



ORGANO DEL QUE EMANA: Área Clínica de la Piel Área Clínica Materno-Infantil	IT-75-ACP-MED-DER-PED-01/14 FECHA: 24-01-2014
ASUNTO: PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON PROPRANOLOL USO COMPASIVO EN HEMANGIOMAS INFANTILES	DESTINATARIOS: Servicio de Dermatología Servicio de Pediatría

Introducción

Los hemangiomas son proliferaciones vasculares benignas que crecen de manera anómala en recién nacidos. Aunque se trate de proliferaciones vasculares y no verdaderos tumores tienen capacidad de crecimiento rápido y son potencialmente peligrosos si alcanzan gran tamaño o se localizan cerca de orificios naturales como los ojos, nariz, boca y cavidad oral y región genital.

Estas lesiones son muy frecuentes, puesto que afectan al 8% de los lactantes. Se dan en todas las razas con menor incidencia en la raza negra y son tres veces más frecuentes en las niñas que en los niños.

Su frecuencia ha aumentado en los últimos años debido a diversos factores entre los que se encuentra el aumento del número de embarazos “in vitro”, el aumento de las

pruebas de diagnóstico invasivas en las gestantes (amniocentesis, biopsia corial...), el aumento de la gemelaridad así como la prematuridad y bajo peso al nacer.

La mayoría de los hemangiomas tienen tendencia a aplanarse y desaparecer con el tiempo.

El tiempo hasta alcanzar la resolución completa depende fundamentalmente del tamaño inicial, siendo los más grandes y profundos los que más tardan en desaparecer. Dependiendo de su tamaño y de su localización pueden ser un problema estético importante, porque supone tener una lesión roja, con aspecto de fresa en un lugar visible de la piel.

Sin duda, aparte de los problemas estéticos o de índole psicosocial lo más importante de los hemangiomas es su capacidad de provocar problemas de diversa índole.

Los problemas más importantes derivan de su localización anatómica:

1.- Los hemangiomas oculares, palpebrales o periorbitarios pueden provocar falta de visión si la oclusión palpebral es completa o defectos de refracción como astigmatismo, miopía etc.



2.- Los hemangiomas nasales pueden provocar dificultad para la respiración o defecto estético importante los localizados en punta nasal o hemangiomas “en Cyrano”.

3.- Los hemangiomas labiales o de la cavidad oral pueden ocasionar dificultades en la alimentación, y trastornos en la deglución si son intraorales. Los hemangiomas subglóticos pueden provocar obstrucción de las vías aéreas superiores y requerir intervención urgente.

4.- Los hemangiomas de la zona genital, cuya complicación más importante es la ulceración superficial debido al contacto con las sustancias irritantes de la orina y las heces. La ulceración provoca dolor y dificultades para conciliar el sueño, irritabilidad, etc. y son una indicación clara de tratamiento aunque su tamaño no sea excesivo.

Otra causa de problemas de graves de los hemangiomas son los síndromes complejos como el síndrome PHACE y el síndrome PELVIS así como las hemangiomatosis neonatales.

Síndrome PHACE: es un acrónimo que hace referencia a los principales síntomas y asociaciones de los grandes angiomas faciales hemilaterales:

P: malformaciones de la fosa Posterior

H: Hemangiomas faciales hemilaterales de gran tamaño

A: Anomalías arteriales (arterias cerebrales y del corazón)

C: anomalías Cardíacas

E: anomalías oculares (Eye abnormalities)

Síndrome PELVIS hace referencia a hemangiomas complicados del área urogenital-anal asociados a complicaciones neurológicas.

P: hemangiomas perineales (Perineal hemangioma)

E: malformaciones de genitales externos (External genitalia malformations)

L: Lypomyelomenoingocele

V: Vesicoureteral abnormalities

I: Imperforated anus

S: Skin tag

Hemangiomatosis neonatales. Se han descrito dos grupos, las hemangiomatosis neonatales benignas y las malignas.



