasias y piel redundante. Se los divide a su vez en superficiales, profundos o mixtos².

Complicaciones

Entre el 20 al 40% de los HI pueden presentar complicaciones. La ulceración (Foto 1) es la complicación más frecuente principalmente en aquellos hemangiomas superficiales, segmentarios y en placa y en los que se encuentran ubicados en áreas de roce y pliegues. Las úlceras son dolorosas y pueden sobreinfectarse especialmente por patógenos como el *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y la *Pseudomona aereuginosa* pudiendo causar hasta cuadros de sepsis^{1, 3}. Las hemorragias son otra complicación observada si bien la magnitud en general no presenta gravedad^{2, 5}.

Los de gran tamaño pueden causar hipotiroidismo, insuficiencia cardíaca congestiva y coagulopatía².

Cuando y cómo tratar

Debido a su involución espontánea Lister y Camb en 1938 proponen en la revista Lancet el principio de "Watchful waiting" ("espera vigilada"), luego denominada "watch and see" ("esperar y ver")⁶. Entre un 10-20% de los HI denominados por Odile Enjolras "hemangiomas alarmantes" pueden complicarse². Dentro de los HI alarmantes se encuentran aquellos que por su localización pueden comprometer un órgano vital por ejemplo HI que ocluyen la visión (Foto 2), HI intrahepáticos, los que por su extensión y por su gran tamaño pueden provocar desfiguración o aquellos que en la fase de crecimiento pueden ulcerarse como los HI localizados en área del pañal² (Foto 3), requiriendo tratamiento en forma activa para evitar posibles complicaciones.

Los estudios complementarios que se utilizan con frecuencia son la ecografía cerebral y abdominal cuando los HI se encuentran en la línea media o el número es mayor a cinco y cuando se asocian a cuadros sindrómicos (ej: Síndrome PHACE, LUMBAR, SACRAL) donde se realizarán estudios por imágenes más complejos e interconsultas con los especialistas según la complicación diagnosticada²⁻⁵.

Tratamiento Sistémico

1. Propanolol

El propanolol, beta bloqueante no selectivo utili-

FIGURA N°1

Hemangioma infantil nasal y de labio superior ulcerado.



zado habitualmente para patologías cardiovasculares, fue propuesto como opción terapéutica en HI complicados por Cristhine Léauté-Labrèze en la Jornada Dermatológica de París en el 2007. Posteriormente en el 17th Workshop on Vascular Anomalies del 2008 se presentó una serie de 18 pacientes tratados con propanolol a 2 mg/kg diarios observándose cambios en el color y tamaño de las lesiones a las 24 horas de comenzado el tratamiento. En la actualidad se han publicado más de 200 artículos con muy buenos resultados^{4, 7}.

Aunque su indicación aun no está aprobada para esta patología, su uso ha desplazado a los corticoides sistémicos. La dosis más empleada es a 2mg/kg/día repartida cada 8 o 12 hs⁸.

El efecto terapéutico incluye: vasoconstricción, disminución de los factores de crecimiento (expresados en los genes VEGF y bFGF), a través de la disminución de la proteína cinasa RAF –activada y la activación de la apoptosis de células del endotelio capilar⁹.

Sus efectos adversos son poco frecuentes, pero se han reportado casos de hipoglucemia, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, pudiendo manifestar letargo, inquietud, dificultad para respirar, sudoración, piel fría y pegajosa, llenado capilar retardado y disminución del apetito.

Presenta buena absorción, siendo máxima entre 1

FIGURA N°2

Hemangioma infantil mixto en cara con oclusión de la visión.



a 3 horas. La vida media reportada fue entre 3,5 y 6 horas en adultos, pero los efectos suelen durar más de lo previsto¹⁰.

Se utiliza tanto para HI cutáneas y viscerales (buena respuesta en lactantes con hemangiomas hepáticos, con disminución de la hepatomegalia y sus complicaciones)¹¹.

Las recomendaciones para iniciar el tratamiento con propranolol en niños difieren entre las especialidades pediátricas y los diferentes centros académicos. Al igual que muchos medicamentos genéricos adaptados para su uso en la población infantil, no se disponen de datos farmacocinéticos en dicha población ni estudios prospectivos controlados que describan la administración y el seguimiento óptimo en este grupo etario.

Es recomendable utilizar un protocolo para iniciar y ajustar la medicación y contar con la participación de especialistas con experiencia en el uso de este medicamento^{10, 12}.

