

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



**“EFECTO TERAPÉUTICO DE PROPRANOLOL EN PACIENTES
MEXICANOS CON HEMANGIOMA INFANTIL”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

SAÚL CASTAÑEDA HERNÁNDEZ

ASESOR:

DR. JOSÉ LUIS SÁNCHEZ PALACIO

TIJUANA BAJA CALIFORNIA, AGOSTO 2015

Universidad Autónoma de Baja California

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FOLIO No. 149

Tijuana, B. C., a 23 de julio de 2015

C. Saúl Castañeda Hernández
Pasante de: Maestro en Ciencias de la Salud
Presente

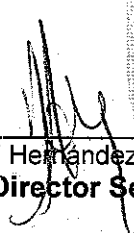
El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la
Opción TESIS

Es propuesto, por el C. Dr. José Luis Sánchez Palacio

Quien será el responsable de la calidad de trabajo que usted presente, referido al
tema "EFECTO TERAPEUTICO DE PROPRANOLOL EN PACIENTES MEXICANOS
CON HEMANGIOMA INFANTIL".

el cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

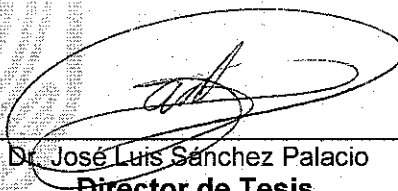
- I.- INTRODUCCION
- II.- ANTECEDENTES
- III.- HIPOTESIS
- IV.- METODOLOGIA
- V.- RESULTADOS
- VI.- DISCUSION DE RESULTADOS
- VII.- CONCLUSIONES
- VIII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS
- IX.- ANEXOS

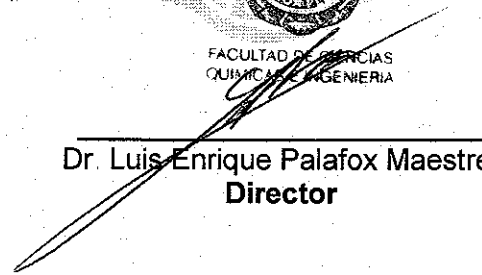

Q. Noemí Hernández Hernández
Sub-Director Secretario

UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE BAJA CALIFORNIA



FACULTAD DE CIENCIAS
QUÍMICAS E INGENIERÍA


Dr. José Luis Sánchez Palacio
Director de Tesis

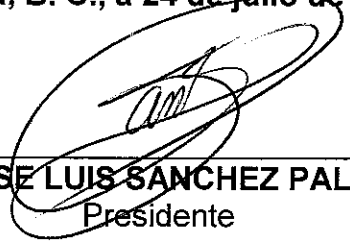

Dr. Luis Enrique Palafox Maestre
Director

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

DR. LUIS ENRIQUE PALAFOX MAESTRE
DIRECTOR DE LA FAC. DE CS. QCAS. E INGENIERÍA
P R E S E N T E :

Una vez revisado el trabajo que presenta el **Q.F.B. SAUL CASTAÑEDA HERNANDEZ** correspondiente al tema: "EFECTO TERAPEUTICO DE PROPRANOLOL EN PACIENTES MEXICANOS CON HEMANGIOMA INFANTIL" en la opción TESIS para optar por el grado académico de MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD consideramos que reúne los requisitos de calidad y otorgamos nuestro voto aprobatorio para proceder a la segunda etapa del examen profesional.

A T E N T A M E N T E
Tijuana, B. C., a 24 de julio de 2015



DR. JOSE LUIS SANCHEZ PALACIO
Presidente

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

DR. LUIS ENRIQUE PALAFOX MAESTRE
DIRECTOR DE LA FAC. DE CS. QCAS. E INGENIERÍA
P R E S E N T E :

Una vez revisado el trabajo que presenta el **Q.F.B. SAUL CASTAÑEDA HERNANDEZ** correspondiente al tema: "EFECTO TERAPEUTICO DE PROPRANOLOL EN PACIENTES MEXICANOS CON HEMANGIOMA INFANTIL" en la opción TESIS para optar por el grado académico de MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD consideramos que reúne los requisitos de calidad y otorgamos nuestro voto aprobatorio para proceder a la segunda etapa del examen profesional.

A T E N T A M E N T E
Tijuana, B. C., a 24 de julio de 2015

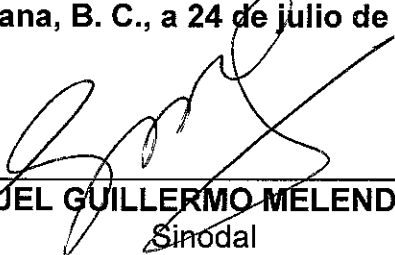

DR. JOSE MANUEL CORNEJO BRAVO
Secretario

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

DR. LUIS ENRIQUE PALAFOX MAESTRE
DIRECTOR DE LA FAC. DE CS. QCAS. E INGENIERÍA
P R E S E N T E :

Una vez revisado el trabajo que presenta el **Q.F.B. SAUL CASTAÑEDA HERNANDEZ** correspondiente al tema: "EFECTO TERAPEUTICO DE PROPRANOLOL EN PACIENTES MEXICANOS CON HEMANGIOMA INFANTIL" en la opción TESIS para optar por el grado académico de MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD consideramos que reúne los requisitos de calidad y otorgamos nuestro voto aprobatorio para proceder a la segunda etapa del examen profesional.

A T E N T A M E N T E
Tijuana, B. C., a 24 de julio de 2015



DR. SAMUEL GUILLERMO MELENDEZ LOPEZ

Sinodal

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

DR. LUIS ENRIQUE PALAFOX MAESTRE
DIRECTOR DE LA FAC. DE CS. QCAS. E INGENIERÍA
P R E S E N T E :

Una vez revisado el trabajo que presenta el **Q.F.B. SAUL CASTAÑEDA HERNÁNDEZ** correspondiente al tema: "EFECTO TERAPEÚTICO DE PROPRANOLOL EN PACIENTES MEXICANOS CON HEMANGIOMA INFANTIL" en la opción TESIS para optar por el grado académico de MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD consideramos que reúne los requisitos de calidad y otorgamos nuestro voto aprobatorio para proceder a la segunda etapa del examen profesional.

A T E N T A M E N T E
Tijuana, B. C., a 24 de julio de 2015



M.C. MARÍA EVANGELINA HERRÁN PAZ

Sinodal

A mi madre Rosario, a mis segundos padres Armando, Paula y Ricardo por apoyarme en cada momento de mi vida; sobre todo por ser un gran ejemplo de vida para mí. Todo lo que soy es gracias a ustedes.

A mis hermanos, Giovani, Paola y Juan. Por ser parte de mi vida, enseñarme a crecer como persona y apoyarme siempre en todas las decisiones que he tomado.

"Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente; no temas ni desmayes, porque Jehová tu Dios estará contigo en donde quiera que vayas."

Saúl Castañeda Hernández

Agradecimientos

Quiero agradecer a cada una de las personas que participaron y aportaron de su tiempo en el desarrollo de esta tesis, sin su apoyo no hubiera sido posible:

Dr. José Luis Sánchez Palacio, director de esta tesis a quien admiro y respeto mucho, agradezco todo su apoyo incondicional en cada una de las etapas de mi formación a lo largo de la maestría. Por haber dirigido esta investigación cuyos resultados fueron presentados en congresos internacionales y nacionales, en uno de ellos obteniendo el premio nacional QFB. Santiago Maza.

Q. Hermelinda De la Cruz Durán por la oportunidad brindada de realizar esta investigación en el departamento de Farmacia del HIC, por sus consejos y sugerencias para esta tesis. Por ser guía en mi desarrollo profesional. Agradezco su apoyo incondicional y amistad durante estos años. Mi completa admiración y respeto para usted.

Dra. Esbeydy García López y Dr. Víctor Yuri León Villanueva por presentar la iniciativa de esta investigación y brindarme su apoyo a lo largo de 2 años en el seguimiento clínico y análisis de los pacientes.

A mi comité de tesis: M.C. María Evangelina Herrán Paz, Dr. Samuel Guillermo Meléndez López, Dr. José Manuel Cornejo, agradezco sus comentarios y observaciones para mejorar el desarrollo de esta investigación.

Al Hospital Infantil de las Californias, y director Dr. José Antonio Loaiza Martínez por la oportunidad y facilidades otorgadas para la realización de este estudio.

Al departamento de Farmacia del HIC, y cada uno de los estudiantes de servicio social y prácticas profesionales de la carrera de QFB, por su tiempo, y apoyo en varias de las etapas del estudio.

A QFB. Elvira Nieto Elicerio, agradezco tu amistad durante estos años, y el apoyo brindado durante cada una de las etapas de esta tesis.

A mis profesores de licenciatura por sus enseñanzas, en especial a la M.C. Evangelina Herrán Paz, quien me motivó el interés por la investigación y el campo de la farmacia, también a la Dra. Mirna Brito y Q. Hermelinda de la Cruz, gracias por apoyarme y transmitirme sus conocimientos.

QFB. Mariano Ramírez, compañero de estudios de maestría por las aportaciones y sugerencias para mejorar el estudio.

A mis amigos de licenciatura, por su amistad durante estos años y motivación a crecer como persona y profesionista.

A mi familia y amigos, por creer en mí y motivarme en cada momento de la maestría.

A los pacientes y familiares, por darme la oportunidad de obtener datos clínicos y fotografías para la realización de este trabajo. Gracias por el tiempo invertido durante el desarrollo de este estudio.

A CONACYT por la beca proporcionada durante la maestría

A Facultad de Ciencias Químicas e Ingenierías por el patrocinio para asistir a congresos para presentación de resultados.

A todos los que estuvieron conmigo y creyeron en mí, muchas gracias.

Índice

Agradecimientos	ii
Lista de figuras	vi
Lista de tablas.....	vii
Relación de Anexos.....	viii
Siglas y Abreviaturas	ix
Resumen	1
I. Introducción.....	2
1.1. Lesiones vasculares	2
1.1.1. Tumores vasculares	3
1.2. Hemangiomas infantiles	3
1.3. Etiología y patogenia de los HI	4
1.4. Epidemiología y demografía	5
1.5. Manifestaciones clínicas.....	6
1.6. Clasificación de los HI	7
II. Antecedentes	9
2.1. Diagnóstico	9
2.2. Complicaciones y pronóstico.	9
2.3. Tratamiento	10
2.3.1. Tratamiento Farmacológico:	10
2.3.2. Tratamientos no farmacológicos	12
2.4. Propranolol.....	13
2.4.1. Propiedades fisicoquímicas	13
2.4.2. Generalidades de propranolol.....	13
2.4.3. Farmacocinética de propranolol.....	14
2.5. Uso de propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles.....	15
2.5.1. Tratamiento con propranolol	15
2.5.2. Mecanismo de acción de propranolol en HI	16
2.5.3. Efectos adversos y contraindicaciones de propranolol.....	18
2.6. Justificación.....	19
III. Hipótesis	20
3.1. Objetivo General:	20
3.2. Objetivos específicos:.....	20
IV. Metodología	21

4.1. Tipo de estudio.....	21
4.2. Población	21
4.3. Lugar donde se realizó el estudio	21
4.4. Selección de los pacientes.	21
4.4.1. Criterios de inclusión	21
4.4.2. Criterios de exclusión	22
4.5. Tratamientos utilizados.....	22
4.6. Desarrollo del estudio	23
4.6.1. Diagnóstico y selección de los pacientes.....	23
4.6.2. Tratamiento y monitorización.....	24
4.6.3. Seguimiento clínico.....	26
4.6.4. Intervención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico	27
4.7. Aspectos éticos.	28
4.8. Análisis estadístico.	29
V. Resultados	30
5.1. Datos demográficos.....	30
5.2. Tipos de hemangiomas, ubicación e indicaciones de tratamiento.....	30
5.3. Edad de inicio de tratamiento	30
5.4. Dosis utilizadas	30
5.5. Clasificación de la respuesta terapéutica.....	31
5.6. Duración del tratamiento	32
5.7. Efecto de la edad de inicio de tratamiento en relación a la duración de la terapia	32
5.8. Efecto de la localización, tipo de HI en relación a la duración del tratamiento.	33
5.9. Mediciones del hemangioma	34
5.10. Seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes	36
5.11.Rebote y seguimiento clínico.....	38
5.12.Casos clínicos de HI que muestran el efecto terapéutico de propranolol.	39
VI. Discusión de resultados	45
VII. Conclusiones	52
VIII. Referencias bibliográficas	53
IX. Anexos	57

Lista de figuras

Figura 1. Características fisiológicas de un tumor vascular	3
Figura 2. Evolución del Hemangioma Infantil.	5
Figura 3. Manifestaciones clínicas del HI superficial.	6
Figura 4. Manifestaciones clínicas del HI profundo.	6
Figura 5. Estructura molecular de propranolol.	13
Figura 6. Efecto terapéutico de propranolol en los HI.	15
Figura 7. Protocolo de tratamiento con propranolol en pacientes con HI.	16
Figura 8. Mecanismo de acción de propranolol en HI.	17
Figura 9. Elaboración del jarabe de propranolol.	23
Figura 10. Medición del hemangioma con cinta métrica.	25
Figura 11. Fórmula para medir el volumen de los HI.	25
Figura 12. Proceso del tratamiento con propranolol en pacientes con HI	27
Figura 13. Gráfico de frecuencia a la respuesta al tratamiento con propranolol	32
Figura 14. Efecto de propranolol en la reducción del volumen de HI	34
Figura 15. Problemas relacionados al uso de propranolol.	34
Figura 16. Intervenciones del farmacéutico en la terapia del paciente	36
Figura 17. Efectos adversos presentados con el tratamiento de propranolol.	37
Figura 18. Paciente 2. Hemangioma segmentario superficial en cara.	39
Figura 19. Paciente 13. Hemangioma segmentario superficial en cara	40
Figura 20. Paciente 19. Hemangioma focal profundo en cabeza	41
Figura 21. Paciente 22. Hemangioma focal mixto en tronco superior derecho	42
Figura 22. Paciente 24. Hemangioma focal profundo en cabeza	43
Figura 23. Paciente 29. Hemangioma segmentario superficial en brazo izq.	44

Lista de tablas

Tabla I. Clasificación de las lesiones vasculares	2
Tabla II. Clasificación de los HI de acuerdo al tipo y ubicación.	8
Tabla III. Generalidades de propranolol	14
Tabla IV. Efectos adversos asociados a propranolol en pacientes con HI	18
Tabla V. Clasificación de la respuesta terapéutica al tratamiento con propranolol	26
Tabla VI. Datos clínicos de los pacientes tratados	31
Tabla VII: Comparación de la edad de inicio de tratamiento y respuesta a la terapia	33
Tabla VIII: Comparación del tipo de HI y localización en relación a la duración del tratamiento	33
Tabla IX. Características clínicas y de tratamiento de pacientes con HI	35
Tabla X. Datos generales del tratamiento con propranolol en pacientes con HI.	38

Relación de Anexos

Anexo I. Historia clínica del paciente	57
Anexo II. Formato para selección de pacientes al estudio clínico	58
Anexo III. Formato de registro de medidas del HI	59
Anexo IV. Registro del tratamiento y respuesta de la terapia.	60
Anexo V. Consentimiento informado	61
Anexo VI. Pruebas organolépticas y microbiológicas al jarabe de propranolol.	65

Siglas y Abreviaturas

bFGF	Factor de crecimiento fibroblástico
β-Bloqueador	Beta bloqueador
ECG	Electrocardiograma
GLUT -1	Transportador de Glucosa 1
HI	Hemangioma Infantil
HIC	Hospital infantil de las Californias
HIF-1a	Subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia
Mg/kg/día	Miligramos por kilogramo al día
MMP-2	Metaloproteinasas de la matriz
PCNA	Antígeno nuclear de proliferación celular
TIMP	Inhibidor tisular de metaloproteinasas
USP	United States Pharmacopeia
UABC	Universidad Autónoma de Baja California
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VEGFR1	Factor de crecimiento endotelial vascular receptor 1
VEGFR2	Factor de crecimiento endotelial vascular receptor 2

Resumen

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores vasculares más frecuentes de la infancia y se presentan en un 5-10% de los niños menores de un año; se localizan en cualquier zona de la superficie corporal. La mayoría de los HI se presentan sin complicaciones, aun así más del 30% de los casos requieren de intervención médica. Entre los tratamientos utilizados se encuentran corticosteroides, β -bloqueadores, así como cirugía y laser pulsante.