Las formas benignas son las exclusivamente cutáneas pudiendo llegar en algunos casos hasta 100 hemangiomas localizados exclusivamente en la piel. Las formas malignas son aquellas en que además de múltiples hemangiomas cutáneos se objetivan mediante técnicas de imagen hemangiomas viscerales localizados en SNC, hígado, bazo, riñones etc.

Existen casos raros de niños que presentan en el nacimiento hemangiomas que ya están completamente desarrollados (hemangioma congénito); estos hemangiomas pueden presentar una involución rápida (RICH: rapidly involuting congenital hemangioma) dejando por lo general áreas cicatriciales o no involucionar (NICH: non involuting congenital hemangioma).

Etiología

La causa última de los hemangiomas no es conocida, si bien existen diversas teorías sobre su aparición.

1.-Teoría placentaria: los hemangiomas serían pequeños trozos de placenta implantada en la piel de los bebés. Al ser el tejido placentario un tejido ajeno al recién nacido se explicaría la tendencia a la involución espontánea por un mecanismo de apoptosis.

2.-Teoría de la hipoxia: los hemangiomas serían la expresión de una respuesta vascular anómala ante situaciones de falta de oxigenación (hipoxia) de los tejidos durante el desarrollo embrionario, incluso durante el parto. Esta teoría explicaría el aumento de la frecuencia de los hemangiomas en la era actual (técnicas de fertilización “in vitro”, maniobras invasivas en las gestantes, etc.) y su localización preferente en cara, cuello y cuero cabelludo.

Los hemangiomas no son hereditarios, por lo que cualquier bebé puede desarrollar un hemangioma.

Clínica y diagnóstico

Los hemangiomas no suelen verse al nacer, sino que aparecen a los pocos días de vida, cómo una **mancha de color rojo intenso** a veces precedida de un halo claro.

Pueden aparecer en cualquier lugar, aunque son mucho más frecuentes en la zona cefálica: cara, cuero cabelludo, cuello...

En su historia natural tienen una primera fase proliferativa rápida en la que crecen rápidamente. Esta fase puede durar hasta los seis meses y es la fase en la que se debe plantear la pertinencia o no de un tratamiento activo.

Pasada esta fase sigue una fase de meseta o estabilización y a partir del año suele observarse una involución o tendencia a la curación espontánea. Así, a partir más o menos del año de vida, los hemangiomas van perdiendo color y se van aplanando lentamente. Este proceso de involución suele durar unos cinco o



seis años. Todos los angiomas muestran esta tendencia a la involución, pero en más del 50% de los casos persiste o bien una cicatriz resultado de un episodio de ulceración o bien un tejido fibroadiposo residual que, aunque también involuciona lentamente con el tiempo, a veces requiere alguna corrección estética.

Clasificación

- 1.-Por su profundidad pueden clasificarse en superficiales, profundos y mixtos.
- 2.-Por su topografía se clasifican en localizados y segmentarios. Los hemangiomas segmentarios son los que aparecen en zonas metaméricas de la piel. Estos últimos tienen peor pronóstico y son más susceptibles de complicaciones y asociaciones sindrómicas.

En general los hemangiomas se diagnostican por su aspecto característico y por esta historia natural de crecimiento rápido e involución. No suele ser necesario realizar ninguna prueba de laboratorio o prueba de imagen especial (ecografías, resonancias) para diagnosticar un hemangioma excepto en los casos síndrómicos (PHACE, PELVIS) y las hemangiomatosis neonatales. En estos casos puede utilizarse técnicas diagnósticas como la ecografía, ecografía transfontanelar y REM vascular.

¿Existe alguna manera de prevenir la aparición de los hemangiomas?

No existe ninguna manera de prevenir el desarrollo de los hemangiomas. Lo que sí podemos prevenir son sus secuelas. El propranolol, aunque parece funcionar en cualquier edad y estadio del hemangioma, parece ser más eficaz cuanto antes de inicie el tratamiento. Por ello, es fundamental que cualquier paciente con un hemangioma en sitios muy visibles, hemangiomas de gran tamaño o hemangiomas que puedan comprometer una función vital sean remitidos de manera inmediata al dermatólogo, para iniciar el tratamiento cuanto antes.



