

AUTORES	PUESTO - CONTACTO (cargo - servicio- teléfono - correo)
FRANCISCO JAVIER CASTRILLO QUIÑONES	MIR 3º AÑO MFyC
DR. CARLOS OCHOA SANGRADOR	L. E. PEDIATRÍA. Doctor en Medicina y Cirugía.
DR. NATALIO HERNANDEZ GONZALEZ	L.E. PEDIATRIA
COLABORACIONES:	
REVISORES EXTERNOS:	

ÍNDICE:

1.- Justificación.....	pag. 2
• 1.1.- Clínica y Diagnóstico.....	pag. 2
• 1.2.- Diagnóstico diferencial.....	pag. 3
• 1.3.- Complicaciones.....	pag. 3
• 1.4.- Tratamiento.....	pag. 4
• 1.5.- Bibliografía.....	pag. 4
2.- Alcance y objetivos.....	pag. 4
• 2.1.- Población objetivo.....	pag. 4
• 2.2.- Ámbito asistencial.....	pag. 5
• 2.3.- Aspectos del proceso asistencial a los que se dirige el protocolo.....	pag. 5
• 2.4.- Objetivos.....	pag. 6
3.- Metodología de elaboración.....	pag. 6
• 3.1.- Finalidad.....	pag. 6
• 3.2.- Metodología de Búsqueda.....	pag. 6
• 3.3.- Método de Evaluación y Síntesis de la evidencia encontrada.....	pag. 6
• 3.4.- Métodos de elaboración de las recomendaciones.....	pag. 7
4.- Síntesis de la evidencia y recomendaciones.....	pag. 7
5.- Guía para la iniciación del tratamiento.....	pag. 8
• 5.1.- Anamnesis y exploración.....	pag. 8
• 5.2.- Inicio del tratamiento.....	pag. 8
• 5.3.- Ajuste de dosis.....	pag. 9
• 5.4.- Duración del tratamiento.....	pag. 9
• 5.5.- Efectos secundarios.....	pag. 9
6.- Protocolo.....	pag. 9
7.- Sistématica de implantación-evaluación.....	pag. 11
8.- Anexos.....	pag. 11

1.- JUSTIFICACIÓN: Las lesiones vasculares en la infancia se clasifican en dos grandes grupos: tumores y malformaciones vasculares. Los hemangiomas son los tumores benignos de partes blandas más frecuentes en la infancia, afectando al 2,6-4,5% de los recién nacidos. La mayor parte de ellos involucionan espontáneamente sin necesidad de tratamiento, pero entre el 5-10% de los hemangiomas, a menudo como consecuencia de su localización, conllevan una elevada morbilidad y precisan tratamiento. Su frecuencia ha aumentado en los últimos años, habiéndose achacado 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.

1.1.-Clínica y Diagnóstico: Los hemangiomas infantiles (HI) suelen aparecer en la segunda o tercera semana de vida. En un tercio de los casos, existen lesiones cutáneas precursoras, que se observan en el examen físico como una mácula acrómica, azulada o rosada, o en otros casos, como telangiectasias rodeadas por un halo pálido, que pocos días después dan lugar a la aparición del HI en forma de frutilla. Pueden encontrarse en cualquier lugar de la superficie cutánea, pero son más frecuentes en la cabeza y el cuello; esta localización se observa en el 60% de los casos. Suelen ser únicos, aunque en ocasiones son múltiples.

Los HI han sido clasificados de diferentes maneras, de acuerdo con el aspecto clínico, su configuración o su fase evolutiva. Desde el punto de vista clínico, según la profundidad de la lesión, se los ha clasificado en superficiales, profundos y mixtos. Los hemangiomas superficiales, los más frecuentes (60%), son tumores de color rojo frutilla, de superficie brillante y consistencia semejante a la goma. Los hemangiomas subcutáneos o profundos corresponden al 15% de los casos. Son tumores cubiertos por piel normal, de consistencia blanda y límites imprecisos a la palpación. La piel que los recubre puede tener un discreto tinte azulado; aparecen más tarde y tienen una fase proliferativa más prolongada que los superficiales. Su diagnóstico clínico es más difícil y los estudios por imágenes permiten diferenciarlos de las malformaciones vasculares y de otros tumores. Los hemangiomas mixtos tienen ambos componentes y ocurren en el 25% de los casos. Según su configuración, los HI se dividen en segmentarios, localizados, indeterminados o multifocales. Esta clasificación es muy relevante en cuanto a la posibilidad de complicación; el riesgo de complicación es muy alto en los segmentarios, menor en los indeterminados, y mucho menor en los localizados y en los multifocales. Los segmentarios se caracterizan por asentarse sobre un territorio cutáneo siguiendo un patrón geográfico que frecuentemente coincide con un segmento de desarrollo; ocupan superficies cutáneas más extensas, tienen un crecimiento más agresivo y prolongado, y suelen complicarse y requerir tratamiento. Este tipo de HI puede asociarse a otras anomalías estructurales y formar parte de síndromes, o también puede asociarse a hemangiomas viscerales. Los localizados aparentemente emergen de un solo punto y no son lineales ni segmentarios; los indeterminados son los no clasificables como segmentarios ni como localizados, y los multifocales corresponden a la coexistencia de más de 10 HI.