Propranolol un β -bloqueador indicado principalmente para tratar pacientes con hipertensión arterial, ha demostrado ser efectivo en la reducción de los HI, esta acción terapéutica fue descubierta en 2008 por Léauté-Labréze y colaboradores, observándose efectos superiores a los obtenidos con otros fármacos.

El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de propranolol administrado por vía oral en una muestra de pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de hemangioma infantil.

Se realizó un estudio prospectivo observacional abierto aprobado por el comité de Bioética de UABC y el Hospital Infantil de las Californias en pacientes con HI, los cuales fueron tratados de manera ambulatoria únicamente con propranolol vía oral con dosis de 0.5-2.5 mg/kg/día, mediante una formulación extemporánea de propranolol en forma de jarabe elaborado en el servicio de farmacia del hospital.

En un periodo de 20 meses fueron tratados 31 pacientes con edades de 3 a 12 meses, el 64% fue del sexo femenino, el 96% de los pacientes respondió satisfactoriamente al tratamiento, con una disminución del tamaño y coloración del HI. En promedio la terapia tuvo una duración de 10.5 meses. El 16% de los pacientes presentaron algún efecto adverso en los primeros meses de terapia, los cuales fueron de carácter leve.

Durante el estudio, el tratamiento con propranolol demostró ser eficaz y seguro, en este grupo de pacientes mexicanos, a una dosis promedio de 1.5 mg/kg/día, reduciendo el tamaño y coloración de los hemangiomas en los pacientes pediátricos tratados; con una mínima incidencia de efectos adversos.

I. Introducción

1.1. Lesiones vasculares

El suministro de sangre a los tejidos normales del cuerpo se mantiene por una red vascular ordenada y eficiente. Los vasos sanguíneos están regulados por el balance de la demanda metabólica de los factores moleculares pro-angiogénicos y anti-angiogénicos y una red sistemática de vasos linfáticos que drenan los productos metabólicos de desecho de líquidos, al haber un desequilibrio entre los factores proangiogénicos o procesos moleculares se producen defectos en el desarrollo vascular.¹

En la actualidad de acuerdo a la International Society for the Study of Vascular Anomalies, las lesiones vasculares se clasifican en dos grandes grupos: malformaciones vasculares y tumores vasculares. (Tabla I) Las malformaciones vasculares constituyen proliferación de células de endotelio vascular, resultado de una alteración en la morfogénesis de los vasos, y por lo tanto están presentes al nacer y no tienen capacidad proliferativa propia. Los tumores vasculares están constituidos por endotelio con capacidad proliferativa. La principal diferencia entre ambos es que los tumores vasculares tienen una fase de proliferación y después involucionan en forma espontánea.²

Tabla I. Clasificación de las lesiones vasculares.¹

Tumores Vasculares	Malformaciones vasculares
1. Hemangiomas • Hemangiomas infantiles • Hemangiomas congénitos • Hemangioendotelioma epiteloide	1. Flujo Lento • Arteriovenosas
2. Angioblastoma o angioma en penacho	2. Flujo Rápido • Venosas • Linfáticas • Capilares • Glomulovenosas
3. Hemangioendotelioma	3. Otras • Mixtas • Telangiectasias congénitas

1.1.1. Tumores vasculares

Los tumores vasculares son masas derivadas de la formación anormal de vasos sanguíneos o capilares no diferenciados. En los tumores, el crecimiento agresivo de la población celular neoplásica y la sobreexpresión asociado de factores pro-angiogénicos conduce al desarrollo de redes de vasos sanguíneos desorganizados que son fundamentalmente diferentes de la vasculatura normal. Los vasos sanguíneos son de diámetro inconsistente y forma irregular con protuberancias anormales. (Figura 1) Pueden presentarse en todo el cuerpo, principalmente en la piel, músculos y órganos internos. Los más comunes son los hemangiomas.⁶

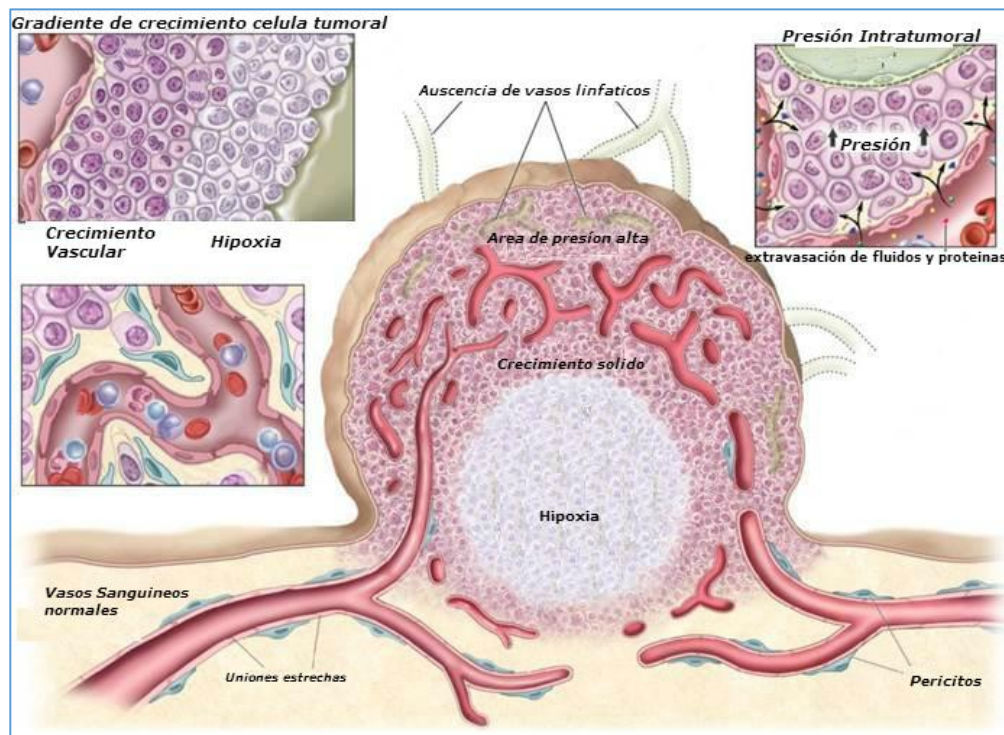


Figura 1. Características fisiológicas de un tumor vascular.⁶

1.2. Hemangiomas infantiles

Los hemangiomas Infantiles (HI) son los tumores vasculares benignos más frecuentes de la infancia; desarrollados por la formación de vasos sanguíneos preexistentes no diferenciados. Se caracterizan por una rápida proliferación y una involución natural.⁵

1.3. Etiología y patogenia de los HI

La etiología de los HI aun no es clara, se ha identificado al GLUT-1 como un marcador inmunohistoquímico expresado en los HI, con independencia de la etapa, esta es una proteína transportadora de glucosa que no está presente en el endotelio normal de la piel ni tampoco en los hemangiomas congénitos. Esto permite diferenciar los hemangiomas de la infancia del resto de tumores vasculares que se observan en edad pediátrica que serán siempre negativos. Por dicho motivo, el GLUT-1 se ha convertido en un marcador histológico de gran utilidad para diferenciar aquellos casos en que el diagnóstico clínico es difícil.²

Se han propuesto varios mecanismos para el desarrollo de los hemangiomas infantiles. (Figura 2)

a) Factores de crecimiento e inhibición de la angiogénesis:

La expresión de receptores de crecimiento endotelial VEGFR1 está disminuida en las células endoteliales de los hemangiomas. El aumento de VEGF y la disminución de VEGFR1 llevan a la activación del VEGFR2 estimulando la vía de señalización de la angiogénesis; este proceso conduce a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura pre-existente. El proceso de pasos múltiples de la angiogénesis incluye la migración y proliferación de células endoteliales, la formación y organización de grupos celulares en estructuras tubulares que eventualmente se unirán, para finalmente madurar en vasos sanguíneos no diferenciados.⁷

b) Hipoxia tisular:

Es el inductor más potente de la angiogénesis. En condiciones de hipoxia, la proteína GLUT-1 aumenta tanto en la placenta como en el tejido proliferativo, a través del estímulo de las proteínas de señalización HIF-1a. El aumento de GLUT-1 le proporciona energía al tumor para la neo-vascularización a través de la glucólisis. La preponderancia femenina de HI se atribuye a un efecto sinérgico entre los estrógenos y la hipoxia sobre la proliferación de células endoteliales, que se ha demostrado en estudios in vitro.

Las células madre mesenquimales pueden también desempeñar un papel en la formación de los hemangiomas infantiles. Estas células se han identificado en el tejido del HI. Las células madre mesenquimales conservan la capacidad de diferenciarse en numerosas células mesodérmicas, incluyendo adipocitos, lo que sugiere que estas células pueden ser la fuente del tejido adiposo resultante encontrado en hemangiomas en etapa de involución.⁸

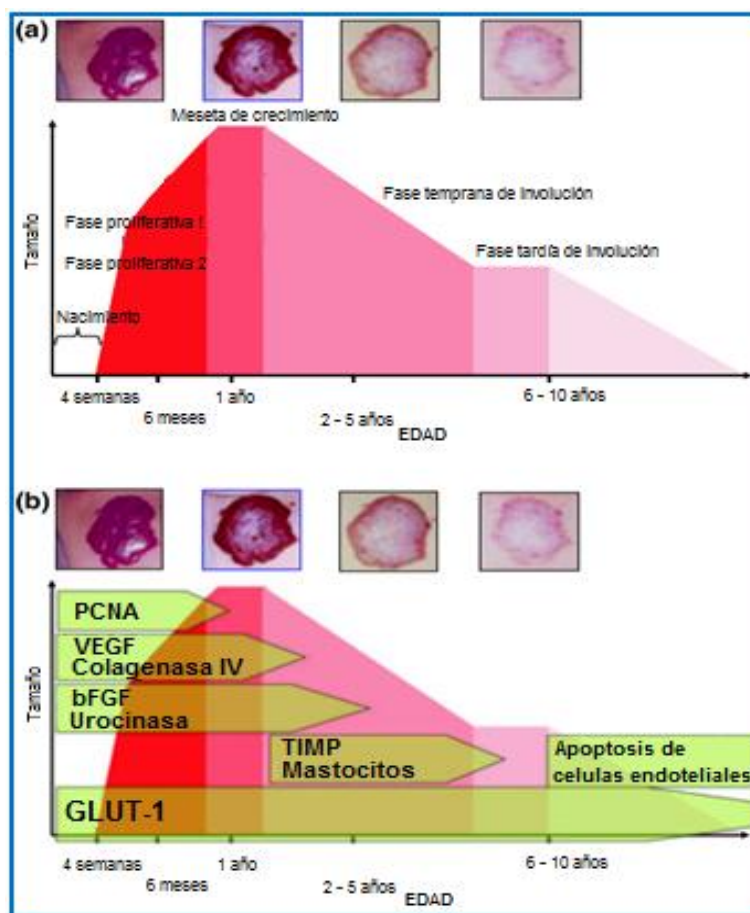


Figura 2. Evolución del Hemangioma Infantil.⁷

Desarrollo propuesto por Storch y colaboradores (2010) (a) El crecimiento y regresión de los hemangiomas infantiles (HI). (b) Los marcadores moleculares presentes en las fases individuales del HI.

1.4. Epidemiología y demografía

La mayoría de los hemangiomas infantiles están ausentes en el nacimiento (70%), siendo esta particularidad lo que los caracteriza; se hacen clínicamente evidentes

durante el primer mes de vida, y se presentan en el 1 al 3 % de los neonatos, aunque pueden afectar entre el 5-10 % de los niños al año de vida. Son más frecuentes en la raza blanca y en prematuros de peso inferior a 2kg, siendo tres veces más frecuentes en niñas que en niños. La mayoría son esporádicos, pero hasta en un 38% de los casos existe otro miembro afectado dentro de la familia.¹ Adicionalmente se han establecido asociaciones con el uso de tocolíticos en mujeres que presentan trabajo de parto, gestación múltiple, edad materna avanzada, historia de muestreo de vellosidades coriónicas y gestación complicada con anomalías placentarias.²

1.5. Manifestaciones clínicas

Los HI comienzan a aparecer durante las primeras semanas de vida, ya sea en forma de lesiones como telangiectasias o un área de palidez. La evolución del HI varía; pueden transformarse en lesiones rojas pequeñas brillantes, o en tumores grandes y voluminosos. (Figuras 3 y 4)



Figura 3. Manifestaciones clínicas del HI superficial.¹⁴

Hemangioma de volumen menor, sin afectación de alguna función.



Figura 4. Manifestaciones clínicas del HI profundo.¹⁴

Hemangioma de gran volumen, con afectación en órganos y función del paciente

En su historia natural los HI constan de tres fases: inicial, proliferativa e involución.

Fase inicial: Se presenta en las primeras semanas de vida, se manifiestan como zonas pálidas, telangiectasias, máculas rosadas, micropápulas rojizas agrupadas o úlceras, no causan ningún daño debido a su dimensión pequeña.

Fase proliferativa: se desarrolla entre la cuarta y sexta semana de vida; caracterizándose por un aumento de tamaño, y se transforman en pápulas, nódulos o tumores de color rojo intenso. Durante esta fase pueden duplicar o triplicar su tamaño, lo que ocasiona que puedan presentarse complicaciones posteriores, afectando al paciente. Su duración es variable, con un promedio de 3 a 18 meses.

Fase involutiva: es la última fase, los signos indicativos de regresión son la aparición de tractos fibrosos blanquecinos en su superficie y de una coloración gris o rosada. La duración es variable, siendo esta fase la de mayor duración, con un tiempo promedio de 5 a 10 años. Los hemangiomas localizados en la punta nasal, los labios y la zona parotídea involucionan con más lentitud. En general, los que más tardan en involucionar suelen dar lugar a una lesión residual del tamaño inicial.^{2, 5}

1.6. Clasificación de los HI

El aspecto clínico de los hemangiomas depende de la profundidad a la que se sitúen los vasos en la dermis, con base en esto se dividen en hemangiomas superficiales, profundos y mixtos. En la tabla II se muestran las clasificaciones.

Los hemangiomas superficiales afectan la dermis papilar. Hasta en el 50% de los casos son precedidos por un área pálida o por una mácula rojiza similar a una mancha salmón, se manifiestan como nódulos de superficie lisa o lobulada de coloración rojo brillante. La mayoría de los casos afecta a la cabeza y cuello (40% en rostro y 20% en cuello). Otras áreas comprometidas en orden de frecuencia son tronco, miembros inferiores y miembros superiores, mucosas orales y genitales.⁵

Los hemangiomas profundos se localizan en dermis profunda y/o tejido celular subcutáneo. Se presentan como masas prominentes redondeadas azules, de consistencia blanda que pueden aumentar de tamaño u oscurecerse. Este tipo de

tumores presentan un diagnóstico clínico complicado, ya que suelen confundirse con otro tipo de anormalidades vasculares.

Los hemangiomas mixtos surgen de la combinación de superficiales y profundos. Se manifiestan como una placa vascular superficial bien definida que se asocia posteriormente a una extensión en profundidad, con límites menos definidos.

Según su distribución corporal los HI se dividen en: Focales, segmentarios e indeterminados. Focales son aquellos que tienen una forma redondeada y se encuentran en su mayoría en región centro facial, y están ubicados en una zona definida del cuerpo.

Segmentarios: presentan una localización lineal o geográfica, este grupo es el que presenta una mayor asociación a complicaciones. Los HI indeterminados son aquellos que por su forma y distribución no pueden clasificarse con las características anteriores.⁶

Tabla II. Clasificación de los HI de acuerdo al tipo y ubicación.²

Según la profundidad de los vasos	Según su forma o distribución
 Superficiales: Rojos, apenas sobre elevados	 Focales Ubicados en un lugar determinado del cuerpo
 Mixtos Doble componente superficial o profundo	 Segmentarios Distribuidos en varias ubicaciones de la piel
 Profundos Lesiones redondeadas azules con lesión dentro de dermis	 Indeterminados Presentan características de focal y segmentario, no quedando claro su forma.