En nuestro servicio realizamos un protocolo para los pacientes que necesiten ser tratados con dicha medicación:

- Consulta previa con cardiología infantil quienes evalúan al paciente para comenzar con la medicación. Asimismo se indica control oftalmológico en aquellos ubicados en el área ocular.
- En pacientes menores de 3 meses o peso inferior a 5 Kg, realizamos internación en hospital de día polivalente para evaluación clínica, cardiológica y glucemia previa a la administración de la medicación y una hora posterior a la misma. Se da el alta en el día con las indicaciones precisas.
- Se indica comenzar con una dosis a 0.5 mg/kg/día cada 12 horas para luego ir aumentando la dosis cada 48 horas hasta llegar a la dosis final de 2 mg/kg/día.

FIGURA N°3

Hemangioma infantil perineal en placa ulcerado.



- Se pauta con la familia evitar ayunos prolongados y suspensión brusca del tratamiento.
 - Los pacientes son citados a controles periódicos.
 - Se mantiene hasta la regresión de la lesión, siendo conveniente no suspender antes del año de vida para evitar recidivas.
- Las contraindicaciones de su utilización son afección pulmonar aguda o crónica, broncoespasmo o dificultad respiratoria¹².

En el año 2008 comenzamos a utilizar en el servicio propranolol para el tratamiento de una paciente de 10 meses de edad portadora de un HI mixto en párpado inferior y mejilla izquierdos (Foto 4), que fue tratada en un comienzo con metilprednisona oral a dosis de 2mg/kg/día con recaídas frecuentes. Al afectar la visión iniciamos tratamiento con propranolol con rápida respuesta sin presentar efectos adversos ni recaídas al suspenderlo. Tiene un efecto estabilizador rápido, disminuyendo el tamaño y contribuyendo de esta forma a la rápida curación. Su respuesta es más favorable al administrarse en una edad temprana aunque también se obtuvieron buena respuesta en los pacientes mayores de 2 años¹³.

Consideramos al propranolol como una opción terapéutica válida, eficaz y confiable para los HI complicados por su rápido inicio de la acción, con buena tolerancia independiente del sexo, extensión, complicación o profundidad. En la actualidad es la terapéutica de elección desplazando incluso a los corticoides sistémicos. Es necesario realizar ensayos clínicos controlados que permitan comparar la efectividad y seguridad de este fármaco especialmente a largo plazo^{11, 14, 15, 16,17}

2. Captopril

Los HI serían causados por proliferación aberrante y diferenciación anómala de un derivado endotelial del mesodermo primitivo, regulado por el sistema



de renina-angiotensina (RAS) lo que motivó a proponer los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como terapéutica potencial.

Tan publicó en 2012 un trabajo que incluía 8 niños de 5 a 22 semanas de vida tratados con captopril (IECA) a 1,5 mg/kg/día cada 8 horas en dosis creciente comenzando con 0,1 mg/kg/día. La respuesta fue excelente en 3 pacientes, moderada en 2 y regular en 3. Se observó involución durante el período de seguimiento de 8-19 meses siendo interrumpido a los 14 meses edad sin recidivas. Un paciente presentó insuficiencia renal leve y transitoria que resolvió espontáneamente¹⁸.

Como conclusión la respuesta de los HI a un IECA apoya la teoría de la participación del RAS en su patogénesis, representando un cambio de paradigma en la comprensión y tratamiento de esta condición¹⁸.

Christou en 2012 presentó una serie de 17 casos con HI que fueron tratados con corticoides orales y al desarrollar hipertensión requirieron tratamiento con captopril. Al suspender el corticoide oral el captopril no logró mantener la respuesta inducida por corticoides, con empeoramiento en siete de los 12 pacientes con HI (58%)¹⁹.

En la actualidad se necesitan más estudios controlados aleatorizados y doble ciego para evaluar el tratamiento con este fármaco.

3. Corticoides orales

Constituyeron durante años el tratamiento de primera elección en los HI con excelente respuesta pero con importantes efectos adversos como hipertensión, aumento de peso, hipertricosis, alteraciones oculares, baja talla, facies cushingoides, insomnio y excitación entre otros^{1, 2, 3}.

Se utiliza la metilprednisona oral en dosis de 2 a 4 mg/kg/día durante varias semanas para luego descenderlos en forma paulatina, proceso que se realiza conjuntamente con endocrinología infantil para evaluación del eje corticoadrenal.

La respuesta terapéutica puede observarse en varios días, pudiendo presentar recidiva al suspender el tratamiento^{3, 4}.

En la actualidad son pocos los casos en los que se utiliza dicha medicación siendo reemplazado por el propranolol como primera elección.

Tratamientos de segunda línea

1. Interferón alfa

Es un inhibidor de la angiogénesis que ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de HI complicados que no respondían a la terapéutica convencional y ponían en peligro la vida del paciente.

La dosis utilizada es de 1.000.000 a 3.000.000 UI/m²/día por vía subcutánea o intramuscular. La respuesta al tratamiento oscila desde unas pocas semanas a varios meses luego de la primera aplicación.