En algunos casos, los HI se asocian con algunas anomalías estructurales y constituyen los síndromes PHACES y PELVIS. En el síndrome PHACES, el hemangioma es segmentario, en casi todos los casos de localización cervicofacial y se asocia a anomalías del sistema nervioso. 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 cardíacas)

C: anomalías cardíacas

E: anomalías oculares (Eye abnormalities)

En los pacientes con síndrome PELVIS, el HI se localiza en la zona lumbosacra y puede asociarse a disrafismo oculto, u otras malformaciones urogenitales y anorrectales:

P: hemangiomas perineales (Perineal hemangioma)

E: External genital malformations

L: Lypomyelomeningocele

V: Vesicoureteral abnormalities

I: Imperforated anus

S: Skin tag

1.2.- Diagnóstico diferencial: En la mayoría de los casos, el diagnóstico es clínico, basado en el examen físico y el interrogatorio. En una minoría de los pacientes, el diagnóstico no es tan simple y se requieren estudios complementarios por imágenes o biopsia. Debe tenerse en cuenta que un HI, ya sea superficial, mixto o profundo, es blando, indoloro, con leve aumento de temperatura, no pulsátil y con las características ya explicadas en cuanto a su historia natural de aparición en las primeras semanas de vida y proliferación seguida de estabilización e involución. Cuando no se cumplen estas características, se debe sospechar que puede tratarse de otra patología. En los diagnósticos diferenciales, los métodos por imágenes más adecuados para evaluar las anomalías vasculares son la ecografía Doppler y la resonancia magnética (RM). La elección del estudio depende de las características clínicas de la lesión, incluidos su tamaño y localización. El diagnóstico diferencial debe plantearse con las malformaciones vasculares y otros tumores vasculares o muy vascularizados, como el hemangioendotelioma kaposiforme, el angioma en penacho (tufted), el granuloma piógeno, el hemangioma congénito, las metástasis de neuroblastoma y los sarcomas. Todos estos tumores tienen características clínicas, histológicas e imagenológicas diferenciales, y presentan una historia natural diferente sin el ciclo de crecimiento seguido de involución típico del HI.

1.3- Complicaciones: El compromiso de la vida de un paciente con HI por sangrado, insuficiencia cardíaca o insuficiencia respiratoria puede darse, pero es excepcional. Las complicaciones más frecuentes son la ulceración, el compromiso de funciones vitales, como la oclusión ocular, y la deformidad estética. La ulceración, la complicación más frecuente, se presenta en el 5% a 15% de los casos y siempre requiere tratamiento. Los HI con mayor riesgo de ulcerarse son los mixtos, de gran tamaño y distribución segmentaria, o los localizados en ciertos sitios anatómicos, como el labio inferior, la región retroauricular, la columela nasal, el cuello y la región perineal. En un 80% de los casos, se observa un blanqueamiento temprano central en el HI antes de la ulceración. Las comorbilidades producidas por la ulceración son múltiples e incluyen dolor, desfiguración, sobreinfección, anemia por sangrado, estrés paterno y secuelas cicatriciales. El dolor puede preceder la aparición de la úlcera. En la mayoría de los casos, el sangrado es mínimo y cesa ante la presión directa, pero puede ser muy alarmante para los padres. Existen localizaciones anatómicas que se asocian con mayor riesgo de disfunción vital, ulceración, defectos estéticos irreversibles o síndromes, por lo cual cuando un HI asienta en alguna de estas localizaciones el paciente debe ser evaluado considerando instaurar el tratamiento adecuado para anticiparse a las complicaciones o reducirlas lo más posible. Los hemangiomas orbitarios pueden provocar obstrucción del eje visual, compresión del globo ocular o crecimiento intraorbital, y dejar como secuela astigmatismo, deformación corneal, estrabismo, ptosis, proptosis y, en 40% de los casos, ambliopía. Los HI faciales pueden producir gran deformidad estética y generar un gran impacto visual. Los padres de estos pacientes suelen recibir múltiples comentarios sobre la lesión vascular de su hijo, lo que ocasiona angustia familiar. Estos comentarios, más allá del sufrimiento que ocasionan a los padres, implican en el paciente mayor de 3 años un perjuicio importante que puede interferir en la elaboración de su autoestima. Por este motivo, los HI faciales suelen tratarse aunque no afecten ninguna función vital. Los localizados en la punta de la nariz, pueden distorsionar el cartílago nasal y producir deformaciones estéticas importantes. Otros HI que suelen dejar secuelas estéticas son los localizados en las glándulas mamarias, los pabellones auriculares y los labios. Los HI de localización labial dificultan la alimentación no sólo por acción mecánica sino también por dolor, ya que suelen ulcerarse. Los HI de localización nasal, orofaríngea o laringotraqueal pueden obstruir la vía aérea y generar dificultad respiratoria. Una especial atención se debe tener con los HI del área mandibular inferior, denominados también "de la zona de la barba", ya que el 65% se asocian con HI subglóticos. Se manifiestan, en el 80% de los casos, durante el período neonatal, por ronquera, tos, estridor inspiratorio o bifásico y, a veces, cianosis, y pueden progresar rápidamente a la insuficiencia respiratoria. Otra de las localizaciones problemáticas es la zona anogenital, ya que estos HI pueden afectar la diuresis y catarsis por acción mecánica, y suelen ulcerarse por el contacto con las sustancias irritantes de la orina y las heces. Los HI parotídeos se caracterizan por tener una fase de involución más prolongada y en su evolución puede afectar la función glandular o comprimir el nervio facial. Los hemangiomas alarmantes son lesiones extensas de crecimiento desmedido, generalmente ubicadas en el área cervicofacial. Ocasionan destrucción tisular o desfiguración estética grave, pueden comprometer estructuras o funciones vitales, y ocasionar insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a flujo elevado. Los HI hepáticos focales, múltiples y difusos casi siempre requieren evaluaciones especiales y tratamiento, ya que suelen comprometer la función hepática y ocasionar insuficiencia cardíaca.

1.4.- Tratamiento: El tratamiento hasta el momento actual ha pasado por diversas fases y presentado numerosas alternativas, muchas de ellas no exentas de importantes efectos secundarios. Entre las técnicas

empleadas anteriormente, y actualmente desaconsejadas, encontramos: aplicación de sustancias intralesionales tales como: corticoesteroides, bleomicina o propranolol; aplicación tópica de corticoesteroides o imiquimod; Láser pulsado; Láser YAG; Crioterapia; y cirugía. Otras técnicas, aún no descartadas, incluyen la aplicación local de betabloqueantes (Timolol o Propranolol) tópicos. También se han probado, aunque actualmente se desaconseja su uso, tratamientos sistémicos con Interferón o Vincristina. Y aún se emplean terapias sistémicas con Corticosteroides y Sirolimus. La mayoría de estos tratamientos conllevan importantes efectos secundarios y su eficacia es, en no pocos casos, escasa.