II. Antecedentes

2.1. Diagnóstico

El diagnóstico de los hemangiomas infantiles se realiza con base principalmente en las características clínicas y el comportamiento biológico, junto con una revisión médica e historia clínica. Para la confirmación del diagnóstico pueden utilizarse estudios no invasivos como ecografía doppler y ultrasonido, los cuales son de primera elección para diferenciar los tumores vasculares de las malformaciones vasculares. Otro tipo de estudios son los invasivos, como técnicas histológicas, biopsias y análisis inmunohistoquímico. La tomografía y resonancia magnética nuclear también pueden ser utilizados para determinar la extensión de la lesión y la resonancia permiten evaluar las malformaciones asociadas.²

2.2. Complicaciones y pronóstico.

La mayoría de los HI se presenta sin complicaciones y no requieren tratamiento. Sin embargo, más del 30% de los HI que se encuentran en la fase proliferativa o que ponen en peligro la función de algún órgano, pueden requerir de intervención médica.^{2,8}

Las complicaciones incluyen ulceración, hemorragia, infección, afectación visceral, obstrucción de la vía aérea, compromiso visual, desfiguración y pueden dar lugar a una cantidad significativa de morbilidad.⁹

La ulceración es la complicación más frecuente de los hemangiomas de la infancia, con una incidencia que oscila entre el 5-13% de los casos. Además es uno de los principales motivos de consulta más frecuente al especialista, bien sea por el dolor que ocasionan o por provocar sangrado.

El pronóstico de la mayoría de los HI es excelente, con la involución espontánea y escasas o nulas secuelas, pero un porcentaje significativo puede causar desfiguraciones o secuelas médicas. Un buen cuidado y diagnóstico temprano, es importante para una buena evolución.¹⁰

2.3. Tratamiento

Las indicaciones para el tratamiento varían y las opciones de terapia dependen de diferentes factores, como: severidad, ubicación, tamaño del HI, complicaciones, entre otras. Sin embargo, el tratamiento se hace necesario en aquellos casos en que exista alteración de la función de órganos como es el caso de pacientes con: obstrucción aérea, aumento del gasto cardiaco, sangrado, obstrucción del eje visual o ulceración de la piel. Otra indicación de tratamiento es en el caso de que los HI sean antiestéticos o con potencial de ocasionar deformidad; estos hemangiomas pueden ser calificados como de “alto riesgo”. En conjunto, una cuidadosa consideración de los riesgos potenciales de efectos adversos en contra de los beneficios se lleva a cabo antes de iniciar el tratamiento. Una vez tomada la decisión de tratar el HI, se pueden seleccionar terapias farmacológicas, quirúrgicas y no invasivas.¹¹

2.3.1. Tratamiento Farmacológico:

Existen diferentes opciones farmacológicas para este tipo de padecimientos, la selección del medicamento queda a consideración del médico tratante basado en el estado de salud actual del paciente.

A. Los Corticosteroides orales

Los Corticosteroides sistémicos han sido utilizados como terapia de línea principal para los hemangiomas desde la década de 1960. La mayoría de los niños reciben una dosis de 2-3 mg/kg/día de prednisona y continúa la terapia sistémica durante varios meses. La estabilización de la lesión en pacientes con tratamiento sistémico se observa en 70% a 90% de los casos en las dos primeras semanas y un tercio de los pacientes experimenta regresión. El tratamiento sistémico puede ser efectivo para hemangiomas de alto riesgo pero la respuesta es variable y los efectos adversos son considerables y potencialmente de alto riesgo.

Los efectos adversos de los corticosteroides sistémicos están bien documentados e incluyen síndrome de Cushing, alteración del estado de ánimo, trastornos del sueño, agitación, malestar gástrico, supresión adrenal, la inmunodepresión, hipertensión, retraso en crecimiento esquelético y aumento del riesgo de

infecciones debidas a la inmunosupresión. Algunos mecanismos de acción propuestos incluyen la promoción de la diferenciación adipocítica, la inhibición de los factores anti-adipogénicos, y anti-vasculogénesis.

B. Los corticoides intralesionales y tópicos

Se consideran como una alternativa de tratamiento para hemangiomas más pequeños (menores a 25 mm) y superficiales. Se ha reportado respuesta al tratamiento de hasta 90%. Las dosis recomendadas no exceden 3 a 5 mg/kg y las sesiones se realizan en intervalos de seis a ocho semanas. Los efectos adversos de la terapia intralesional son la embolización y oclusión de arteria central de la retina, atrofia subcutánea grasa, necrosis epidérmica y despigmentación del área tratada.

C. β -bloqueadores

Los β -bloqueadores no selectivos como el propranolol, se presentan como una opción de tratamiento para el HI problemático desde el 2008, cuando Léauté-Labrèze descubrió en forma fortuita la eficacia del propranolol en el tratamiento de los HI. Su efecto ha sido satisfactorio, superando en la mayoría de los casos a los otros tratamientos farmacológicos.

La administración de otros β -bloqueadores tales como acebutolol, atenolol, nadolol han sido utilizados en estudios posteriores, así como tratamientos tópicos con Timolol en forma de gel.¹⁰

D. Vincristina

Su uso en el tratamiento se basa en su naturaleza de alcaloide quimioterapéutico citotóxico. La vincristina se administra a través de una vía venosa central. Las dosis para HI han oscilado desde 0,05 hasta 1,5 mg/m². Los casos de éxito reportados en el tratamiento de HI son en pacientes tratados por otros tumores que ponen en riesgo su vida. Pueden causar neuropatía periférica, constipación y malestar gastrointestinal.

E. Imiquimod tópico

El imiquimod tópico también se ha utilizado para el tratamiento de hemangiomas pequeños y superficiales. El imiquimod se aplica directo sobre el HI, entre 3 y 5 días a la semana introduciendo periodos de descanso en casos de irritación.

F. El interferón- α

Inhibe el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. Se indica en el tratamiento de HI agresivos y resistentes a esteroides con éxito reportado en algunas series hasta en 90% de los pacientes. El compromiso neurológico que puede producir limita su uso para sólo hemangiomas de alto riesgo cuando otros tratamientos han fallado.¹¹

G. Ciclofosfamida

Es un antineoplásico e inmunosupresor que se ha utilizado con éxito a bajas dosis (10 mg/kg), en pulsos y en combinación con el Interferón alfa en el tratamiento de HI orbitarios. Su uso se reserva para tumores de alto riesgo, debido al alto riesgo de efectos adversos.¹²

2.3.2. Tratamientos no farmacológicos

A. Láser Pulsante

El láser pulsante es una alternativa de tratamiento no farmacológico. Su profundidad de penetración es de 1,2 mm, por lo que su uso es exclusivo de los HI superficiales, tratamiento de la ulceración y los efectos residuales. Los efectos adversos incluyen cicatrices, atrofia de la piel, y la hipopigmentación.

B. Cirugía

En los últimos años el tratamiento quirúrgico de los hemangiomas ha recobrado interés. En general, en la fase proliferativa el tratamiento quirúrgico estaría indicado en aquellos hemangiomas que comprometen la vida o la visión y que no responden a tratamiento farmacológico. La segunda indicación es para el tratamiento de secuelas antiestéticas o el tratamiento de HI que remiten de forma incompleta.

C. No-intervención activa

La no-intervención activa se refiere a la observación activa y guía anticipatoria que se les puede otorgar a los padres, aun sin haber establecido una terapia específica. Una plática cuidadosa de la historia natural de los HI, con ejemplos fotográficos para demostrar la involución natural, puede servir para aquellos HI no problemáticos y sin riesgo previsible.^{10,11}

2.4. Propranolol

Los fármacos β -bloqueadores son antagonistas de los receptores β -adrenérgicos y bloquean estos receptores en diferentes órganos como el corazón, vasos periféricos, bronquios, páncreas y el hígado.

El propranolol es un agente bloqueador β -adrenérgico no selectivo que inhibe la respuesta a los estímulos adrenérgicos al bloquear competitivamente los receptores adrenérgicos β dentro del miocardio en el plazo de músculo liso vascular bronquial.⁴

2.4.1. Propiedades fisicoquímicas

Clorhidrato de propranolol es un sólido blanco cristalino que es fácilmente soluble en agua y etanol. Su peso molecular es 295.80 g/mol. En soluciones acuosas se descompone por la oxidación de la cadena lateral del isopropilamino, acompañada por una reducción en el pH y la posterior decoloración de la solución.

Las soluciones de propranolol más estables se obtienen a un pH entre 3.0 y 3.5 y se descomponen rápidamente en pH alcalino.³²

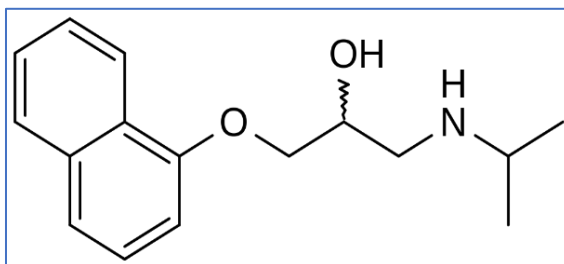


Figura 5. Estructura molecular de propranolol.³²

2.4.2. Generalidades de propranolol

Propranolol ha sido utilizado por más de 50 años en pacientes pediátricos y adultos para tratamiento de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, taquicardia e infarto agudo al miocardio. Las dosis empleadas en pacientes pediátricos van desde los 0.5 hasta 6mg/kg/día.³ Las generalidades de este fármaco se describen en la Tabla III.

Tabla III. Generalidades de propranolol.⁴

Indicaciones Principales	Indicaciones Secundarias	Interacciones	Efectos Colaterales y precauciones	Contraindicación y advertencias
Hipertensión arterial	Infarto del miocardio Cardiopatía hipertrófica Aneurismas Glaucoma	Aminas simpaticomiméticas Anestésicos generales Antidepresivos Barbitúricos Clonidina Biguanidas Diuréticos Insulina	Fatiga, vértigo, y cefaleas Hipotensión ortostática Depresión Cambios de personalidad Nausea Diarrea Broncoespasmo Hiperhidrosis	Asma Bloqueo AV Bradicardia sinusal

2.4.3. Farmacocinética de propranolol

- Absorción

Se absorbe casi completamente desde el tracto gastrointestinal, sin embargo, las concentraciones plasmáticas alcanzadas son muy variables entre individuos. Propranolol es altamente lipofílico, se somete a alto metabolismo de primer paso por el hígado y en promedio, sólo alrededor del 25% del fármaco alcanza la circulación sistémica.

- Distribución

Aproximadamente el 90% del fármaco circulante se une a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 4 litros/kg.

- Metabolismo y eliminación

Propranolol se metaboliza a través de tres vías principales: hidroxilación aromática, N-desalquilación y la glucuronidación directa. La vida media plasmática aparente es de aproximadamente 10 horas.^{13, 32}

2.5. Uso de propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles.

Los β -bloqueadores orales como el propranolol, se consideran desde su primera publicación en el año 2008 como una opción más en el tratamiento de los HI cuando Léauté-Labréze y colaboradores¹⁴ observaron de forma incidental la notoria eficacia de este fármaco en el tratamiento de los hemangiomas infantiles, previamente desconocida (Figura 6). En la mayoría de los centros de salud se indican como el tratamiento de primera elección, superando la respuesta farmacológica óptima de los corticosteroides, con menos efectos adversos en pacientes pediátricos. Estos resultados se han ido confirmando en posteriores series clínicas, en donde se ha comparado la eficacia y seguridad en grupos controlados de pacientes con HI.^{15, 16}

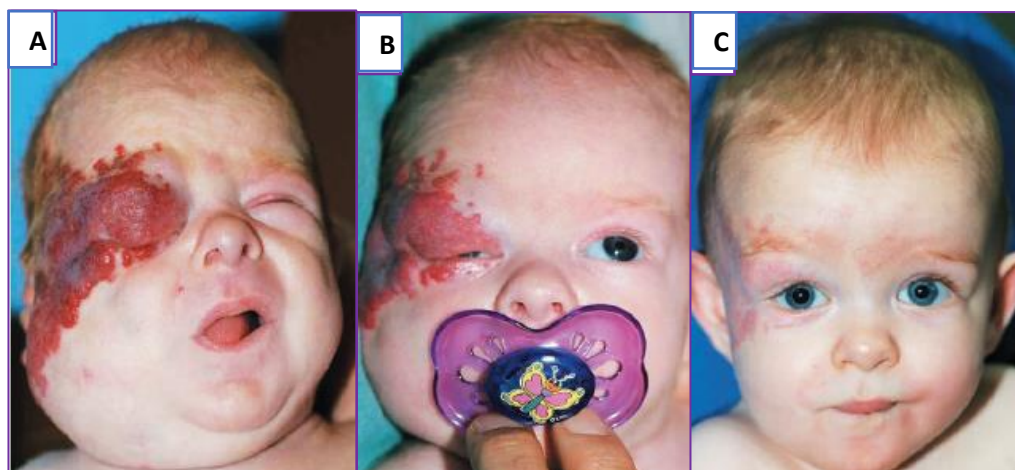


Figura 6. Efecto terapéutico de propranolol en los HI.¹⁴

Uno de los primeros pacientes tratados con propranolol. A) Al inicio del tratamiento b) 1er mes de tratamiento C) séptimo mes de terapia con una reducción total del HI.

2.5.1. Tratamiento con propranolol

El tratamiento comienza después del diagnóstico y elección del medicamento por parte del médico tratante. Antes de iniciar la terapia ambulatoria, el médico debe considerar algunos parámetros hemodinámicos basales y estudios como electrocardiograma, toma de presión arterial y frecuencia cardíaca.

Las dosis se basan en la respuesta individual del paciente. Se recomiendan una dosis objetivo de 1-3 mg/kg/día. La terapia ambulatoria se inicia con dosis de 0.5mg/kg/día dividido en intervalos de 8 horas u 6 horas (Figura 7).

La forma de administración habitual es la vía oral; al no existir comercializado en la mayoría del mundo se indica en fórmula magistral o extemporánea en forma de solución.¹¹

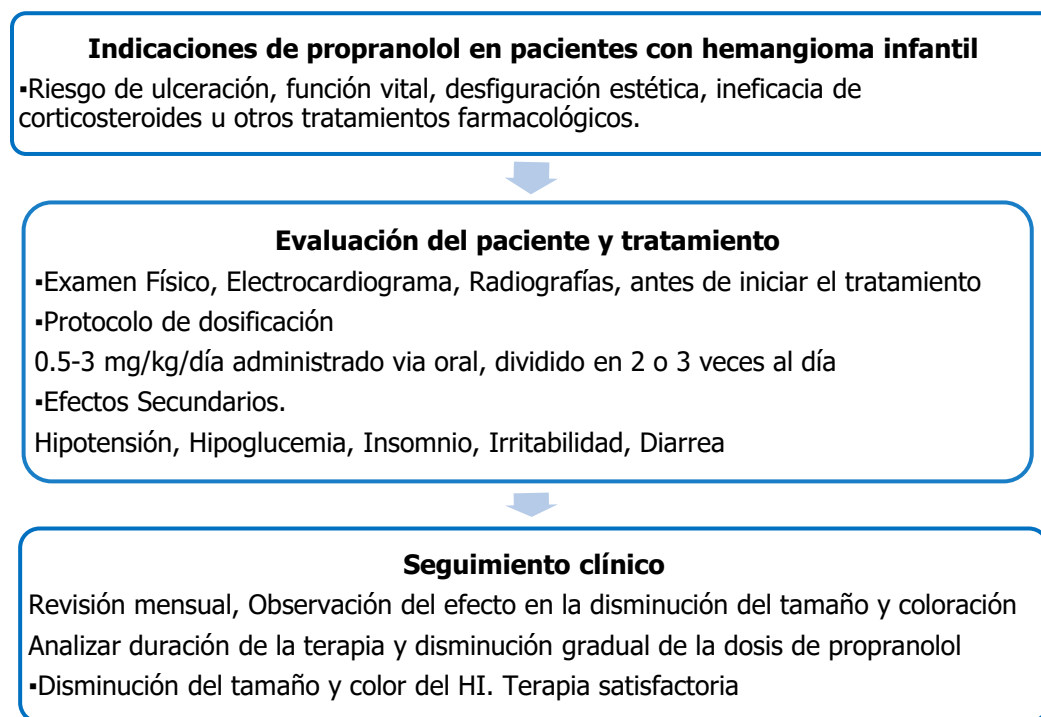


Figura 7. Protocolo de tratamiento con propranolol en pacientes con HI.¹⁶
Protocolo descrito por American Consensus of Pediatric en 2013 para el tratamiento de los HI con propranolol en poblaciones europeas.