Hemangioma ulcerado infantil antes y después del tratamiento con propranolol durante 18 meses.



1.OBJETO DEL PROCEDIMIENTO

El objeto de este documento es difundir el conocimiento acerca de las nuevas posibilidades de tratamiento de los hemangiomas infantiles con Propranolol siguiendo el protocolo de USO COMPASIVO en los meses previos a la comercialización del producto con la Indicación de tratamiento de Hemangiomas infantiles que requieran tratamiento sistémico.

Así mismo se incluyen en ese documento los requisitos previos básicos de seguridad a realizar antes de la introducción del jarabe de propranolol elaborado en la farmacia del Hospital general.

Ver Documento 1

Igualmente se incluye el documento vigente actualmente para “Solicitud de medicamentos en situaciones especiales (RD 1015/2009).Autorización de dirección de Farmacia (delegada por dirección médica) del HGUV

Ver Documentos SE 3 y SE 4

2. ALCANCE DEL PROCEDIMIENTO

Pacientes atendidos en el CHGUV susceptibles de tratamiento sistémico de los hemangiomas infantiles.

3. DESCRIPCIÓN

En primer lugar debemos plantearnos qué hemangiomas tratar y cuales podemos dejar a su involución espontánea. En la siguiente tabla aparecen reflejadas aquellas situaciones que consideramos de riesgo y exigen por tanto un tratamiento activo.

Tabla 1.-Indicaciones de tratamiento sistémico. Hemangiomas complicados

- 1.-Afectación de la visión o riesgo de hacerlo
- 2.-Hemangiomas viscerales con compromiso vital
- 3.-Hemangiomas de rápido crecimiento que distorsionen la anatomía local
- 4.-Afectación de vías aéreas
- 5.-Fallo cardíaco congestivo
- 6.-Hemangiomas del área genital con riesgo de ulceración o dolor
- 7.-Complicación psicosocial



Durante años no hemos dispuesto de un procedimiento médico efectivo y libre de riesgos para el tratamiento de los hemangiomas. Hace unas décadas, los hemangiomas se habían tratado con [radioterapia](#). Esta opción está descartada en la actualidad por el riesgo a largo plazo de desarrollar en la zona radiodermatitis crónica y cáncer cutáneo.

En 1968 se produjo una primera revolución en el tratamiento de los hemangiomas al descubrir que los corticoides orales a dosis muy altas podían ser efectivos. Aun así sólo respondían un tercio de los hemangiomas y los efectos secundarios eran frecuentes y potencialmente graves ya que a estas dosis los corticoides favorecen el desarrollo de infecciones graves y retrasa el crecimiento de los pacientes entre otros efectos bien conocidos de la corticoterapia.

El 12 de junio 2008, apareció la primera publicación en NEJM acerca del uso de propranolol en hemangiomas infantiles. Esta primera publicación ha supuesto una revolución total en el tratamiento de los hemangiomas, cambiando totalmente la vida y el pronóstico de nuestros pacientes y como muchas otras cosas es resultado de una observación casual.

Se trata del **tratamiento con propranolol**, un fármaco utilizado para [tratar la hipertensión](#). Se descubrió al observar que la administración de propranolol a un lactante con un hemangioma que le ocupaba más de media cara, que estaba hipertenso por culpa de las dosis altas de corticoides que estaba recibiendo, provocó de forma casi inmediata una clara mejoría del hemangioma.

Esta observación motivó la puesta en marcha de un estudio internacional multicéntrico por parte de un conocido laboratorio con el fin de poder comercializar este tratamiento. En este estudio han participado 16 países con varios centros españoles (entre ellos el Hospital General Universitario de Valencia) y se está a la espera de que se publiquen los resultados finales. Esta terapia constituye una verdadera revolución en este campo, ya que por primera vez vemos que los hemangiomas prácticamente desaparecen a los pocos meses de emprender el tratamiento. Los resultados son aún preliminares y confidenciales, pero podemos afirmar a partir de la experiencia acumulada en casos aislados y series de casos que el propranolol es efectivo en más del 90% de los casos.