Tras el descubrimiento, casual, en el año 2008 del efecto beneficioso del tratamiento con Propranolol oral sobre los hemangiomas se han publicado numerosas series de casos, revisiones y ensayos clínicos que apoyan esta nueva línea terapéutica como fórmula eficaz y segura para reducir el tamaño de los hemangiomas infantiles. Sin embargo, no existe un protocolo universalmente aceptado acerca de la forma en que iniciar el tratamiento, la dosis inicial a administrar, cómo ir incrementando dicha dosis, dosis máxima a alcanzar o duración del tratamiento. Esto hace preciso establecer las bases para una iniciación y seguimiento reglado del tratamiento con el fin de permitir la identificación de efectos secundarios, si apareciesen, así como de aquellas eventualidades que puedan desaconsejar o contraindicar el inicio del mismo. En la misma medida, la instauración de un protocolo en este caso, permitirá la recogida de datos con el fin de facilitar el seguimiento y la evaluación de los efectos derivados de la terapia.

1.5.- Bibliografía:

- Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cited 2015 Aug 26]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006545.pub2>
- Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. Eur. J. Pediatr. 2015; 174: 855-65.
- Léauté-Labréze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. N Engl J Med. 2015; 372: 735-46.
- Chen ZG, Zheng JW, Zhang L, Zhu L, Wang YA. A survey on clinical use of propranolol for infantile hemangiomas in mainland China. Int J Clin Exp Med 2015;8: 2138-46.
- Patel NJ, Bauman NM. How Should Propranolol Be Initiated for Infantile Hemangiomas: Inpatient Versus Outpatient. Laryngoscope 124: June 2014.
- Mansouri P; Hejazi S; Ranjbar M; Shakoei S. Propranolol in Infantile Hemangioma: A Review Article. J Skin Stem Cell. 2014; 1: e22884.
- Raphael MF, Breugem CC, Vlasveld FA, de Graaf M, Slieker MG, Pasman SG, Breur
- JM. Is cardiovascular evaluation necessary prior to and during beta-blocker therapy for infantile hemangiomas? J Am Acad Dermatol 2015;72:465-72.
- Base de datos de la FDA: Hemangeol. Disponible en línea en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>. Fecha de consulta 23/11/2015.
- Base de datos de la EMA: Hemangioli. Disponible en línea en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002621/human_med_001752.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Fecha de consulta 23/11/2015.

2.- ALCANCE y OBJETIVOS:

2.1.- Población objetivo: En la evolución natural de los HI se distinguen tres fases. La primera, proliferativa, durante la cual el HI crece rápidamente, dura unos 9 meses. La mayoría de los HI alcanza su máximo tamaño dentro de los primeros 6 a 10 meses. La velocidad de crecimiento es variable; es mayor en los primeros meses de esta fase. El seguimiento clínico debe ser más estrecho durante estas primeras semanas, ya que es la etapa en la que pueden presentarse las complicaciones. Los HI alcanzan el 80% de su tamaño alrededor del tercer mes de vida. Algunos estudios confirman que los especialistas reciben en consulta a estos pacientes cerca del quinto mes, momento en el que el HI ya alcanzó su máximo crecimiento y pudo haber producido un daño irreversible en algunas funciones vitales o una deformación estética permanente. Existe otro tipo de tumor vascular: los hemangiomas congénitos. Estos, en contraste con los hemangiomas infantiles, se desarrollan intraútero y han completado su crecimiento en el momento del nacimiento. Se presentan como tumores

 COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA	 Sacyl	PROTOCOLO CLÍNICO TÍTULO: TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS INFANTILES CON PROPRANOLOL ORAL	FECHA: 29-06-15 Página 5 de 17
--	---	---	---

violáceos con áreas grisáceas surcadas por telangiectasias y rodeadas de un halo pálido. Después del nacimiento involucionan rápidamente hasta desaparecer en 9 o 14 meses, constituyendo los hemangiomas congénitos rápidamente involutivos o RICH, o continúan creciendo proporcionalmente con el paciente y constituyen los no involutivos o NICH (por sus siglas en inglés). Estos hemangiomas también pueden comprometer el hígado, como en el caso de los HI. La segunda fase evolutiva corresponde a la estacionaria, que dura pocos meses y da paso a la última de involución, durante la cual el HI es reemplazado por tejido fibroadiposo. Los signos tempranos de involución son el aclaramiento y la disminución en el volumen de la lesión. El 30% de los HI involucionan a los 3 años de vida, el 50% al 60% aproximadamente a los 5 años, el 70% a los 7 años, y el 90% entre los 9 y los 12 años. En el 50% de los casos no tratados la resolución no es completa y quedan áreas de piel redundante o atrófica, y telangiectasias. En algunos casos, los HI se asocian con algunas anomalías estructurales y constituyen los síndromes PHACES y PELVIS.

El protocolo está dirigido al tratamiento de pacientes con hemangiomas infantiles en fase proliferativa que puedan considerarse por sus condiciones como graves. Se identifican como graves todos aquellos hemangiomas susceptibles de sufrir complicaciones relacionadas con su localización, ulceración, aparición de deformidad o asociados a síndromes de afectación general. Se incluyen en el grupo susceptible de tratamiento todos los recién nacidos de más de 4 semanas (salvo excepciones) de edad que presenten hemangiomas susceptibles de causar complicaciones y que se encuentren en fase proliferativa.

Se excluyen aquellos pacientes en los que la administración de betabloqueantes esté contraindicada.