2.5.2. Mecanismo de acción de propranolol en HI

El mecanismo de como el propranolol realiza la disminución del HI aun no es claro, Storch *et al.*⁷ (2010) planteó una serie de mecanismos de acción. (Figura 8)

a) Vasoconstricción.

Se atribuye a una disminución de la liberación de óxido nítrico, es inmediatamente visible y se traduce en un cambio de coloración asociado a una disminución de la consistencia del hemangioma durante los primeros días de tratamiento, los β -

bloqueadores sin efectos alfa-antagonistas, como el propranolol, inhiben la vasodilatación mediada por adrenalina, se contraen los capilares, y reducen el flujo de sangre al hemangioma. Estos efectos se ven dentro de 1-3 días después del inicio de la terapia con propranolol.

b) Disminución de genes proangiogénicos

Existe una disminución de los genes involucrados en el crecimiento de los HI como el bFGF y el VEGF, a través de una reducción de la vía proteína-cinasa RAF mitógeno-activada, provocando un detenimiento en el crecimiento del hemangioma, además propranolol reduce la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, una proteína señal que estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) para proliferación del hemangioma, e inhibe la tubulogénesis, lo que impide la angiogénesis de las células endoteliales micro vasculares.

c) Apoptosis

La activación de la apoptosis de las células endoteliales de los capilares, comportando la regresión final del tumor (relacionado con los efectos a largo plazo del propranolol). La apoptosis de células endoteliales se produce principalmente durante la fase de involución y se acelera por el bloqueo beta-adrenérgico.^{7, 8}

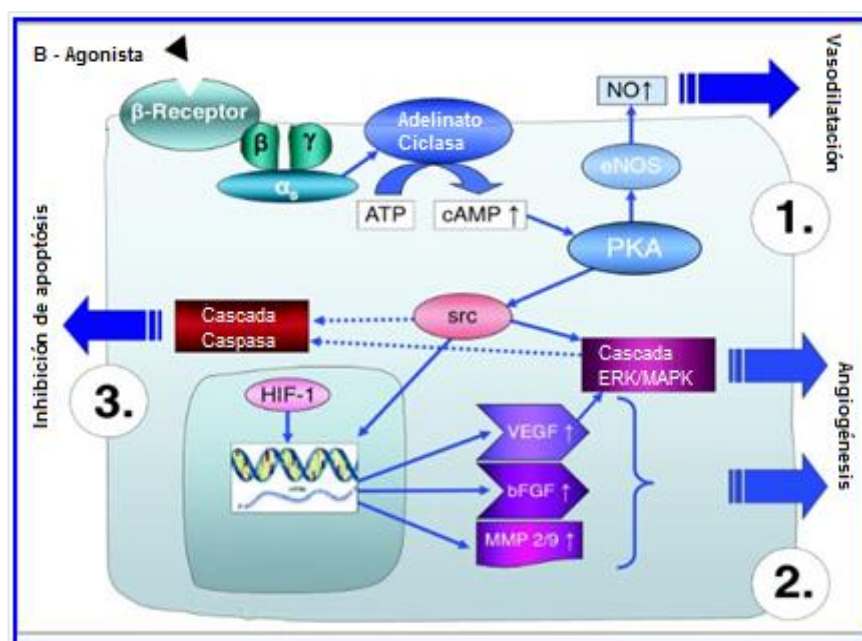


Figura 8. Mecanismo de acción de propranolol en HI.⁷

Mecanismos propuestos por Storch y colaboradores (2010) para la disminución de los hemangiomas infantiles por la administración de propranolol 1. Vasodilatación, 2. Angiogénesis, 3. Apoptosis

2.5.3. Efectos adversos y contraindicaciones de propranolol

Varios primeros ensayos e informes en los últimos 40 años han descrito un perfil de seguridad en pacientes pediátricos; aun así posibles efectos adversos graves de propranolol a considerar son: Bradicardia, hipotensión, hipoglucemia y Broncoespasmo.^{13,32} Los efectos adversos presentados en la mayoría de los estudios clínicos en pacientes con HI se enlistan en la tabla IV.

Se encuentra contraindicado el uso de propranolol en pacientes con antecedentes de asma bronquial, insuficiencia cardiaca, y broncoespasmo; por lo que su uso se debe limitar y utilizarse bajo continua supervisión médica en casos en los que sea necesario su uso en este tipo de padecimientos.¹⁶

Tabla IV. Efectos adversos asociados a propranolol en pacientes con HI.^{13,27}

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Sistema respiratorio	Bronquitis	Broncoespasmo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Vomito Dolor abdominal	
Trastornos sistema nervioso	Trastornos del sueño	Pesadillas Irritabilidad	Somnolencia
Trastornos Cardiacos		Hipotensión	Bradicardia
Trastornos de la piel		Eritema	Urticaria
Otras		Caries Hipoglucemia	Hiperpotasemia

2.6. Justificación

En la actualidad se ha reportado la utilización de propranolol para el tratamiento de hemangiomas infantiles, observando efectos terapéuticos superiores a los obtenidos con otros fármacos utilizados anteriormente. Estos estudios en su mayoría realizados en países europeos, con escasos en países latinoamericanos.

En México, solo un estudio ha sido publicado en un periodo de 4 años. González M.¹² en el que analiza el uso de propranolol en una muestra de cinco pacientes.

En nuestro país no existen protocolos que establezcan dosificaciones, duración de la terapia, y efectos adversos que puedan presentarse, tampoco existen publicaciones hasta el momento que constaten la eficacia y seguridad de propranolol en la población mexicana con este padecimiento.

Debido a esto, los médicos deben realizar la dosificación basados en el peso del paciente, tipo de hemangioma o en la experiencia en su práctica clínica. Por lo que potencialmente existe una elevada probabilidad de presentar resultados negativos a la terapia con propranolol en estos pacientes, a su vez la falta en la mayoría de los países de una presentación comercial de propranolol adaptada a la población pediátrica limita la opción del tratamiento, obteniendo como resultado en algunos casos una terapia insegura e ineficiente.

Por esta serie de motivos se propone un estudio prospectivo observacional abierto para analizar el efecto de propranolol en pacientes pediátricos mexicanos con hemangioma infantil; en el que se sugiere el uso de un preparado extemporáneo en forma de jarabe elaborado por un farmacéutico, el cual es de bajo costo comparado con la versión comercial europea y algunos otros tratamientos farmacológicos.

El desarrollo de este estudio clínico servirá para la obtención de datos clínicos y tratamiento para diversos tipos de hemangiomas, dosis, duración de tratamiento, efectos adversos, los cuales pueden ser aplicados en la población pediátrica mexicana con tumores vasculares de la infancia.

III. Hipótesis

Hipótesis nula

El propranolol administrado vía oral por medio de una formulación extemporánea no es eficaz ni seguro en pacientes pediátricos mexicanos con hemangioma infantil.

Hipótesis alternativa

El propranolol administrado vía oral por medio de una formulación extemporánea es eficaz y seguro en pacientes pediátricos mexicanos con hemangioma infantil.

3.1. Objetivo General:

- Realizar un estudio prospectivo a fin de evaluar la eficacia y seguridad terapéutica del propranolol administrado vía oral a un grupo de pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de hemangioma infantil tratados con un jarabe extemporáneo de propranolol.

3.2. Objetivos específicos:

- Determinar la eficacia del propranolol en pacientes pediátricos con diferentes tipos de hemangioma infantil.
- Evaluar la seguridad terapéutica de propranolol a partir de los efectos adversos observados posteriores al tratamiento.
- Determinar parámetros de tratamiento (duración, rango de dosis efectiva) aplicables en la población mexicana con HI.

IV. Metodología

4.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio prospectivo observacional abierto aprobado por el comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Baja California Campus Tijuana, y con autorización del Hospital Infantil de las Californias.

4.2. Población

Pacientes pediátricos (1 mes a 2 años de edad) clínicamente diagnosticados con diferentes tipos de hemangioma infantil, y sin ninguna contraindicación para la administración de propranolol.

4.3. Lugar donde se realizó el estudio

El estudio se realizó en las instalaciones del Hospital Infantil de las Californias (Alejandro von Humboldt 11431. Garita de Otay, 22509 Tijuana, Baja California), con la participación de los servicios de Farmacia y Dermatología pediátrica.

4.4. Selección de los pacientes.

Se consideraron candidatos al tratamiento con propranolol pacientes con diagnóstico de hemangioma infantil con un rango de edad de 1 a 24 meses que estaban en fase inicial o proliferativa del padecimiento, en los cuales existía alguna complicación, como compromiso de alguna estructura vital, ulceración, sangrado o aquellos HI sin complicaciones, pero cuyo desarrollo rápido ocasionaría un problema de tipo funcional o estético.

Los pacientes que fueron seleccionados cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión; y el padre o tutor legal del paciente aceptó la participación de su hijo en el estudio con el fin de obtención de datos científicos, mediante la firma del consentimiento informado.

4.4.1. Criterios de inclusión

- Los pacientes pediátricos con 1 mes hasta 2 años de edad, clínicamente diagnosticados con hemangioma infantil en la fase inicial o proliferativa, con indicación de terapia según se detalla: lesión que causa alteración de la

anatomía de la región sin daño sistémico o funcional y con un diámetro mayor de 1 centímetro, o lesión que causa deformidad estética.

- Ausencia de cardiopatía (normal exploración física, anamnesis, ecocardiograma, electrocardiograma).
- Terapia del HI exclusiva con jarabe de propranolol.
- El consentimiento informado firmado por el padre y madre o tutor legal responsable.

4.4.2. Criterios de exclusión

- El paciente presentaba una o más de las siguientes afecciones médicas: hemangioma congénito, asma bronquial; broncoespasmo; hipoglucemia (<40 mg / dl o en riesgo), hipotensión (<50/30 mmHg)
- El paciente había sido previamente tratado para HI, incluyendo cualquier intervención quirúrgica y/o procedimientos médicos.
- El paciente había sido tratado con otros fármacos para el HI.
- El paciente tiene una hipersensibilidad a propranolol y/o cualquier otro beta-bloqueador.

4.5. Tratamientos utilizados

Jarabe de propranolol 1mg/mL y 2mg/mL.

El medicamento fue elaborado de acuerdo a los procedimientos descritos para las formulaciones magistrales en la farmacopea mexicana y bibliografía de preparaciones extemporáneas.^{18,19}

El jarabe fue preparado a partir de jarabe base 60% (Sacarosa USP), y tabletas de Inderalici® (Laboratorio Aztra Zeneca), Prochor® (Laboratorio TEVA). La formulación tiene reportada una caducidad de 30 días sin conservantes ni estabilizantes¹⁸, conservado en refrigeración (2-8 °C); en este estudio el preparado se renovaba cada 15 días a fin de evitar el uso de aditivos y estabilizantes, y su concentración se iba incrementando para adaptarse al peso del paciente, con el fin de tener que administrar menos volumen de jarabe en cada toma (Figura 9). Se realizaron pruebas organolépticas y microbiológicas para conocer la estabilidad del jarabe y si era apto para su consumo.

En las pruebas realizadas de medición de pH y organolépticas no se observaron cambios significativos a temperatura ambiente ni en refrigeración en un periodo de 30 días, así mismo las pruebas microbiológicas confirmaron que no existía crecimiento bacteriano en las muestras de jarabe. (Anexo VI)



Figura 9. Elaboración del jarabe de propranolol.³³

Preparación del medicamento por farmacéutico investigador en el departamento de farmacia del HIC

4.6. Desarrollo del estudio

El estudio clínico fue desarrollado en tres etapas, en las cuales se contó con la participación de un médico cirujano pediatra, una dermatóloga pediatra y un farmacéutico clínico.

- Diagnóstico y selección de pacientes
- Tratamiento y monitorización
- Seguimiento clínico y farmacoterapéutico.

4.6.1. Diagnóstico y selección de los pacientes

El paciente fue diagnosticado clínicamente con HI por el médico tratante, mediante el análisis clínico del hemangioma, en aquellos casos en los que no era seguro su diagnóstico, se hacían estudios complementarios mediante ultrasonido, biopsia o tomografía para identificar el tipo de lesión vascular. Posterior al diagnóstico se analizaba al paciente y los datos se registraban en la historia clínica. (Anexo I) después para su posible selección se realizaba la toma de signos vitales, y

exámenes físicos para confirmar que no contaban con alguna contraindicación para la administración del medicamento; como enfermedad cardiopulmonar, infección de las vías respiratorias, asma, bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco secundario entre otros (Anexo II). Al ser un estudio observacional abierto, el proceso de selección se realizaba en cada ocasión en que fuera diagnosticado un nuevo paciente.

4.6.2. Tratamiento y monitorización.

La dosis inicial de propranolol fue de 0.5 mg/kg/día dividido en intervalos de 8 horas. Según la tolerancia, la dosis era incrementada de acuerdo al peso del paciente; sin exceder durante el tratamiento la dosis de 2.5mg/kg/día. Conforme la respuesta terapéutica era satisfactoria; en los últimos meses de terapia se disminuía la dosis gradualmente a la mitad cada 2 semanas hasta el término del tratamiento. La terapia en todos los casos fue ambulatoria.

El médico tratante remitía al paciente al servicio de farmacia del Hospital infantil de las Californias para que se le preparara el medicamento. El Farmacéutico se encargaba de la elaboración de jarabe de propranolol en concentraciones de 1mg/ml y 2mg/ml. La elaboración del medicamento era individualizada de acuerdo a la dosis prescrita por el médico, con una caducidad de 15 días; el familiar acudía a la farmacia en cada periodo a renovar el jarabe hasta el término del tratamiento. Para monitorizar a los pacientes se programaron citas por el médico tratante. Como parte del protocolo la primera cita era una semana después del inicio del tratamiento. En esta se observaba si el medicamento había sido tolerado por el paciente, la segunda cita al primer mes de tratamiento. Después del segundo mes, las consultas eran agendadas bimestral o trimestralmente de acuerdo a la respuesta clínica del paciente hasta el término de la terapia.

Con el fin de monitorizar el tratamiento, se midió el volumen de los hemangiomas focales, superficiales y profundos, registrando el valor en el formato “Registro de medidas” (Anexo III), en el que anotaban los cambios de color, tamaño o consistencia observados por el investigador.

Se utilizó la fórmula descrita por Berk D. *et al.*²⁰ (Figura 10) ya que se menciona como un método eficaz para la medición del volumen aproximado del hemangioma, no es invasivo para el paciente y no genera costo extra.

El procedimiento realizado fue medir con la cinta métrica el largo, ancho y profundidad del hemangioma. (Figura 11) Se registraban los datos en el formato y después capturados en una hoja electrónica, posterior con la fórmula establecida se calculaba el volumen total del hemangioma expresado en cm³.

El proceso fue realizado en cada visita en la que acudiera el paciente a revisión con su especialista a las citas programadas en su consultorio clínico. Cuando no fuera posible realizar este proceso por el médico, este remitía al paciente, para que el farmacéutico encargado del estudio midiera el HI con la técnica descrita.

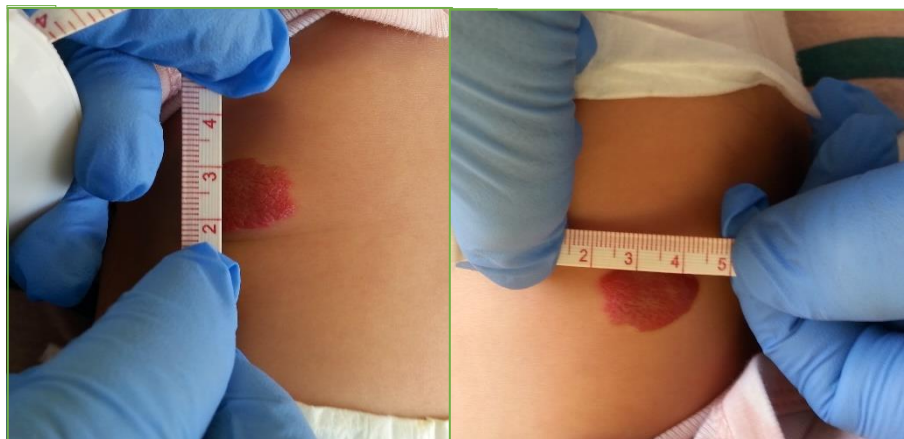


Figura 10. Medición del hemangioma con cinta métrica.