Los efectos adversos incluyen cuadro pseudo-gripal (fiebre, cefalea, fatiga y artralgias), alteraciones hematológicas (leucopenia, neutropenia, trombocitopenia), sistema nervioso central (irritabilidad, vértigo, depresión), de la función tiroidea y de las enzimas hepáticas. Un efecto secundario particularmente preocupante es la diplegia espástica. El interferón alfa se reserva para niños con HI que amenazan la vida en los que el tratamiento con corticoides o propranolol en dosis altas ha fracasado, necesitando un estricto control neurológico^{2, 3, 6, 20, 21}.

2. Vincristina

Es un alcaloide citostático derivado de la vinca. En la literatura existen informes de su uso para ciertos tumores vasculares resistentes a corticoides orales.

Se administra por vía endovenosa central por su poder cáustico a dosis de 0,05 mg/kg en niños menores de 10 kg y a 1,5 mg/m² en aquellos que superen ese peso, con seguimiento por hematología infantil.

Se indica en pacientes con hemangiomas agresivos que no responden a los tratamientos habituales. Sus posibles efectos adversos son neuropatía

FIGURA N°5

Hemangioma infantil en mejilla derecha luego del tratamiento con timolol tópico.



periférica, estreñimiento, dolor mandibular y menos frecuentes anemia y leucopenia. Se requieren más estudios para evaluar su eficacia, incidencia de efectos adversos y dosis óptima para el tratamiento de HI^{13,6}.

Tratamiento Tópico

En la actualidad debido a los potenciales efectos adversos de las medicaciones sistémicas se han comenzado a utilizar fármacos tópicos para el tratamiento de los HI, requiriéndose mayor número de trabajos que respalden su utilización y evalúen su eficacia. Las medicaciones utilizadas son el maleato de timolol, propranolol, imiquimod y corticoides entre otros.

1. Timolol

El maleato de timolol es un betabloqueante no selectivo utilizado para el tratamiento del glaucoma en oftalmología a una concentración de 0,5% en solución o gel¹⁵.

Existen en la literatura diversos trabajos en los cuales informan su éxito terapéutico con ausencia de efectos adversos para el tratamiento de HI principalmente periorbitales^{15,21}.

En el servicio de Dermatología pediátrica del Hospital Elizalde publicamos una serie de 5 pacientes con HI no complicados que realizaron tratamiento tópico con timolol (Foto 5). Se observó una respuesta satisfactoria en la apariencia de los hemangiomas con aclaramiento y disminución discreta del tamaño principalmente en los HI en placa superficiales en un período comprendido entre 9 y 13 semanas²¹.

En la actualidad contamos con 31 pacientes en tratamiento con buena evolución y sin efectos adversos.

2. Propranolol

Se encuentra en estudio la administración tópica de esta medicación. Se lo utiliza en ungüento al 1% dos veces al día, logrando una alta concentración local en las paredes de los vasos con mínima concentración sistémica.

Karin Kunzi-Rapp publicó en 2012 un estudio realizado con 45 pacientes con HI superficiales que fueron tratados con propranolol tópico. Este estudio preliminar muestra que esta vía de administración parece tener un efecto beneficioso. Se necesitan estudios aleatorizados para confirmar la eficacia y seguridad de esta nueva terapia tópica¹⁵.

3. Imiquimod

Es un inmunomodulador tópico que ha sido indicado como seguro y eficaz para los tratamientos de HI pequeños, superficiales y no complicados¹⁵. Actúa inhibiendo el crecimiento vascular acelerando la regresión de los HI mediante un aumento de la producción de IFN α , TNF α , IFN γ y del factor tisular antiangiogénico inhibidor.

En la actualidad hay escasas series de casos que reportaron un cambio promedio en el tamaño tumoral del 60% con el uso de imiquimod trisemanal durante 4 meses.²³ Como efectos adversos se describen la presencia de inflamación, eritema, erosiones y úlceras^{15,23}.

Conclusiones

Los HI son tumores vasculares benignos habitualmente autoresolutivos frecuentes de observar en las primeras etapas de la vida. Alrededor de un 10 a 20 % presentan complicaciones por lo que requieren terapéutica activa. Dentro de las opciones el propranolol, betabloqueante no selectivo, constituye el tratamiento sistémico de elección por sus escasos efectos adversos y en segundo lugar los corticoides orales. En casos refractarios y severos se utilizan la vincristina y el interferón. Para los HI superficiales y no complicados contamos con nuevos y promisorios medicamentos locales como el maleato de timolol al 0,5 % y el propranolol ungüento al 1%.

Como conclusión es importante destacar que disponemos de medidas eficaces y seguras para el tratamiento de estos tumores vasculares, requiriendo más estudios controlados que avalen la utilización de este tipo de medicación para ofrecer al paciente y sus familias.