Las contraindicaciones para la administración de betabloqueantes en niños incluyen:

- Menores de 4 semanas de vida. Excepcionalmente puede emplearse tratamiento con propranolol si existe un rápido crecimiento del hemangioma o riesgo vital inminente. En este caso considerar siempre riesgo-beneficio.
- Interacciones farmacológicas potenciales: pacientes en tratamiento con antiarrítmicos o antihipertensivos, corticoides, fenobarbital, estatinas, rifampicina... Cada caso debe analizarse de forma individualizada.
- Asma bronquial
- Cardiopatía: Bloqueo AV, enfermedad del seno, Bradicardia, hipotensión, fallo cardíaco.
- Enfermedad metabólica: tendencia a la hipoglucemia, feocromocitoma.
- Hipersensibilidad o alergia al propranolol.
- Síndrome de Raynaud.
- Sds. PELVIS y PHACES. Analizar cada caso según las indicaciones recogidas en esta guía.

2.2.- Ámbito asistencial: el protocolo va dirigido a los pediatras que desarrollen su actividad en el ámbito hospitalario. Dadas las características del tratamiento con Propranolol, debe ser prescrito, y controlado inicialmente en las unidades de pediatría hospitalaria. Solo de este modo es posible realizar una introducción segura del tratamiento y un seguimiento estrecho del paciente evitando efectos no deseados que podrían llegar a suponer un compromiso vital. Se excluye la introducción del tratamiento fuera del hospital, pudiendo, no obstante, participar los pediatras de atención extrahospitalaria en la posterior evaluación, evolución y seguimiento del paciente.

2.3.-Aspectos del proceso asistencial a los que se dirige el protocolo: afecta a procesos preventivos, diagnósticos y terapéuticos. Esto queda determinado en base a la evolución del proceso al que va dirigido. La identificación de los hemangiomas susceptibles de provocar complicaciones constituye un proceso preventivo y diagnóstico. La administración controlada de propranolol como tratamiento es un proceso terapéutico.

El establecimiento de un protocolo para la administración del propranolol en pacientes con hemangiomas permite comprobar la eficacia del mismo así como la aparición de posibles efectos secundarios y colaterales. Permite aumentar la seguridad del tratamiento.

2.4.-Objetivos: Se plantea documentar la evidencia disponible para contestar a las siguientes preguntas:

- ¿Es suficientemente eficaz y seguro propranolol oral como tratamiento de los hemangiomas congénitos?

 COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA	 Sacyl	PROTOCOLO CLÍNICO TÍTULO: TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS INFANTILES CON PROPRANOLOL ORAL	FECHA: 29-06-15 Página 6 de 17
--	---	---	---

- ¿Existe algún protocolo con recomendaciones concretas para su aplicación, que esté sustentado en estudios clínicos u opinión de expertos? Este protocolo debe incluir: indicaciones, contraindicaciones, estudios complementarios previos, condiciones de inicio (hospitalización) y seguimiento y duración del tratamiento.

3.- METODOLOGÍA de ELABORACIÓN:

3.1.- Finalidad: La finalidad del presente protocolo es determinar la forma correcta de introducir y administrar el tratamiento de los hemangiomas infantiles con propranolol oral. Actualmente no existen guías definitivas al respecto por lo que puede considerarse de relativa importancia imponer una forma estandarizada de actuación para:

- Establecer la eficacia y seguridad del propranolol oral para el tratamiento de los HI.
- Establecer las indicaciones operativas, las contraindicaciones, las dosis, los procedimientos de estudio previo, inducción, seguimiento y duración.

3.2.- Metodología de búsqueda: Se realizó una búsqueda en PUBMED desde el año 2011 con la estrategia (((("Hemangioma"[Mesh] OR "Hemangioma, Capillary"[Mesh]) OR "Hemangioma, Cavernous"[Mesh]) OR ((strawberry nevi[All Fields] OR ("hemangioma, capillary"[MeSH Terms] OR ("hemangioma"[All Fields] AND "capillary"[All Fields]) OR "capillary hemangioma"[All Fields] OR ("strawberry"[All Fields] AND "nevus"[All Fields]) OR "strawberry nevus"[All Fields])) OR ("hemangioma, capillary"[MeSH Terms] OR ("hemangioma"[All Fields] AND "capillary"[All Fields]) OR "capillary hemangioma"[All Fields] OR ("strawberry"[All Fields] AND "birthmark"[All Fields]))) AND ((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type])) AND ((2011/03/23"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])) y búsquedas simplificadas en UpToDate, Tripdatabase y Cochrane Library. Los resultados de búsqueda fueron revisados por duplicado con la lectura de título y resumen. Se revisaron las citas de los documentos seleccionados. No se realizaron restricciones de lenguaje. Además se consultaron las bases de la FDA y la EMA sobre los fármacos Hemangeol y Hemangiol respectivamente.

De los artículos encontrados se han seleccionado para su consideración una revisión sistemática de la colaboración Cochrane de 2011 (Leonardi-Bee 2011), que ha servido de punto de partida para completar la revisión, un ensayo clínico (Léauté-Labréze 2015) y una conferencia de consenso europea (Hoeger 2015).

La revisión sistemática de 2011, no recoge ningún ensayo clínico, aunque sugiere, en base a los hallazgos de estudios observacionales que el tratamiento podría ser útil. Posteriormente se han publicado otras revisiones que sólo incluyen estudios observacionales, por lo que no han sido consideradas.

El ensayo clínico de Léauté-Labréze (Léauté-Labréze 2015), tiene un tamaño muestral adecuado, con una aleatorización y un enmascaramiento correctos (se administraron diferentes fórmulas de concentración para dar el mismo volumen de medicación a cada paciente), es, pues, un estudio con una evidencia de calidad alta. El propranolol oral es más eficaz que placebo con un 60% frente a un 4%, sin observarse diferencias en efectos adversos. El efecto es importante, con un número necesario a tratar (NNT) de 1,76 (IC 95%:1,48 a 2,17). La calidad de la evidencia es por lo tanto alta.