A) Ejemplo de medición del largo de un HI B) medición del ancho del HI

$$volumen \approx \frac{(\pi w l) \left(-\left(8w - \frac{12m}{\pi} \right) + \sqrt{\left(8w - \frac{12m}{\pi} \right)^2 - 24 \left(\frac{4m^2}{\pi^2} - \frac{12mw}{\pi} + 6w^2 \right)} \right)}{18}$$

Dónde:
d=profundidad
l= Largo
w= Ancho
m= Largox2

Figura 11. Fórmula para medir el volumen de los HI.²⁰

Formula descrita por Berk D. y colaboradores. Modelada como un elipsoide, con la que se puede calcular el volumen aproximado del HI.

4.6.3. Seguimiento clínico

El tratamiento fue evaluado con base en el examen clínico, mediciones del HI y fotografías. Esto se llevó a cabo por el equipo conformado por el dermatólogo, cirujano pediatra y farmacéutico clínico. En cada consulta se revisó la condición clínica, peso, frecuencia cardíaca y presión arterial del paciente.

En las visitas programadas con el médico tratante, o al recoger el medicamento en farmacia se analizaban las características del hemangioma, tal como color y tamaño; se tomaban fotografías con la previa autorización del padre o tutor.

El 80.6 % de los casos el padre y/o tutor aceptó que se documentara la toma de fotografías a sus hijos, el 19.4% no aceptaron la captura de fotografías, aun así todos los padres firmaron el consentimiento informado y se les explicó los procedimientos a realizar en cada una de las visitas (Anexo V).

El efecto terapéutico de propranolol se evaluó de acuerdo a una escala de mejoría clínica visual, la cual se clasificó en cuatro categorías: excelente, buena, moderada y ausente. Los criterios de la escala visual se describen en la tabla V.

Al finalizar el tratamiento, fue evaluada la respuesta clínica por tres personas diferentes.

Tabla V. Clasificación de la respuesta terapéutica al tratamiento con propranolol

Tipo de respuesta	Descripción de la respuesta
Excelente	Efecto significativo con una reducción mayor del 80% en la coloración y tamaño del hemangioma, con mínimos residuos visibles al término de la terapia.
Buena	Respuesta con una reducción mayor al 50 % del tamaño y coloración del hemangioma, con telangiectasias o residuos visibles posterior a la finalización del tratamiento
Moderada	Respuesta con lentitud y con una disminución menor del 40 % del hemangioma, con residuos notorios.
Nula	Sin respuesta al tratamiento, sin un cambio visible en la disminución del HI

La valoración principal fue la del médico tratante en la última visita clínica, en el departamento de farmacia el farmacéutico otorgaba su valoración, y finalmente se le preguntaba al padre y/o tutor del niño su percepción del efecto al tratamiento.

También fueron consideradas en la respuesta final la medida del hemangioma y las fotografías tomadas durante el tratamiento.

La duración de la terapia fue variable en todos los casos, dependiente de la severidad del HI, y de la respuesta clínica de cada paciente, la terapia se dio por finalizada cuando el paciente presentó una respuesta buena o excelente con la mínima presencia de secuelas notorias. (Figura 12)

En cada visita fueron recogidos datos demográficos de cada paciente (sexo, edad, peso) y de los hemangiomas (localización, tipo y características clínicas), cambios de dosis, duración del tratamiento y efectos adversos; los cuales se iban registrando en una base de datos en Microsoft Excel en cada una de las etapas del estudio.

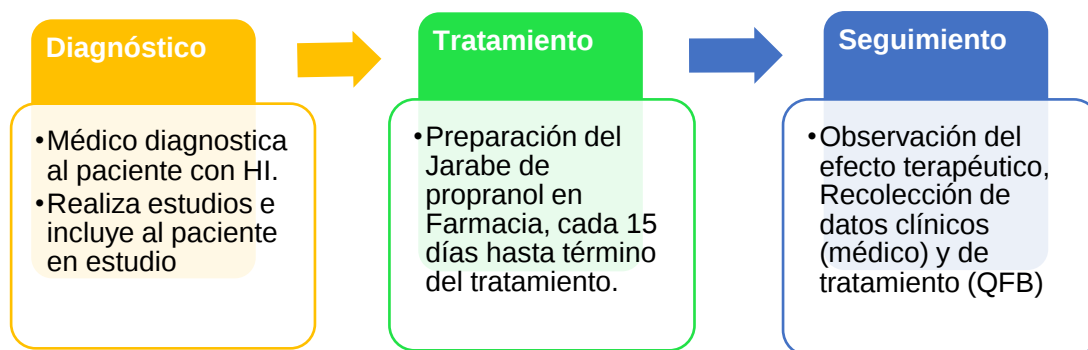


Figura 12. Proceso del tratamiento con propranolol en pacientes con HI

4.6.4. Intervención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico

Potencialmente existe una elevada probabilidad de presentar resultados negativos a la terapia en estos pacientes, debido a la falta de parámetros de tratamiento, y a que no existe una formulación de propranolol en nuestro país adaptada a la población pediátrica.

Mediante el seguimiento farmacoterapéutico, se incluyó al farmacéutico activamente en la terapia del paciente, con la finalidad de detectar los posibles problemas relacionados con el uso de propranolol.

Fue diseñado un plan de intervención el cual se basó en la educación al familiar del paciente con el objetivo de aumentar su adherencia al tratamiento. Para esto, el farmacéutico fue el encargado de instruir a los familiares sobre la administración

correcta del jarabe y ajustar los horarios de administración. Se les otorgó un tríptico el cual contenía información sobre propranolol, padecimiento actual del paciente y de cómo administrar, conservar y desechar el medicamento. El folleto informativo fue elaborado por el farmacéutico y se le entregaba al familiar del paciente tras su explicación y resolución de dudas en la primera visita a la farmacia del HIC.

En cada visita al servicio de farmacia fueron entrevistados los padres con el fin de detectar posibles problemas relacionados en la terapia con propranolol. En los casos en los que encontraba algún error en la prescripción o se notificaron posibles efectos adversos al tratamiento; el farmacéutico contactaba al médico tratante para analizar el caso del paciente y determinar en base a la historia clínica si se trataba de un efecto adverso al medicamento.

4.7. Aspectos éticos.

El presente proyecto de investigación se apegó a la normatividad vigente en México en el marco del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, clasificándola como investigación de riesgo mínimo.³⁴

Para la realización del estudio observacional se elaboró un protocolo de investigación, el cual fue aprobado por el comité de Bioética de la Facultad de Medicina de UABC (oficio No. 1430/2014-2) y autorizado por el Hospital Infantil de las Californias. Asimismo se les informó a todos los padres sobre el padecimiento y tratamiento de su hijo. Los padres/tutores de los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado para la autorización de obtención, publicación de datos clínicos y la toma de fotografías (Anexo V). Los casos de pacientes presentados en esta tesis cuentan con la autorización firmada del padre y/o tutor legal del niño.

Todos los datos, incluidos los demográficos y detalles de dosificación de medicamentos fueron registrados en los formatos del I-V anexados. Los documentos recaudados de la investigación son confidenciales y de carácter científico, los cuales fueron resguardados en los archivos del Hospital Infantil de

las Californias, a los cuales solo tiene acceso el personal autorizado y los investigadores relacionados al proyecto.

4.8. Análisis estadístico.

Las variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentaje, mientras que las cuantitativas en media y desviación estándar. Para comparar variables entre dos grupos fue utilizada la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para datos muestrales pequeños de una misma población, para comparar datos entre tres grupos se utilizó análisis de varianza de una vía (ANOVA). El nivel de significancia estadística se estableció con una $p \leq 0,05$. Todos los datos fueron procesados mediante el paquete estadístico SPSS Statistics 22.

V. Resultados

5.1. Datos demográficos.

Un total de 31 pacientes pediátricos fueron tratados con propranolol en el periodo de marzo 2013 a noviembre de 2014, de los cuales 20 pacientes eran de sexo femenino (65%), y 11 de sexo masculino (35%). Con rangos de edad entre 1 y 12 meses de edad. El cociente fue de 2:1 género femenino sobre masculino.

5.2. Tipos de hemangiomas, ubicación e indicaciones de tratamiento

La distribución de los hemangiomas fue 56% focales y 44% segmentarios. En cuanto al tipo de HI el 55% correspondía a superficiales, 19% profundos, 26% mixtos. La ubicación de los HI tuvo predominancia en cabeza y cuello (65%), localizados principalmente en cara. En el 16% de pacientes estuvo presente más de un HI ubicado en otra parte del cuerpo. Las principales indicaciones para el tratamiento fueron rápido crecimiento, riesgo ocular, ulceración, gran tamaño y riesgo estético. En el 80% de los casos los padres refirieron que el hemangioma comenzó aparecer en el primer mes de vida del niño, y 20% que ya había nacido con él. Los datos clínicos de los pacientes y HI se muestran en la tabla VI.

5.3. Edad de inicio de tratamiento

Los pacientes iniciaron el tratamiento a una edad promedio de 5.6 meses con un rango de 1 a 11 meses. El 42% de los niños comenzó el tratamiento antes de los 5 meses de edad, principalmente en la fase inicial del padecimiento, 58% de los pacientes inició después de los cinco meses, con una predominancia de la fase proliferativa, en la que el HI ya se encuentra desarrollado.

5.4. Dosis utilizadas

El rango de dosis administradas en los pacientes fue de 0.5 a 2.5 mg/kg/día, con una dosis promedio de 1.5 mg/kg/día. En 12 casos se comenzó la terapia con 0.5 mg/kg/día. En 18 niños 1mg/kg/día. Un solo niño inició con una dosis de 1.5 mg/kg/día debido al tamaño del HI, al peso y edad del paciente.

Tabla VI. Datos clínicos de los pacientes tratados

Datos clínicos de pacientes n=31			
Porcentaje		Variable	n
Sexo			
(35%)		Hombre	11
(65%)		Mujer	20
Tipo de Hemangioma			
(55%)		Superficial	17
(19%)		Profundo	6
(26%)		Mixto	8
No de Hemangiomatos= 38			
Cabeza y cuello (65%)		Cabeza	3
		Mejilla	6
		Nariz	4
		Cuello	5
		Mentón y labios	4
		Periocular	3
Tronco (18%)		Espalda	4
		Pecho	3
Extremidades (16%)		Brazos	5
		Piernas	1
Indicaciones para el tratamiento			
(35%)		Riesgo estético	11
(32%)		Rápido crecimiento	10
(13%)		Tamaño	4
(10%)		Ulceración	3
(10%)		Riesgo Ocular	3
Edad promedio de aparición del HI			
1 mes después del nacimiento			

5.5. Clasificación de la respuesta terapéutica

La eficacia del propranolol fue evaluada de acuerdo a la escala establecida, en general el 97 % de los pacientes obtuvo una respuesta satisfactoria al tratamiento. El efecto terapéutico fue notorio a los 15 días posteriores al tratamiento en la mayoría de los casos, con una leve disminución de la coloración del hemangioma. En el 77 % de los pacientes tratados se obtuvo una respuesta excelente al tratamiento, con las mínimas lesiones residuales notorias; seis pacientes una respuesta buena (19 %) con una disminución mayor al 60 % del tamaño total, con secuelas leves notorias, en las que se requirió tratamiento posterior para eliminar residuos del HI en la piel. Solo existió un caso (3%) de un HI ubicado en labio inferior derecho el cual tuvo una respuesta moderada, con una disminución menor

al 40% del tamaño, al aumentar la dosis no hubo respuesta. Ningún paciente presentó respuesta nula al tratamiento con propranolol (Figura 13)

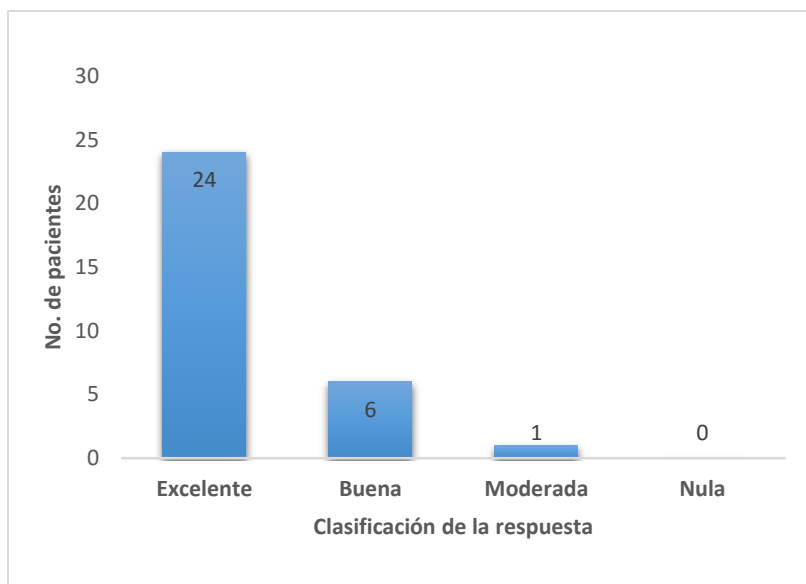


Figura 13. Gráfico de frecuencia a la respuesta al tratamiento con propranolol

5.6. Duración del tratamiento

En general la terapia fue finalizada cuando el paciente presentaba una respuesta buena o excelente. La duración del tratamiento fue variable, dependiente de la ubicación, tipo de hemangioma infantil y respuesta terapéutica del paciente.

La duración promedio de la terapia en los pacientes fue de 10.5 ± 3.5 meses. La duración mínima fue de 7 meses y la máxima de 14 meses. Los datos clínicos de los pacientes y hemangiomas se detallan en la tabla IX.

5.7. Efecto de la edad de inicio de tratamiento en relación a la duración de la terapia

En cuanto a la relación de edad de inicio de la terapia, aquellos niños que comenzaron antes de los cinco meses de edad tuvieron un mayor porcentaje de respuesta excelente y una menor duración de la terapia, comparado con aquellos niños que iniciaron después de los cinco meses. Los promedios de tratamiento en meses fueron $8.2 (\pm 1.5)$ y $11.05 (\pm 2.3)$ respectivamente (prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes de obtiene un nivel de significancia 0.001. $p=0.05$). Los datos se detallan en la tabla VII.

Tabla VII: comparación de la edad de inicio de tratamiento y respuesta a la terapia

Edad de inicio del tratamiento	Respuesta excelente n (%)	Respuesta Buena n (%)	Respuesta moderada n (%)	duración promedio del tratamiento (meses)
1-5 meses	13 (93)	1 (7)	0	8.2 ± 1.5
6-11 meses	11 (64)	5 (29)	1 (7)	11.05 ± 2.3

5.8. Efecto de la localización, tipo de HI en relación a la duración del tratamiento.

Los pacientes con HI localizado en cabeza y cuello tuvieron una respuesta satisfactoria al tratamiento y una duración promedio del tratamiento de 9.7 meses, mientras que los pacientes con HI ubicado en tronco y extremidades tuvieron una duración mayor, con un promedio de 9.3 y 11.5 meses respectivamente. No se observó una diferencia estadística significativa entre la duración de la terapia dependiendo de la ubicación del Hemangioma. (Test ANOVA de una vía, nivel de significancia obtenido de 0.091, $p=0.025$)

Para relacionar la duración del tratamiento con el tipo de hemangioma fue utilizado test ANOVA de una vía obteniendo un promedio mayor de duración en los hemangiomas superficiales comparado con los profundos 11.05 ± 2.1 y 8.6 ± 1.1 respectivamente (Nivel de significancia obtenido 0.039, $p=0.025$). Los datos estadísticos de la comparación entre estos grupos se detallan en la tabla VIII.