Bibliografía

1. **M. Larralde, E. Abad, P. Luna.** Dermatología Pediátrica. 2º Edición. Ed. Journal. Buenos Aires, Argentina. 2010. Cap. 17;505-513.
2. **S. Pueyo de Casabé, JA. Máximo.** Dermatología infantil en la clínica pediátrica. 1º edición, 1999. Buenos Aires Argentina. Páginas 269-274.
3. **Garzón María** en Hemangiomas Infantiles. Dermatología. Bologna, JL. Jorizzo, RP. Rapini Elsevier-Masson-Mosby. Madrid, España. Vol 2: 1599-1613. 2004.
4. **AL. Marqueling, V. Oza, IJ. Frieden.** Propranolol and Infantile Hemangiomas Four Years Later: A Systematic Review. *Pediatric Dermatology.* 2013;30(2): 182-191.
5. **WL. Weston, AT. Lane, JG. Morelli.** Dermatología Pediátrica; Texto y atlas color. Ed. Elsevier-Masson. Mosby. Barcelona, España. 2008; 395-397.
6. **P. Lloret.** Tratamiento médico de los hemangiomas. *An.Sist.Sanit.Navar.* 2004; 27(1): 81-92.
7. **E. Berdión Sevilla, Hernández Viel.** El propranolol revoluciona el tratamiento de los hemangiomas en la infancia. *MEDISAN.* 2013 (17); 7.
8. **Sánchez-Carpintero, R. Ruiz-Rodríguez, J.C. López-Gutiérrez.** Propranolol en hemangiomas infantiles: eficacia clínica, riesgos y recomendaciones. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102:766-79.
9. **C. Léauté-Labrèze, E. Dumas de la Roque, T. Hübiche.** Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy *N Engl J Med* 2008; 358:2649-2651.
10. **J. Mazereeuw-Hautier, PH. Hoeger, S. Benlahrech,** Efficacy of Propranolol in Hepatic Infantile Hemangiomas with Diffuse Neonatal Hemangiomatosis. *Journal of Pediatrics.* 2010;157(2):340-342.
11. **J. Jaime, L. Barabini, T. Nijamin, SA. Grees.** Uso de propranolol en Hemangiomas infantiles ulcerados. Trabajo en cartel, Reunión Internacional de Terapéutica Dermatológica, Buenos Aires, mayo de 2013.
12. **LP. Lawley, E. Siegfried, JL. Todd.** Propranolol Treatment for Hemangioma of Infancy: Risks and Recommendations. *Pediatric Dermatology* 2009; 26(5):610-614.
13. **LE. Valle, LN. Barabini, SA. Grees,** Hemangioma periorbitario tratado con propranolol. *Rev. Asoc. Med. Arent.* 2009;122(4):14-18.
14. **M. Hasan, M. Rahman, S. Hoque.** Propranolol for hemangiomas. *Pediatric Surgery International* 2013; 29(3):257-262.
15. **K. Kunzi-Rapp.** Topical Propranolol Therapy for Infantile Hemangiomas *Pediatric Dermatology* 2012;29(2):154-159.
16. **C. Castro, L. Suar, A. Olivera, A. Gutiérrez.** Tratamiento con propranolol para los hemangiomas de la infancia. Comunicación de 12 nuevos casos. *Dermatol. Argent.,* 2012;18(1): 36-43.
17. **MT. Betlloch-Mas, A. Martínez-Miravete, AI. Lucas-Costa, A.I.** Tratamiento de hemangiomas infantiles con propranolol en régimen de control ambulatorio. Estudio prospectivo. *Actas Dermo-Sifiliográficas,* (103); 9:806-815.
18. **ST. Tan, O'Donnell, JA. Mathy, P. Leadbitter.** Treatment of infantile haemangioma with captopril. *British Journal of Dermatology - British Association of Dermatologists* 2012; (167):619-624.
19. **EM Christou, O. Wargon** Effect of captopril on infantile haemangiomas: A retrospective case serie. *Australasian Journal of Dermatology* 2012;(53): 216-218.
20. **BA. Drolet, NB. Esterly.** Hemangiomas in Children. *N Engl J Med* 1999; (341):173-181.
21. **TR. Nijamin, GP. Sciancalepore, LN. Barabini, MM. Palmieri, SA. Grees.** Timolol tópico para el tratamiento de hemangiomas infantiles. *Dermatol. Argent.* 2012, 18: 208-212
22. **C. Greet, S. Ingeborg, Z. Thierry.** The safety and efficacy of glaucoma medication in pediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009;(46):12-18.
23. **M. Noguera, V. Lombardi, y MM. Rossi.** Hemangiomas infantiles. *Arch. Argent. Dermatol.* 2013;(63): 36-44.