En 2015 se ha publicado una conferencia de consenso europea, en la que siguiendo un método de consenso Delphi se realizan recomendaciones sobre indicaciones, contraindicaciones, dosificación, estudios complementarios previos, condiciones de inicio, seguimiento y duración del tratamiento. Salvo la indicación de tratamiento, la mayoría de estas recomendaciones se basan en opinión de expertos.

3.3.- Métodos de Evaluación y Síntesis de la evidencia encontrada: Se emplearon los criterios de evaluación de la validez y jerarquización de la evidencia de GRADE.

Calidad de la evidencia inicial según diseño del estudio: Alta para ensayos clínicos, Baja para estudios observacionales analíticos, Muy baja para otros estudios.

Disminuir la calidad si:

- Limitación en el diseño: Importante (-1), Muy importante (-2), Inconsistencia (-1)
- Evidencia directa: Alguna (-1) incertidumbre, Gran (-2) incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa
- Datos imprecisos (-1)
- Sesgo de notificación: Alta probabilidad de (-1)

Aumentar la calidad si

- Asociación: evidencia científica de una fuerte asociación ($RR > 2$ o $< 0,5$ basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1)
- Evidencia científica de una muy fuerte asociación ($RR > 5$ o $< 0,2$ basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2)
- Gradiente dosis respuesta(+1)
- Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado(+1)

3.4.- Métodos de elaboración de las recomendaciones: Se siguieron los criterios de graduación de la fuerza de las recomendaciones de GRADE.

Las categorías de recomendaciones sugeridas por GRADE son: Fuerte a favor («Recomendamos hacer»), Débil a favor («Sugerimos hacer»), Débil en contra («Sugerimos NO hacer») y Fuerte en contra («Recomendamos NO hacer»).

4.- SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA y RECOMENDACIONES: La revisión sistemática de 2011, no recoge ningún ensayo clínico, aunque sugiere, en base a los hallazgos de estudios observacionales que el tratamiento podría ser útil. Posteriormente se han publicado otras revisiones que sólo incluyen estudios observacionales, por lo que no han sido consideradas.

El ensayo clínico de Léauté-Labrèze (Léauté-Labrèze 2015), tiene un tamaño muestral adecuado, con una aleatorización y un enmascaramiento correctos (se administraron diferentes fórmulas de concentración para dar el mismo volumen de medicación a cada paciente), es, pues, un estudio con una evidencia de calidad alta. El propranolol oral es más eficaz que placebo con un 60% frente a un 4%, sin observarse diferencias en efectos adversos. El efecto es importante, con un número necesario a tratar (NNT) de 1,76 (IC 95%: 1,48 a 2,17). La calidad de la evidencia es por lo tanto alta.

En 2015 se ha publicado una conferencia de consenso europea, en la que siguiendo un método de consenso Delphi se realizan recomendaciones sobre indicaciones, contraindicaciones, dosificación, estudios complementarios previos, condiciones de inicio, seguimiento y duración del tratamiento. Salvo la indicación de tratamiento, la mayoría de estas recomendaciones se basan en opinión de expertos.

Nivel	Resumen de la evidencia
Alto	Propranolol oral es más eficaz que placebo, con una alta magnitud del efecto (NNT 1,76). Evidencia sustentada en un ECA de alta calidad (Léauté-Labrèze 2015)
Bajo	Existe evidencia sustentada en opinión de expertos (Hoeger 2015) sobre indicaciones, contraindicaciones, dosificación, estudios complementarios previos, condiciones de inicio, seguimiento y duración del tratamiento.

Fuerza	Recomendaciones
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de propranolol oral como tratamiento de primera elección de los hemangiomas congénitos en fase proliferativa sin síntomas de regresión o que puedan presentar complicaciones como consecuencia de su localización.
Sugerimos hacer	Se recomienda la realización de una anamnesis detallada previa a la indicación de tratamiento para detectar posibles factores de riesgo de efectos adversos con propranolol (bradicardia, hipotensión, alteración cardiaca, asma bronquial, enfermedad respiratoria, hipersensibilidad a propranolol, enfermedad metabólica, Raynaud, Síndrome PHACES, Síndrome PELVIS). Se recomienda la realización de una exploración completa y las siguientes pruebas: <ul style="list-style-type: none"> • Analítica sanguínea: hemograma, • Auscultación cardíaca. • Toma de tensión arterial. • Glucemia • ECG. (Existe controversia sobre la realización de ECG a todos los pacientes susceptibles de tratamiento con propranolol. Resulta imprescindible en los casos de frecuencia cardíaca por debajo de la normal ajustada a la edad y en aquellos sujetos con antecedentes familiares de arritmia). • Toma de fotografías de la lesión a tratar.

Se recomienda el inicio de tratamiento en medio hospitalario en pacientes con:

- Tengan 8 semanas o menos.
- Carezcan de soporte social adecuado.
- Tengan comorbilidad cardiaca, pulmonar o metabólica y se haya decidido su tratamiento con propranolol teniendo en cuenta el riesgo-beneficio.
- Tengan bajo peso, <3.5 kg o sean prematuros, ya que existe un mayor riesgo en estos pacientes de bradicardia e hipotensión ante el tratamiento.
- Padezcan hemangiomas que supongan riesgo vital.

Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 1 mg/Kg/día, pudiendo subir la dosis al 2º día en el medio hospitalario y a la semana en el medio ambulatorio, hasta 2 mg/Kg/día. Se puede aumentar hasta 3 mg/Kg/día, tras una semana con la dosis previa.

Se recomienda realizar controles de tensión arterial y frecuencia cardiaca tras cada cambio de dosis. Al inicio de tratamiento a nivel hospitalario o si hay situaciones de riesgo de hipoglucemias, se recomienda controles de glucemia.

Se recomienda una duración de tratamiento de unos 6 meses.