Tabla VIII: Comparación del tipo de HI y localización en relación a la duración del tratamiento

Grupo	Variable	n	Promedio de la duración del tratamiento (meses)
Ubicación	Cabeza y Cuello	19	9.7 ± 2.3
	Tronco	7	9.3 ± 1.6
	Extremidades	6	11.5 ± 2.2
Tipo de HI	Superficial	18	11.1 ± 2.1
	Profundo	6	8.6 ± 1.1
	Mixto	8	9.4 ± 1.2

5.9. Mediciones del hemangioma

Para los HI focales profundos y superficiales, desde el inicio hasta el final de la terapia en cada visita programada se tomaron medidas con cinta métrica por el médico e investigador. En promedio los HI tenían un volumen total de 5.6 cm³ al inicio del tratamiento. Una reducción promedio del 11% del volumen total se observó durante el primer mes de tratamiento. Fue observada una reducción más rápida en hemangiomas profundos comparados con los superficiales.

En promedio en este grupo de pacientes el HI se reducía 9.5% de su tamaño total cada mes de terapia continua, con una duración media de 10.5 meses (Figura 14)

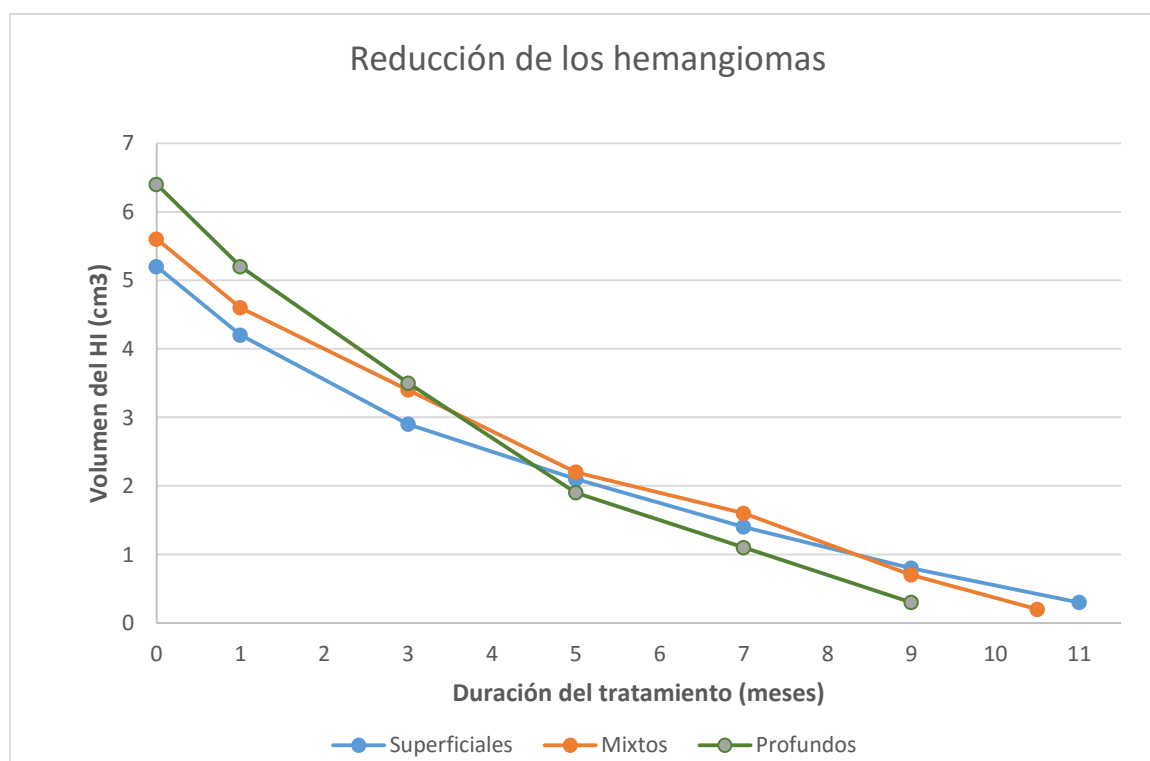


Figura 14. Efecto de propranolol en la reducción del volumen del HI

Tabla IX. Características clínicas y de tratamiento de pacientes con HI

Paciente	Sexo	Ubicación del HI	Distribución del HI	Tipo de HI	Edad de Inicio de tratamiento (Meses)	Fase en la que inicio el tratamiento	Principal Motivo del tratamiento	Rango de dosis propranolol (mg/kg/día)	Duración de la Terapia (meses)	Respuesta al tratamiento	Efectos Adversos
1	M	Mano Izq.	Focal	Superficial	9	Proliferativa	Crecimiento	1-2	14	Buena	No
2	F	Peri ocular	Segmentario	Superficial	4	Proliferativa	Riesgo Ocular	1-2	11	Excelente	No
3	F	Mejilla der.	Focal	Superficial	11	Proliferativa	Estético	1-2.5	13	Excelente	Diarrea
4	F	Mejilla Izq.	Focal	Mixto	3	Inicial	Estético	1-2	7	Excelente	No
5	M	Mejilla der.	Focal	Superficial	4	Inicial	Estético	1-2	12	Excelente	No
6	M	Brazo Izq.	Focal	Superficial	5	Inicial	Crecimiento	0.5-2.5	11	Excelente	No
7	F	Mano Izquierda	Segmentario	Superficial	8	Inicial	Ulceración	0.5-2.5	12	Excelente	Insomnio
8	F	Cuello	Segmentario	Superficial	4	Inicial	Tamaño	0.5-2.5	13	Excelente	No
9	F	Espalda, Cuello	Segmentario	Mixto	3	Inicial	Ulceración	1.5-2.5	10	Excelente	No
10	F	Labio Inferior der.	segmentario	Mixto	9	Inicial	Tamaño	0.5-1	7	Buena	No
11	F	Mejilla Izq.	Focal	Superficial	6	Inicial	Crecimiento	1-2	14	Buena	Hipotensión
12	F	Labio sup. der.	Focal	Profundo	1	Inicial	Estético	0.5-2.5	7	Buena	No
13	F	Parpado, Mejilla der.	Segmentario	Superficial	2	Inicial	Riesgo Ocular	0.5-2	7	Excelente	Insomnio
14	F	Nariz	Segmentario	Superficial	3	Inicial	Estético	1-2.5	12	Excelente	No
15	F	Cuello	Focal	Superficial	5	Inicial	Crecimiento	1-2	11	Excelente	No
16	F	Brazo Izq.	Focal	Profundo	6	Inicial	Crecimiento	1-2.5	11	Buena	No
17	F	Labio sup. izq.	Focal	Profundo	12	Proliferativa	Crecimiento	1-2	14	Moderada	No
18	M	Espalda Media	Focal	Superficial	6	Inicial	Estético	1.5-2.5	9	Excelente	No
19	F	Cabeza	Focal	Profundo	6	Inicial	Tamaño	1-2.5	8	Excelente	No
20	M	Labio, Mejilla Izq.	Focal	Mixto	9	Proliferativa	Estético	1-2	14	Excelente	No
21	M	Mejilla der., Pecho	Segmentario	Superficial	2	Inicial	Estético	0.5-2	8	Excelente	No
22	F	Parpado izq.	Segmentario	Superficial	5	Proliferativa	Riesgo Ocular	1-2	10	Buena	No
23	M	Costado der.	Focal	Mixto	6	Inicial	Crecimiento	1.5-2.5	9	Excelente	Diarrea
24	F	Cabeza	Focal	Profundo	7	Proliferativa	Ulceración	0.5-2	7	Excelente	No
25	M	Espalda sup. der..	Segmentario	Mixto	8	Proliferativa	Crecimiento	1-2	10	Excelente	No
26	M	Brazo Izq.	Segmentario	Superficial	6	Inicial	Crecimiento	0.5-2	9	Excelente	No
27	F	Mejilla der.	Focal	Superficial	3	Inicial	Estético	0.5-2.5	9	Excelente	No
28	M	Abdomen Sup. der.	Segmentario	Mixto	8	Proliferativa	Crecimiento	1-2	10	Excelente	No
29	M	Brazo Izq.	Segmentario	Superficial	7	Proliferativa	Estético	1-2	11	Excelente	No
30	M	Glúteo der.	Focal	Superficial	7	Proliferativa	Ulceración	0.5-2.5	11	Buena	No
31	F	Nariz	Focal	Profundo	11	Proliferativa	Estético	1- 2.5	12	Excelente	No

Izq.: Izquierdo der: derecho sup: superior

5.10. Seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes

Debido a que los parámetros de tratamiento con propranolol no han sido determinados en la población pediátrica mexicana con HI, potencialmente existía el riesgo de presentar problemas durante la terapia, durante el estudio fueron evaluados por el farmacéutico todos los casos, y se detectaron 21 problemas relacionados con el uso de propranolol: no adherencia al tratamiento (33.3%), dosis no adecuada (28.5%), efectos adversos (19.1%), administración errónea (9.5%) interacciones farmacológicas (4.8%) y discontinuación de la terapia (4.8%).

El papel del farmacéutico en la terapia se reflejó en el seguimiento farmacoterapéutico continuo y en las intervenciones realizadas en aquellos casos en los que se presentaron problemas con el tratamiento, entre las intervenciones en el periodo de estudio se encuentran: adecuación de 1040 formulaciones extemporáneas de propranolol, promoción de la adhesión al tratamiento (35%) modificación de intervalos de dosificación (30%) modificación de dosis (25%) y de la pauta farmacológica (10%). El 95% de los casos las intervenciones fueron aceptadas por el médico. (Figura 15 y 16)

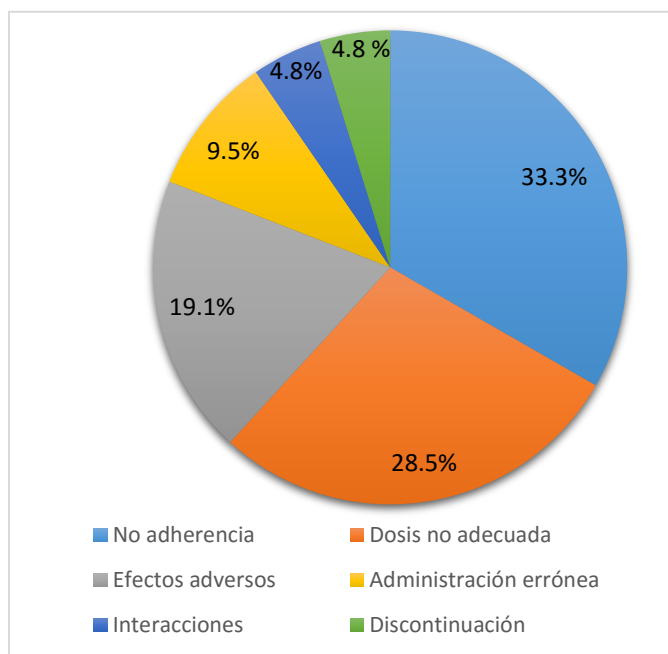


Figura 15. Problemas relacionados al uso de propranolol.

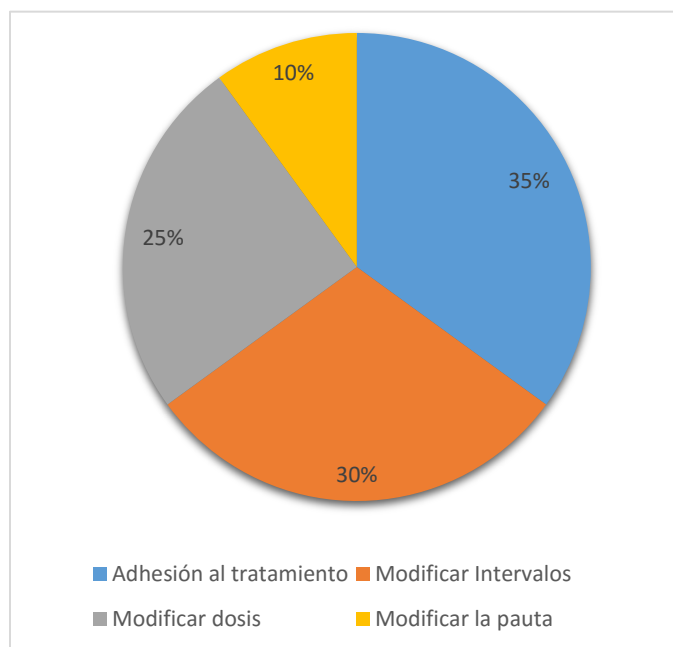


Figura 16. Intervenciones del farmacéutico en la terapia del paciente.

5.10.1. Efectos adversos presentados al tratamiento.

Los efectos adversos fueron analizados por el farmacéutico y el equipo médico, verificando con base en la historia clínica y el seguimiento farmacoterapéutico, si todos los efectos negativos eran relacionados al tratamiento con propranolol. Durante el periodo de estudio se presentaron 5 casos (16%) de efectos adversos al tratamiento con propranolol oral (Figura 17), los cuales fueron de carácter leve y auto limitados. Dos pacientes presentaron trastornos del sueño; dos casos de diarrea, en los cuales fue suspendida la administración del medicamento durante una semana y posteriormente reanudada hasta finalización de la terapia. Un paciente presentó hipotensión en dos ocasiones la cual se evidenció con debilidad, y con mediciones de 75/55 mmHg (rango normal pacientes de un año de edad 91/63 mmHg), por lo que le fue disminuida la dosis, posterior a esto se normalizó su presión arterial y continuó con el tratamiento normal hasta su finalización. Los efectos adversos se presentaron durante las primeras 6 semanas de tratamiento principalmente durante el aumento de dosis. Ningún paciente suspendió la terapia debido a efectos adversos al tratamiento.

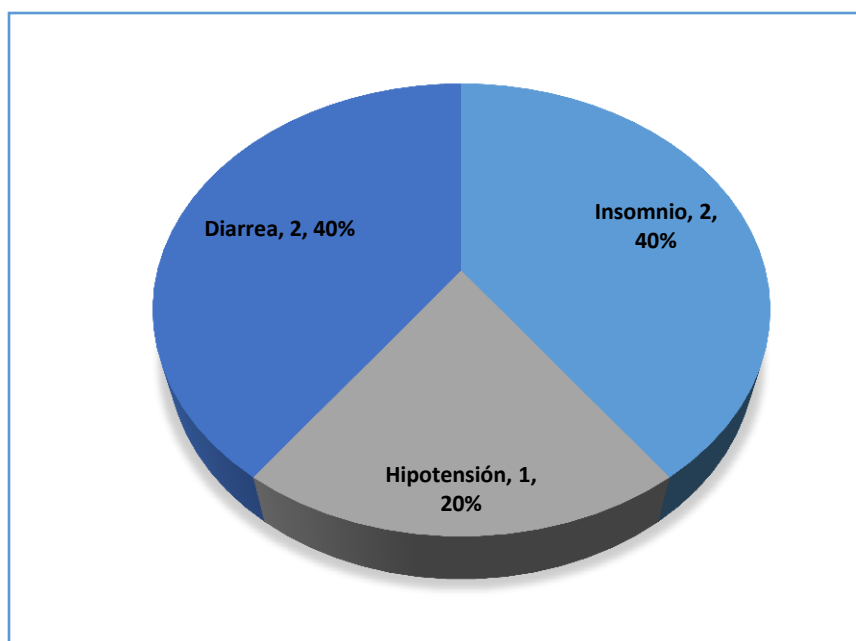


Figura 17. Efectos adversos presentados con el tratamiento de propranolol.

5.11. Rebrote y seguimiento clínico

Los pacientes fueron monitoreados por un periodo de 3 meses posteriores a la finalización de la terapia. En el 55% de los casos por vía telefónica y en el 45% presencial, con el fin de observar algún rebrote o presencia de efecto adverso.

Con este seguimiento se identificó a una paciente femenina con HI ubicado en cabeza la cual se observó un rebrote un mes después de terminar el tratamiento, por lo cual fue reanudada la terapia por 3 meses más con una dosis de 2mg/kg/día en intervalos de 8 horas, obteniendo una respuesta excelente.

Seis meses posteriores al primer seguimiento se comunicó en el 97% de los casos vía telefónica con los padres del paciente para conocer si existía algún posible rebrote o algún síntoma derivado del uso de propranolol, en este segundo seguimiento no existió presencia de rebotes ni efectos adversos.

Los datos generales del tratamiento se muestran en la tabla X

Tabla X. Datos generales del tratamiento con propranolol en pacientes con HI.