4. RECURSOS HUMANOS

Personal médico y de enfermería de los Servicios de Dermatología y de Pediatría.



Bibliografía

- 1.- 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. doi: 10.1056/NEJMc0708819. No abstract available.
- 2.- Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, Chun RH, Garzon MC, Holland KE, Liberman L, MacLellan-Tobert S, Mancini AJ, Metry D, Puttgen KB, Seefeldt M, Sidbury R, Ward KM, Blei F, Baselga E, Cassidy L, Darrow DH, Joachim S, Kwon EK, Martin K, Perkins J, Siegel DH, Boucek RJ, Frieden IJ. [Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference](#). Pediatrics. 2013 Jan;131(1):128-40. doi: 10.1542/peds.2012-1691. Epub 2012 Dec 24. Review.
- 3.- Sánchez-Carpintero I, Ruiz-Rodríguez R, López-Gutiérrez JC. [Propranolol in the treatment of infantile hemangioma: clinical effectiveness, risks, and recommendations](#). Actas Dermosifiliogr. 2011 Dec;102(10):766-79. doi: 10.1016/j.ad.2011.05.003. Epub 2011 Jul 19. Spanish.



Documentos adjuntos:

Documento 1

Documentos S3 y S4

Queridos padres:

A su hijo/a se le va a administrar Propranolol en solución oral a la dosis deequivalente a 2 mgr/Kg/día en dos tomas, mañana y tarde coincidiendo con una toma de alimento para el tratamiento de un Hemangioma proliferante bajo el protocolo de Uso compasivo.

En la anamnesis realizada no existen antecedentes familiares de arritmia o de colagenopatías en la madre que contraindiquen su uso en su hijo/a.

Antes de empezar el tratamiento se le han realizado en el hospital de día del servicio de Pediatría los siguientes controles:

PA.....FC..... ACR.....

	sueño
	tranquilo
	algo inquieto
	llanto

Que han resultado normales, descartándose una arritmia, bradicardia o hipotensión que contraindique su uso.

Con el jarabe se le ha proporcionado una ficha técnica que debe leer atentamente.

Si su hijo/a experimenta alguno de estos síntomas: decaimiento, sudores fríos o manos y pies excesivamente fríos no dude en acudir al Hospital de día (mañanas laborables) o Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital General (tardes y fines de semana) donde se le realizarán para su tranquilidad los controles adecuados.

No debe administrar el jarabe si su hijo deja de tomar alimentos durante más de 6-8 horas (ayuno prolongado).

Atentamente

Dra.M.Isabel Febrer Bosch
Servicio de Dermatología

Valencia.....

Dr Emilio Ferriols
Servicio de Pediatría



SOLICITUD DE USO DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES (RD
1015/2009)

SE-3

INFORME CLÍNICO

PACIENTE D./Dña

Nº H. C.

ETIQUETA IDENTIFICATIVA DEL PACIENTE

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL / SECUNDARIOS

RESUMEN DE LA EVOLUCIÓN

PAUTAS DE TRATAMIENTO REALIZADAS HASTA LA FECHA

MEDICAMENTO SOLICITADO
POSOLOGÍA

DURACIÓN PREVISTA DEL TRATAMIENTO

JUSTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD. BENEFICIO CLÍNICO ESPERABLE

RESEÑA DE LA DOCUMENTACIÓN ADICIONAL APORTADA (si procede)

MÉDICO SOLICITANTE

Nº Col.

Vº Bº JEFE DE SERVICIO / UNIDAD

Firma

Fecha / / 20

Firma



**SOLICITUD DE USO DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES (RD
1015/2009)**

SE-4

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D./Dña. _____ he sido informado/a por
el médico especialista Dr./a. _____

del Servicio/Unidad de _____, sobre la conveniencia de recibir como
tratamiento el medicamento:

con la pauta de administración _____,

así como de los riesgos y beneficios que pudieran derivarse del mismo, pudiendo renunciar a su
administración en el momento en que lo estime oportuno.

Valencia, a ____ de _____ de 20__

NIF: _____
(paciente o su representante)

Firma: _____
(paciente o su representante)