Se recomienda interrumpir el tratamiento durante episodios de bronquitis o enfermedad respiratoria grave que pueda verse agravada por los efectos del propranolol.

5.- GUÍA PARA LA INICIACIÓN DEL TRATAMIENTO:

5.1.-Anamnesis y exploración completa poniendo especial interés en aquellas patologías que puedan suponer una contraindicación para el tratamiento y en antecedentes familiares que puedan indicar la necesidad de realizar estudios complementarios. Descartar por lo tanto la presencia de shock cardiogénico, bradicardia, hipotensión, alteración cardiaca (arritmia, soplos...), asma bronquial, enfermedad respiratoria, hipersensibilidad a propranolol, enfermedad metabólica, Raynaud, Sd. PHACES, SD. PELVIS.

La exploración debe ser completa y con especial énfasis en la recogida de:

- Analítica sanguínea: hemograma,
- Auscultación cardíaca.
- Toma de tensión arterial.
- Glucemia
- ECG. (Existe controversia sobre la realización de ECG a todos los pacientes susceptibles de tratamiento con propranolol. Resulta imprescindible en los casos de frecuencia cardiaca por debajo de la normal ajustada a la edad y en aquellos sujetos con antecedentes familiares de arritmia).
- Toma de fotografías de la lesión a tratar.

5.2.- El inicio del tratamiento con propranolol debe ajustarse a las necesidades de cada paciente.

➔ Inicio de tratamiento con paciente ingresado.

Se iniciará el tratamiento de forma controlada en el hospital con ingreso en aquellos pacientes que:

- Tengan 8 semanas o menos.
- Carezcan de soporte social adecuado.
- Tengan comorbilidad cardiaca, pulmonar o metabólica y se haya decidido su tratamiento con propranolol teniendo en cuenta el riesgo-beneficio.
- Tengan bajo peso, <3.5 kg o sean prematuros, ya que existe un mayor riesgo en estos pacientes de bradicardia e hipotensión ante el tratamiento.
- Padezcan hemangiomas que supongan riesgo vital.

En estos casos el tratamiento debería iniciarse con una dosis de 1 mg/kg/día realizando una valoración cardiovascular previa, y pasadas la primera y segunda horas tras la administración de la dosis. Se debe comprobar igualmente si se produce hipoglucemias tras la administración. Si esta dosis es tolerada sin problemas se incrementa a 2 mg/kg/día al día siguiente con el mismo control previo y posterior que para la dosis de 1mg/kg/día. Si es tolerada, el paciente mantendrá esa dosis en su domicilio hasta la próxima revisión.

 COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA	 Sacyl	PROTOCOLO CLÍNICO TÍTULO: TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS INFANTILES CON PROPRANOLOL ORAL	FECHA: 29-06-15 Página 9 de 17
--	---	---	---

- Es posible un aumento de la dosis a 3mg/kg/día tras una semana de tratamiento con 2mg/kg/día con control domiciliario.

➔ Inicio de tratamiento ambulatorio. Se realizará en el resto de pacientes susceptible de tratamiento. En estos casos el tratamiento se inicia con la dosis de 1mg/kg/día durante la primera semana. La administración de la dosis inicial así como los sucesivos aumentos de dosis serán supervisados por el médico responsable del caso. La segunda semana se incrementa la dosis a 2mg/kg/día y en la tercera semana se alcanza la dosis terapéutica de 3mg/kg/día que se administrará en dos tomas, separadas 12 horas entre sí. Se realizarán en este caso controles de tensión y frecuencia cardiaca al inicio de tratamiento y después de cada incremento de dosis. En caso de bradicardia o hipotensión la dosis se reducirá al tramo anterior en que no han aparecido efectos secundarios. Se debe poner especial atención en la administración del tratamiento después de las comidas con el fin de evitar hipoglucemias.

5.3.- Ajuste de dosis: durante la fase inicial cada uno de los incrementos de dosis debe ser manejado y supervisado por un médico en las mismas condiciones que la administración de la dosis inicial. Despues de la fase inicial de ajuste de dosis, el médico volverá a ajustar la dosis de acuerdo con los cambios en el peso del niño. Para ello se llevarán a cabo revisiones periódicas, una vez al mes, en las que se realizará una exploración cardiovascular y toma de fotografías de la lesión.

5.4- Duración del tratamiento: el tratamiento se administra habitualmente durante al menos 6 meses. Existen estudios en los que el tratamiento se prolonga hasta los 12 meses. Es imprescindible en todos los casos el control periódico de los aumentos de dosis y los cambios en la frecuencia cardíaca que puedan derivarse de los mismos.

5.5.- Efectos secundarios: la aparición de efectos secundarios importantes puede condicionar el cese de la administración, temporal o definitiva, del tratamiento. Debe interrumpirse el tratamiento durante episodios de bronquitis o enfermedad respiratoria grave que pueda verse agravada por los efectos del propranolol. También puede ser preciso interrumpir temporalmente el tratamiento en caso de que el paciente disminuya de forma importante la ingesta por el elevado riesgo de hipoglucemia en estos casos.

6.- PROTOCOLO para pacientes con hemangiomas infantiles graves para su introducción en el medio hospitalario (primeras 48 horas) y mantenimiento posterior en domicilio.