Datos del tratamiento		
Medicamento		
Propranolol jarabe 1mg/ml, 2 mg/ml (Formulación extemporánea)		
Vía de administración		
Oral		
Edad promedio de inicio de tratamiento		
5.6 meses $\pm$ 2.7		
Dosis administradas de propranolol		
0.5 -2.5 mg/kg/día dividido en intervalos de 8 hrs Dosis promedio general 1.5mg/kg/día		
Duración del tratamiento (meses)		
10.5 $\pm$ 3.5		
Efectos adversos		
5 pacientes (16 %) Insomnio (n=2) Diarrea (n=2) Hipotensión (n=1)		
Respuesta terapéutica		
Excelente 24 (77 %)	Buena 6 (19%)	Moderada 1(4 %)

5.12. Casos clínicos de HI que muestran el efecto terapéutico de propranolol.

El efecto de propranolol en la reducción del volumen y coloración de los hemangiomas infantiles se muestra en las figuras 18 a la 23



Figura 18-A. Inicio de tratamiento.
4 meses de edad
Dosis 1mg/kg/día

Figura 18-B. segundo mes de tratamiento
6 meses de edad
Dosis 1mg/kg/día



Figura 18-C) Cuarto mes de tratamiento
8 meses de edad
Dosis 1mg/kg/día

Figura 18-D) Octavo mes de tratamiento.
12 meses de edad
Dosis 0.5mg/kg/día
Respuesta excelente a la terapia

Figura 18. Paciente 2. Hemangioma segmentario superficial en cara.

(Fotografías tomadas por el médico tratante, con la autorización del padre y/o tutor del paciente, mediante firma del consentimiento informado)



Figura 19-A. Inicio de tratamiento
2 meses de edad
Dosis 0.5 mg/kg/día



Figura 19-B. Inicio de tratamiento
5 meses de edad
Dosis 1.5 mg/kg/día



Figura 19-C. Sexto mes de tratamiento
7 meses de edad
Dosis 0.5mg/kg/día
Respuesta Excelente a la terapia

Figura 19. Paciente 13. Hemangioma segmentario superficial en cara

(Fotografías tomadas por el médico tratante con la autorización del padre del paciente, mediante firma del consentimiento informado)



Figura 20-A. Inicio de tratamiento.
6 meses de edad
Dosis 1 mg/kg/día

Figura 20-B. Tercer mes de tratamiento
9 meses de edad
Dosis 1.5 mg/kg/día

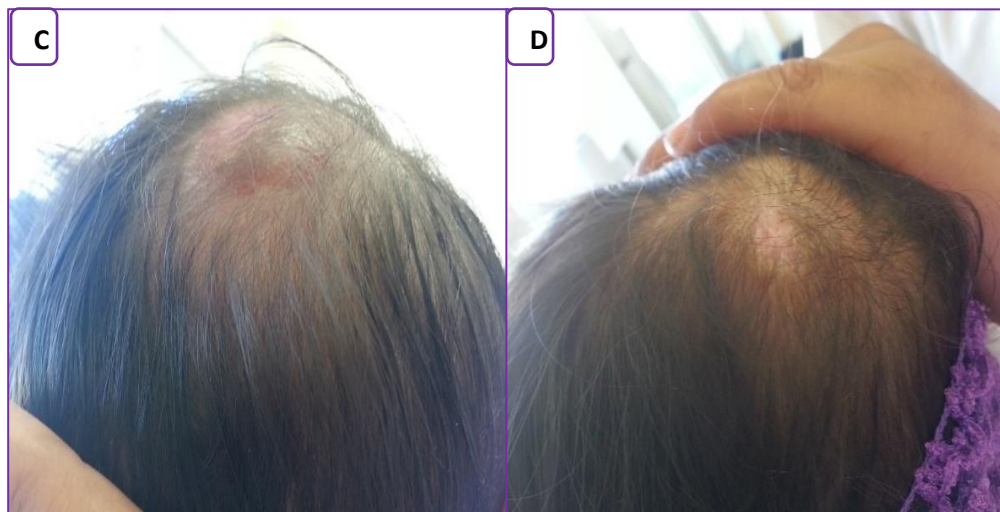


Figura 20-C. Sexto mes de tratamiento.
12 meses de edad
Dosis 2.5 mg/kg/día

Figura 20-D. Octavo mes de tratamiento
14 meses de edad
Dosis 2mg/kg/día
Respuesta Excelente a la terapia

Figura 20. Paciente 19. Hemangioma focal profundo en cabeza

(Fotografías tomadas por el investigador con la autorización del padre del paciente, mediante firma del consentimiento informado)



Figura 21-A. Inicio de tratamiento
6 meses de edad
Dosis 1.5 mg/kg/día



Figura 21-B. Primer mes de tratamiento
7 meses de edad
Dosis 2 mg/kg/día



Figura 21-C. Cuarto mes de tratamiento
6 meses de edad
Dosis 1 mg/kg/día



Figura 21-D. Sexto mes de tratamiento.
12 meses de edad
Dosis 1mg/kg/día
Respuesta buena a la terapia

Figura 21. Paciente 22. Hemangioma focal mixto en tronco superior derecho

(Fotografías tomadas por el investigador con la autorización del padre del paciente, mediante firma del consentimiento informado)



Figura 22-A. Inicio de tratamiento
7 meses de edad
Dosis 0.5 mg/kg/día

Figura 22-B. Primer mes de tratamiento
8 meses de edad
Dosis 1 mg/kg/día

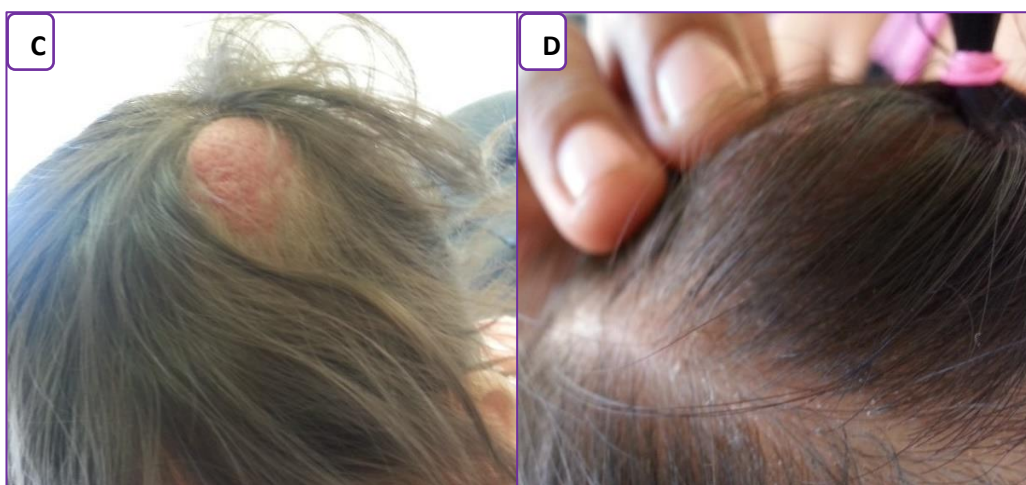


Figura 22-C. Tercer mes de tratamiento
10 meses de edad
Dosis 1.5 mg/kg/día

Figura 22-D. Sexto mes de tratamiento.
13 meses de edad
Dosis 1mg/kg/día
Respuesta buena a la terapia

Figura 22. Paciente 24. Hemangioma focal profundo en cabeza

(Fotografías tomadas por el investigador con la autorización del padre del paciente, mediante firma del consentimiento informado)



Figura 23-A. Inicio de tratamiento.
5 meses de edad
Dosis 1 mg/kg/día

Figura 23-B. segundo mes de tratamiento
7 meses de edad
Dosis 1.5 mg/kg/día

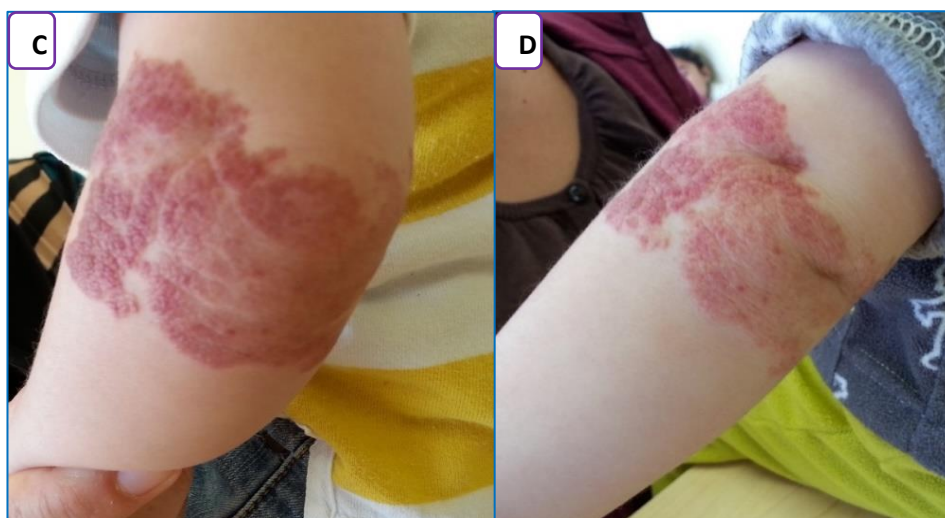


Figura 23-B. Quinto mes de tratamiento
10 meses de edad
Dosis 2 mg/kg/día

Figura 23-D. Octavo mes de tratamiento
13 meses de edad
Dosis 1 mg/kg/día
Respuesta buena a la terapia.

Figura 23. Paciente 29. Hemangioma segmentario superficial en brazo izq.

(Fotografías tomadas por el investigador con la autorización del padre del paciente, mediante firma del consentimiento informado)

VI. Discusión de resultados

Casos clínicos con evidencia de la respuesta al tratamiento

Paciente No. 2. Sexo masculino, 4 meses de edad y 8.4 kg de peso, presenta hemangioma segmentario superficial en parpado superior derecho y cara. Inicia tratamiento con propranolol por riesgo ocular y estético. La dosis inicial de 1mg/kg/día, respondiendo satisfactoriamente a partir del primer mes de terapia con una leve disminución de la coloración y crecimiento. La respuesta máxima se registró al quinto mes de tratamiento. La duración total del tratamiento fue de 8 meses con una respuesta excelente a la terapia sin presentar efectos adversos.

Paciente No. 13. Sexo femenino, 2 meses de edad y 4.6 kg de peso con hemangioma segmentario superficial, ubicado en cara y periorbital. Se indica tratamiento con propranolol por riesgo ocular y rápido crecimiento. Se inicia con una dosis de 0.5mg/kg/día. Respuesta excelente con una duración de tratamiento continuo de 7 meses. No presentó efectos adversos a la terapia.

Paciente No. 19. Sexo femenino, 6 meses de edad y 9.2 kg de peso, presenta hemangioma profundo en cabeza. Tratamiento indicado con propranolol por rápido crecimiento y ulceración. Inicia dosis de 1 mg/kg/día. Después del primer mes presentó mejoría significativa con cicatrización del área y disminución del HI, termina terapia a los 6 meses por desaparición del HI, después presenta un rebrote, por lo que se reanuda la terapia con dosis de 2.5 mg/kg/día por 2 meses más, obteniendo una respuesta excelente al tratamiento. No presentó efectos adversos.

Paciente No. 22. Sexo masculino, 6 meses de edad y 9.2 kg de peso, con hemangioma segmentario superficial en tronco superior derecho. Indicación con propranolol por HI de rápido crecimiento y tamaño. Se comienza terapia con dosis de 1mg/kg/día con una respuesta satisfactoria después del primer mes. En el tercer mes, posterior al aumento de dosis a 2mg/kg/día presenta un cuadro de diarrea, se descartan otras posibles causas, al continuar el efecto se asocia a propranolol; por lo que se suspende terapia durante una semana, desapareciendo

el cuadro de diarrea. Se reanuda tratamiento con dosis de 1mg/kg/día sin presentar efectos negativos. Al octavo mes se finaliza la terapia con una respuesta buena, con residuos en piel.

Paciente No.24. Sexo femenino, con hemangioma focal profundo localizado en cabeza. Se indica propranolol por tamaño del HI. Comienza terapia con dosis de 0.5 mg/kg/día. Después del primer mes existe una leve disminución de la coloración y del tamaño. Al tercer mes la respuesta es lenta, por lo que se aumenta la dosis a 1.5 mg/kg/día, después del cuarto mes el HI comienza a disminuir. Al finalizar la terapia disminuyó el 80% de su tamaño total, mostrando una respuesta buena a la terapia sin presentar efectos adversos al tratamiento.

Paciente No.29. Sexo masculino, con hemangioma segmentario superficial en brazo izquierdo, se indica propranolol debido a tamaño y rápido crecimiento. Después del primer mes de tratamiento se observa solo disminución de coloración, se aumenta dosis a 2mg/kg/día. La respuesta se clasifica como buena, al finalizar la terapia con propranolol al décimo mes se indica timolol gel para desaparecer residuos.

Discusiones generales.

La mayoría de los HI se presentan sin complicaciones clínicas y no requieren de un tratamiento; sin embargo, puede ser necesario que los HI que se encuentran en la fase proliferativa o que pone en peligro la función de algún órgano o función, ocupen de intervención médica.⁵ Dentro de las características clínicas y demográficas de nuestro grupo de pacientes existe una mayor frecuencia en el sexo femenino con una relación de 2:1 sobre sexo masculino y una predominancia del 65% de HI ubicados en cabeza y cuello. En cuanto al tipo de HI, la mayoría en este estudio fueron focales superficiales, con una indicación de tratamiento por rápido crecimiento y riesgo estético. Estos datos son similares a los descritos en la literatura y estudios previos realizados.^{1,16, 17}

La edad a la que la mayoría de los niños iniciaron el tratamiento fue de los 5 a los 7 meses, edad en la que el HI se encuentra en etapa proliferativa, en comparación de estudios Europeos en donde se inicia la medicación a partir de los 2 meses de

edad.^{22,23,25,27} La edad de inicio de tratamiento avanzada en nuestros pacientes se debe a la falta de información en nuestro país relacionada al propranolol en este tipo de padecimientos, y a que la mayoría de los médicos prefieren que los HI involucionen naturalmente, por lo que solo llegan a consulta con especialistas aquellos pacientes con HI proliferado y edad avanzada.

Para el inicio de dosificaciones existen varios rangos reportados, por ejemplo la American Consensus Conference¹⁶ sugirió en 2013 el inicio de la terapia con una dosis inicial de 1 mg/kg/día seguido de un aumento gradual de la dosis hasta efecto deseado, sin sobrepasar 2 mg/kg/día. Otros estudios han reportado el uso de 2-3 mg/kg/día²² y 0.75-1 mg/kg/día.²⁴ En nuestro estudio fue planteada al inicio un rango de dosificación de 0.5 a 2.5 mg/kg/día, con un aumento gradual según la respuesta terapéutica del paciente. Para la dosificación del fármaco el departamento de farmacia se encargó de preparar el medicamento individualizado. La fórmula extemporánea elaborada con jarabe 60% y saborizantes ayudó a adecuar el fármaco sin conservadores que pudieran ser nocivos para el paciente pediátrico.¹⁸ Esto permitió que la administración del medicamento no generara problemas en el niño y limitara su administración.

Todos los pacientes recibieron un tratamiento supervisado por un médico y un farmacéutico; desde el inicio del estudio se les explicó a los padres los posibles efectos adversos del fármaco, se le instruyó de la administración del medicamento junto con las comidas y la importancia de reportar cualquier síntoma extraño observado en su hijo derivado del uso de propranolol.

Actualmente no existe un protocolo estandarizado para la valoración de la respuesta y duración del tratamiento debido al tipo de HI, ubicación, tamaño e indicación médica; por lo cual fue utilizada una escala establecida al inicio de la terapia. En este estudio el tratamiento fue considerado exitoso cuando el paciente obtenía una puntuación buena o excelente, dicha calificación fue otorgada por 3 personas: médico tratante, investigador, así como la observación subjetiva de los padres al término del tratamiento. La eficacia de propranolol se mostró en la

mayoría de nuestros pacientes, con una respuesta excelente al tratamiento en el 77 % de los casos. Una respuesta buena fue observada en el 19 % de los casos.