Criterios de inclusión:

- Niños de ambos sexos menores de 1 año
- Hemangioma en fase proliferativa en localizaciones potencialmente peligrosas (ocular, peribucal, perinasal)
- Los padres o tutores deberán firmar su consentimiento (tratamiento y registro de imágenes)

Criterios de exclusión

- Hiperreactividad bronquial
- Cardiopatía
- Anomalías vasculares cerebrales (síndrome de PHACES): contraindicación relativa

Evaluación previa

Antes de comenzar con el tratamiento se deberán haber realizado las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica básica (Hemograma, bioquímica con: ionograma, función renal y hepática)
- Electrocardiograma
- Glucemia capilar (30 minutos antes de iniciar tratamiento)
- Frecuencia cardiaca (30 minutos antes de iniciar tratamiento)
- Tensión arterial (30 minutos antes de iniciar tratamiento)

Administración/dosis:

- Antes de iniciar el tratamiento, se canalizará vía venosa periférica con objeto de tratar posibles efectos secundarios de la medicación.
- Propranolol clorhidrato solución oral 1mg/ml o preparado comercial Hemangiol 3.75mg/ml (no disponible aún en España).
 - 1^{er} día: 1mg/kg/día vía oral dividido en 2 dosis diarias.
 - 2^o días: 2 mg/kg/día vía oral dividido en 2 dosis diarias.
 - 3^o a 7^o días: 2 mg/kg/día vía oral dividido en 2 dosis diarias
 - 7^o días y sucesivos: es posible aumento de dosis a 3mg/kg vía oral dividido en 2 dosis diarias bajo supervisión ambulatoria por pediatría hospitalario o en centro de atención primaria según disponibilidad.

Monitorización

- Ingreso hospitalario 48 h.
- La primera hora tras la administración de 1^a dosis:
 1. TA
 2. FC
 3. GLUCEMIA CAPILAR
 4. TEMPERATURA
 5. AUSCULTACIÓN (riesgo broncoespasmo)
- Posteriormente: TA y FC c/8h, ECG c/24h, glucemia c/12h
- En domicilio vigilar: letargia, succión débil, clínica de broncoespasmo.
- Controles intermitentes de TA en su Centro de Salud 1-2 veces/semana.
- Controles clínicos: días 1, 2, 7, 15, 1 mes, 3 meses y 6 meses, (en los casos en que se considere preciso ampliar el tratamiento hasta los 12 meses se incluirá revisión a los 9 y 12 meses), en los que se evaluarán clínicamente crecimiento vs regresión, color y volumen del hemangioma, realizando un registro fotográfico (previo consentimiento de los padres o tutores) para una mejor estimación.

Duración del tratamiento

- Según evolución clínica (2-12 meses)
- **Suspender** cuando:
 - o no se evidencie mejoría clínica visible durante al menos 1 mes.
 - o ausencia de recrecimiento al reducir la dosis de propranolol a 1mg/kg/día
 - o desaparición completa del hemangioma.
 - o hipotensión arterial sintomática que se repite a pesar de reducir dosis.

Tratamiento de posibles efectos adversos

- Si se presenta hipoglucemia (glucemia capilar < 40 mg/dl): suero glucosado 10% 2 ml/kg a pasar en bolo 2-3 minutos; repetir control glucémico a los 30 minutos (o antes si hay clínica de hipoglucemia).
- Si se produce hipotensión arterial: estimulación y controles de tensión cada 5 minutos; si se produce bradicardia severa se podría administrar adrenalina 0.1/1000 a razón de 0.1 ml/kg.
- Si se produce crisis de broncoespasmo: aerosol de salbutamol inhalado a 0.15mg/kg.

7.- SISTEMÁTICA DE IMPLANTACIÓN - EVALUACIÓN:

El presente protocolo será implantado de forma sistemática.

Se procederá a la recogida de información de todos los casos incluidos en el mismo, con datos de edad, peso al inicio del tratamiento, localización del hemangioma, tamaño, criterio de indicación, antecedentes familiares y personales, pruebas complementarias realizadas, lugar de inicio de tratamiento, dosis de inicio, dosis de mantenimiento, efectos adversos, evolución del hemangioma, duración del tratamiento, peso al final del tratamiento.

 COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA	 Sacyl	PROTOCOLO CLÍNICO TÍTULO: TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS INFANTILES CON PROPRANOLOL ORAL	FECHA: 29-06-15 Página 11 de 17
---	---	--	--

8.- ANEXOS:

1.- CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES DEL PACIENTE.

2.- HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

3.- FICHA TÉCNICA DEL PRODUCTO : "HEMANGIOL".

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002621/WC500166910.pdf

Anexo I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

SERVICIO DE PEDIATRÍA

TRATAMIENTO DEL HEMANGIOMA INFANTIL GRAVE CON PROPRANOLOL

Nombre del paciente D/D^a _____ D.N.I. _____

Nombre del padre, madre o tutor _____ D.N.I. _____

Médico que informa _____ N° colegiado _____

INFORMACIÓN CLINICA:

Descripción del procedimiento:

Los hemangiomas son los tumores benignos de partes blandas más frecuentes en la infancia, afectando al 2-3% de los recién nacidos. La mayor parte de ellos involucionan espontáneamente, pero un pequeño porcentaje conlleva una elevada morbilidad (especialmente si afectan a la región palpebral o peribucal).

Recientemente se han publicado numerosas series de casos en los que el tratamiento con propranolol oral parece haber sido eficaz y seguro para reducir el tamaño de los hemangiomas infantiles.

Dicho tratamiento se inicia a nivel hospitalario, continuándose en función de su tolerancia a nivel ambulatorio. Cualquier tratamiento con beta-bloqueantes sistémicos en edad pediátrica se realiza bajo vigilancia hospitalaria, adoptándose diferentes medidas de vigilancia y prevención de reacciones adversas, en función del riesgo estimado del paciente. Tras cada introducción se mantendrá un tiempo variable de observación antes del alta y posteriormente se indicarán recomendaciones para el seguimiento ambulatorio. El tratamiento debe ser administrado ambulatoriamente de forma diaria. Las pautas de incremento de dosis son personalizadas para cada paciente.

Beneficios:

Lograr la remisión total o parcial de la tumoración vascular así como evitar la potencial morbilidad derivada de esta patología en función de su localización original (ambliopía, problemas de deglución, etc).

Alternativas:

Otros tratamientos de los hemangiomas infantiles graves se basan en técnicas quirúrgicas (embolización, laserterapia, criocirugía) o tratamientos sistémicos (corticoides, vincristina, interferón alfa o ciclofosfamida), no estando exentos de efectos secundarios potencialmente graves

Riesgos típicos:

Este procedimiento no está exento de riesgos. En un porcentaje importante de pacientes se tolera el tratamiento sin problemas. En raras ocasiones tras la administración oral del tratamiento se produce una reacción de menor, pudiendo aparecer hipoglucemia, broncoespasmo o hipotensión arterial. Estas reacciones pueden ser inmediatas (10-20 minutos) o retardadas (12 a 24 horas), pudiendo requerir tratamiento para su control. El procedimiento es realizado por personal adiestrado y durante su realización el paciente recibe los cuidados médicos que se consideren necesarios.

Riesgos personalizados:

Este consentimiento que libremente otorgo no supone renuncia alguna a ninguno de mis derechos. Considero que he recibido la información suficiente, he tenido la oportunidad de plantear dudas y de que me sean resueltas.

Estando satisfecho con la información recibida y asumiendo las posibles complicaciones, firmo este consentimiento para ser realizada la prueba indicada. CONSENTO.

Firma del paciente/representante legal:

Firma del médico:

Fecha:

Fecha:

En cualquier momento me reservo el derecho a revocar el consentimiento y no aceptar la realización de la prueba. Asumo los riesgos que puedan derivarse. REVOCO EL CONSENTIMIENTO.

Firma del paciente/representante legal:

Fecha:



COMPLEJO ASISTENCIAL DE
ZAMORA

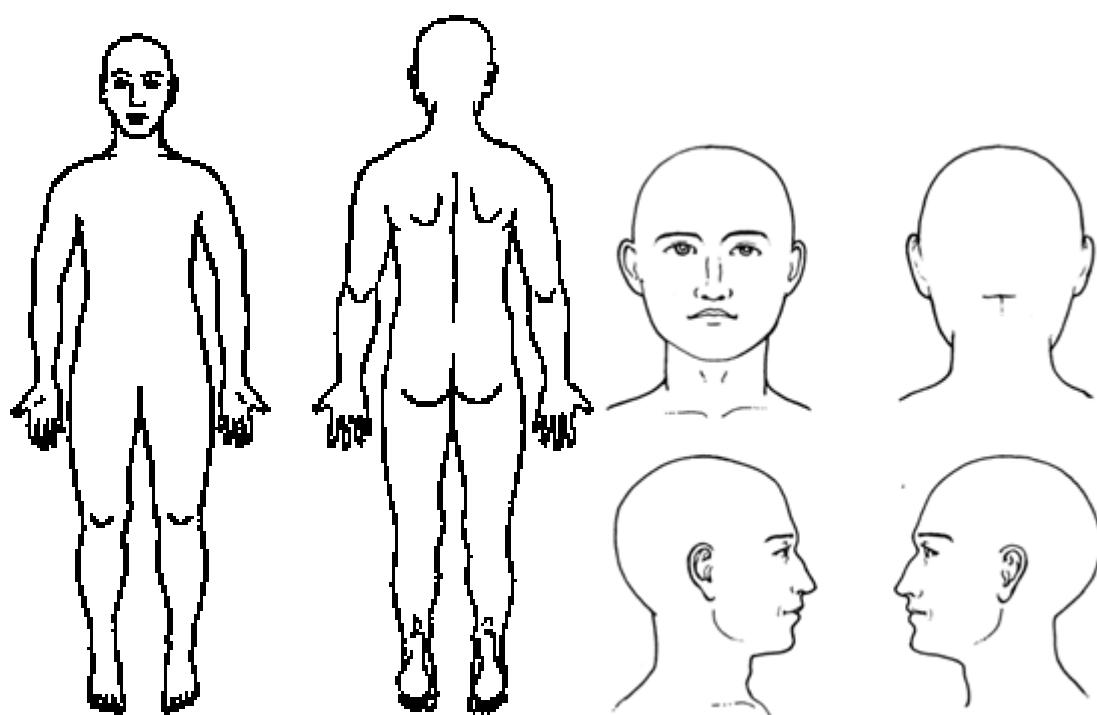
Anexo II
HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Información personal

Nombre y Apellidos	
Domicilio	
Teléfono de contacto	
Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA)	

Tratamiento

Peso al inicio del tratamiento (Kg)	
Tamaño del hemangioma	
Localización del Hemangioma	





COMPLEJO ASISTENCIAL DE
ZAMORA

PROTOCOLO CLÍNICO

TÍTULO: TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS INFANTILES
CON PROPRANOLOL ORAL

FECHA: 29-06-15

Página 14 de 17

Criterio de indicación de tto

Antecedentes familiares

Antecedentes personales

Pruebas complementarias



COMPLEJO ASISTENCIAL DE
ZAMORA

PROTOCOLO CLÍNICO

TÍTULO: TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS INFANTILES
CON PROPRANOLOL ORAL

FECHA: 29-06-15

Página 15 de 17

Lugar de inicio del Tto	
Médico que inicia el Tto	
Dosis de inicio	
Dosis de mantenimiento	
Efectos adversos (con fecha de aparición y Tto que ha precisado)	
Evolución del hemangioma (Indicar Nº de consulta, fecha, aspecto, tamaño...)	



COMPLEJO ASISTENCIAL DE
ZAMORA

PROTOCOLO CLÍNICO

TÍTULO: TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS INFANTILES
CON PROPRANOLOL ORAL

FECHA: 29-06-15

Página 16 de 17

Duración del tratamiento	
Peso al final del tratamiento (kg)	



COMPLEJO ASISTENCIAL DE
ZAMORA

PROTOCOLO CLÍNICO

TÍTULO: TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS INFANTILES
CON PROPRANOLOL ORAL

FECHA: 29-06-15

Página 17 de 17

Anexo III

FICHA TÉCNICA DEL PRODUCTO: “HEMANGIOL”.