Durante el estudio se trató un paciente con HI ubicado en labio, el cual no respondió adecuadamente al tratamiento en los primeros meses ni al aumento de la dosificación. Su respuesta fue lenta con una duración mayor a la de los demás HI tratados, se cree que esta respuesta se debe a la edad de 12 meses del paciente al iniciar la terapia y al hemangioma en fase proliferativa avanzada.

Cabe resaltar que el uso de propranolol disminuye en su mayoría el tamaño y coloración de los HI, aun así existen casos en los que las secuelas como telangiectasias y manchas en la piel son muy notorias al término de la terapia, por lo que se sugiere el uso de otras alternativas como Timolol tópico y corticosteroides tópicos para una desaparición al 100 % del HI.

El tiempo de tratamiento es un dato que los estudios aun no establecen, esto debido a varios factores determinantes, incluyendo la edad en que se inicia la medicación, el tamaño y la profundidad del HI, y la continuidad del paciente al tratamiento. Estos factores son importantes para definir el tiempo y dosificación adecuados de la terapia. Nuestros resultados muestran que los niños que inician el tratamiento antes de los cinco meses de edad tienen significativamente mejor respuesta y una duración menor de 3 meses de tratamiento comparado con aquellos que inician después de esta edad. Resultados similares habían sido reportados por Andersen y colaboradores.²⁷ Los HI proliferan rápidamente los primeros 6 meses de edad, la menor duración de la terapia y mejor respuesta se podrían explicar a que el HI se encuentra desarrollando y propranolol inhibe su crecimiento. Con estos resultados se sugiere que los pacientes mexicanos con este padecimiento obtengan tratamiento antes de los 5 meses de edad, ya que esto ayudaría a prevenir secuelas y mayores tiempos de terapia.

En cuanto a ubicación del hemangioma, se observó una menor duración promedio de medicación en los pacientes que presentaban en cabeza y cuello, comparado con aquellos localizados en tronco y extremidades. Al momento no existen estudios en los que se analice la duración del tratamiento dependiendo de la

ubicación del HI, por lo que nuestro estudio muestra variables de importancia clínica que servirán de guía para que el médico tratante conozca el tiempo aproximado de terapia con propranolol que pueda tardar un paciente con las características detalladas.

Debido a que la mayoría de los estudios completarlos como tomografía, ecografía y ultrasonidos son invasivos y generan un costo extra al tratamiento, las mediciones no son consideradas dentro del tratamiento en gran parte de los estudios clínicos. En nuestro caso fue llevado a cabo control de las medidas de los hemangiomas focales superficiales y profundos mediante su medición con cinta métrica, para poder determinar el volumen del hemangioma y correlacionar con el efecto y duración del tratamiento. Este procedimiento había sido reportado anteriormente por Berk. D. y colaboradores²⁰ no es el método más exacto para la medición de los HI, pero decidimos usarlo por ser un método no invasivo para el niño, y no genera costo ni tiempos extras durante la valoración del paciente, además de obtener una buena aproximación del tamaño del hemangioma. Con los resultados de las mediciones se observó que los HI focales superficiales y profundos se reducen en promedio un 9% del tamaño total cada mes de tratamiento.

El rebrote es una de las principales preocupaciones posterior al término de la terapia, en nuestra experiencia solo fue presentado un caso de una niña. En este estudio hubo una menor tasa reaparición del HI (3 %), lo cual se cree se debe a que los pacientes llevaban una terapia continua de mayor duración (hasta 11 meses) comparada con estudios en países europeos, donde su tiempo de tratamiento fue en promedio de 7 meses y existe un porcentaje del 16% de casos de rebrote.^{26,29}

Otro punto importante en la revisión de estos estudios, más allá del efecto terapéutico, es la documentación de los efectos adversos que presentaron los pacientes en terapia con propranolol. Durante más de 40 años de experiencia clínica del uso del propranolol en niños no se ha reportado ningún caso de muerte ni de efecto cardiovascular grave resultado directamente de la exposición a

fármacos β -bloqueadores. No obstante, existen efectos secundarios de estos antagonistas adrenérgicos que son bien conocidos, como la bradicardia y la hipotensión los cuales deben ser vigilados estrechamente.²⁵

Asimismo, los β -bloqueadores, también pueden producir Broncoconstricción, alteraciones digestivas en forma de diarrea o reflujo, y disminuir la lipólisis, la glucogenólisis y la gluconeogénesis, lo que predispone a los pacientes a la hipoglucemia. A este hecho se suma el riesgo que el propio fármaco puede enmascarar los síntomas de la hipoglicemia debido a su efecto anti-adrenérgico, lo cual es especialmente importante en infantes.^{10,11} Propranolol es un fármaco liposoluble que puede atravesar la barrera hematoencefálica y provocar somnolencia.¹³ Los efectos adversos relacionados a alteraciones de sueños son los más comunes y frecuentes en los estudios europeos, sobre los efectos esperados de hipotensión o hipoglucemia.^{22,26,27,28}

En estudios realizados anteriormente, en promedio el 29%.³⁰ de los pacientes presentó alguna reacción adversa. Los efectos adversos presentados en nuestros pacientes no fueron graves, (alteraciones del sueño, diarrea e hipotensión) presentados en el 16% de los casos. Los cuales no fueron motivo de abandono de la terapia ni ocuparon de un tratamiento alternativo.

Después del descubrimiento del efecto de propranolol sobre los hemangiomas infantiles por Léauté-Labrèze¹⁴ se ha publicado numerosos estudios en todo el mundo, describiendo la respuesta satisfactoria sobre sus poblaciones pediátricas con este padecimiento.^{15,21,22,23,24,25,26,27,28}

Hasta principios de 2014 los corticosteroides seguían siendo el tratamiento aprobado como primera línea en los HI. En Mayo de 2014 la FDA aprobó el uso de propranolol para tratar los hemangiomas infantiles³¹, desplazando a los tratamientos previos, ya que se observó que tenían una mejor respuesta con la mínima incidencia de efectos adversos comparado con los corticosteroides.¹⁵

En cuanto a investigación en México, solo dos estudios han sido publicados en un periodo de 5 años. González M.¹² observó el efecto de propranolol en cinco pacientes con HI periorbitales en el cual obtuvo una respuesta satisfactoria a dosis

de 0.5-3 mg/kg/día. Orozco L.¹⁷ reportó las características clínicas y demográficas de pacientes mexicanos con HI en tratamiento con propranolol. Por lo que no existen publicaciones hasta el momento que constaten la eficacia y seguridad de propranolol en la población mexicana con este padecimiento.

El farmacéutico tuvo un papel importante en la prevención de efectos negativos que pudieran presentarse e interrumpir la terapia, ya que fue el encargado de la preparación del medicamento de acuerdo a la dosis individualizada, dispensación, explicación de la manera correcta de administración y dar información farmacéutica continúa al familiar del niño. Hasta el momento no existen estudios en los que el farmacéutico colabore directamente en el tratamiento de pacientes con hemangioma infantil, en esta investigación se enfatiza la participación e intervención del farmacéutico dentro del equipo médico de salud. Su trabajo estuvo basada en la intervención farmacéutica y la resolución de los problemas relacionados a la terapia con propranolol, lo cual fue benéfico para el paciente, ya que facilitaba su adherencia al tratamiento y obtenía una terapia satisfactoria.

En la actualidad el propranolol ha demostrado ser eficaz en la mayoría de las poblaciones pediátricas a nivel mundial, por lo que es el tratamiento de primera elección en pacientes con HI³⁰; pero al igual que varios de los medicamentos utilizados en pacientes pediátricos, no existen formulaciones adecuadas disponibles en todos los países, en México es difícil obtener Hemangeol® el medicamento de importación comercializado en Europa y algunos hospitales de Estados Unidos, por lo cual se requiere de preparados extemporáneos; en nuestro país son pocos los hospitales que elaboran este tipo de medicamentos, siendo una de las desventajas del tratamiento; aun así el jarabe extemporáneo de propranolol es de muy bajo costo (\$145.00 pesos el tratamiento de un mes del jarabe extemporáneo, comparado con los \$3262.00 pesos de Hemangeol® la versión comercial) y con una eficacia comprobada en este grupo de pacientes al que le fue administrado durante el tiempo de estudio.³³

VII. Conclusiones

El tratamiento con propranolol administrado vía oral con un rango de dosis de 0.5 a 2.5 mg/kg/día demostró ser eficaz en la reducción del tamaño y la coloración de los hemangiomas infantiles desde la fase inicial hasta la proliferativa en este grupo de pacientes pediátricos mexicanos. Además de mostrar seguridad terapéutica por la mínima incidencia de efectos adversos, los cuales no impiden la continuidad de la terapia.

Se observó que en aquellos niños que comienzan el tratamiento antes de los cinco meses de edad muestran una mejor respuesta y duración de terapia más corta; comparado con los que inician después de esa edad.

En nuestra experiencia el éxito de la terapia dependió de una supervisión médica continua al paciente y educación farmacéutica a los padres, lo cual facilitó el tratamiento ambulatorio. La intervención del farmacéutico mediante el seguimiento farmacoterapéutico permitió prevenir y resolver problemas relacionados con el uso de propranolol, además contribuyó en una mayor adherencia al tratamiento lo cual se reflejó en la respuesta satisfactoria a la terapia.

La formulación extemporánea utilizada en este estudio demostró ser eficiente y de costo bajo como alternativa a la formulación europea disponible comercialmente.

A pesar de que nuestro estudio sólo incluyó a 31 pacientes, se pudo determinar parámetros de tratamiento como dosis efectiva, duración de tratamiento; los cuales pueden ser aplicados en pacientes pediátricos mexicanos con este padecimiento.

VIII. Referencias bibliográficas

Libros

1. Wolff K. (2010). Lesiones vasculares. *Dermatología en Medicina General*. (7ª ed., pp. 1164-1180), Argentina: Editorial panamericana.
2. Bologna J. (2003). *Dermatología*. (1ª ed.), España: editorial El sevier.
3. Taketomo C. (2014) *Pediatric dosage Handbook*. (20th ed.), EUA; Lexi-comp.
4. Uriarte V., Trejo S. (2003) Antihipertensivos. En C. Uriarte V. *Farmacología clínica*. (1ª ed. pp. 309-315). México: Editorial Trillas.
5. McGuinness SM., Frieden IJ. (2011). Infantile hemangiomas. En C. McGuinness SM. *Pediatric Dermatology*. (4th Ed. pp. 1528-1545), Philadelphia, EUA. Elsevier.

Artículos Científicos.

6. Kobayashi H, Watanabe R, Choyke P. (2014). Improving Conventional Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effects; What Is the Appropriate Target? *Theranostics*, 4 (1), 81-89
7. Storch CH, Hoeger PH. (2010) Propranolol for infantile Hemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *British Journal of Dermatology*, 163, 269-274.
8. Chen T, Eichenfield L, Fallon S. (2013). Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Therapy. *Pediatrics*, 131, 99-106
9. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. (2007). Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *Journal of Pediatric*, 150, 291-294.
10. De Lucas Laguna R. (2011). Tratamiento de los hemangiomas infantiles con propranolol. *Evidencias pediátricas*, 7, 79-83

11. Sánchez I., Ruiz R., y López J. (2011). Propranolol en hemangiomas infantiles: eficacia clínica, riesgos y recomendaciones. *Acta Dermosifiliograficas*, 102,766-779.
12. González M., Ramos L., Yáñez J., (2011). Uso sistémico de Propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 85 (4), 205-214.
13. Buck L. (2011). Oral Propranolol for Hemangiomas of Infancy. *Pediatric Pharmacotherapy*, 16, 8-12
14. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, et al. (2008). Propranolol for severe Hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine*, 358, 2649-2651.
15. Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, et al. (2011). Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Archives of Dermatology*, 147, 1371-1376.
16. Beth A, Peter C. (2013). Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *Pediatrics*, 131, 128-140.
17. Orozco-Covarrubias L., García-Valencia C. y Sáez-de Ocariz M. (2014) Características clínicas y demográficas en una cohorte de niños mestizos mexicanos con hemangioma infantil. *Revista Mexicana Dermatología*, 58,215-224.
18. Henry D, Repta A, Smith A, et al. (1986). Stability of propranolol hydrochloride suspension compounded from tablets. *American Journal of Health System Pharmacist*, 43, 1492-1495
19. Ensom M, Kendrick J, Rudolph S, et al. (2013). Stability of Propranolol in Extemporaneously Compounded Suspensions. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, 66 (2), 118-124.
20. Berk D., Berk, B.A., and Bruckner A. (2011) A Novel Method for Calculating the Volume of Hemangiomas, *Pediatric Dermatology*, 28 (4), 478–482.
21. Léauté-Labrèze C, Taïeb A. (2008). Efficacy of beta-blockers in infantile capillary hemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Annals of Dermatology Venereology*, 135 (12), 860-862.

22. Schupp CJ., Kleber J-B., Gunther P. et al. (2011) Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatric Dermatology*, 28, 640–644.
23. Hogeling M., Adams S., Wargon O. (2011). A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*, 128 (2), 259-266.
24. Ma X., Zhao T., Xiao Y. et al. (2013). Preliminary experience on treatment of infantile hemangioma with low-dose propranolol in China. *European Journal of Pediatrics*, 172 (5), 653-659.
25. Schiestl C., Neuhaus K., Zoller S. et al. (2011). Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *European Journal of Pediatrics*, 170, 493–501.
26. Martínez C., Rodríguez M. et al. (2014). Oral propranolol in the treatment of infantile hemangioma: a case series of 50 infants. *European Journal of Pediatric Dermatology*, 24, 86-90.
27. Andersen I., Rechnitzer C., Charabi, B. (2014). Effectiveness of propranolol for treatment of infantile haemangioma. *Danish Medical Journal*, 61 (2), 47-49.
28. El Ezzi O., Hohlfeld J., and De Buys Roessingh A. (2014) Propranolol in infantile haemangioma: simplifying pretreatment monitoring. *Swiss Med Weekly*, 7, 144-159.
29. Shehata N., Powell J., Dubois J. et al. (2013). Late rebound of infantile hemangioma after cessation of oral propranolol. *Pediatric Dermatology*, 30, 587-591.
30. Léauté-Labrèze C. et al. (2015). A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *New England Journal of Medicine*, 358, 2649-2651.

Internet

31. Food drug and administration EUA. *Aprobación de propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles*. [Consulta: 22 de Abril de 2015]. disponible en web: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search/propranolol>
32. Base de datos farmacológicos. Elsevier. *Propranolol*. [Consulta: 22 de Abril de 2015] Disponible en web. www.clinicalpharmacology.com/forms/propranolol.
33. CONACYT prensa. *El jarabe que evita cirugías en niños*. [Consulta: 22 de Abril de 2015] Disponible en web: <http://www.conacytprensa.mx/index.php/ciencia/salud/550-tumores-vasculares>
34. Secretaria de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [Consulta: 22 de Abril de 2015] Disponible en web: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>

IX. Anexos

Anexo I. Historia clínica del paciente

Datos Actuales del Paciente:

Nombre: _____
Edad: _____ Sexo: _____
Peso: _____ Estatura: _____
Médico Tratante: _____

Antecedentes del Paciente:

Fecha de Nacimiento: _____ Peso al Nacer: _____
Complicaciones durante el nacimiento: _____
Valor APGAR: _____
¿Ha presentado Otras Enfermedades que hayan ocupado de algún tratamiento farmacológico?

Antecedentes de la madre:

Edad actual: _____ Edad en la que tuvo a su hijo (a): _____
Cantidad de Hijos: _____ Tiempo de Gestación: _____
¿Cesárea o Parto Natural? _____ ¿Complicaciones durante el embarazo? _____
Enfermedades anteriores o tratamientos Crónicos: _____

Datos del Hemangioma Infantil:

¿El niño Nació con el o apareció después?
¿Sabe si algún familiar presenta o ha presentado HI?
Distribución: (Focal) (Segmentario)
Tipo: (Superficial) (Profundo) (mixto)
Ubicación: _____ Ulceración: (Sí) (No)
Fase en la que fue Diagnosticado: (Inicial) (Proliferativa) (Involutiva)
¿Ha presentado Complicaciones?

Anexo II. Formato para selección de pacientes al estudio clínico

Selección de Pacientes al Estudio Clínico

Nombre de Paciente:

Edad:

Sexo:

Médico Tratante:

Especialidad:

Marcar con una $\checkmark$ si cumple con los requisitos:

A. Estudios

1. Diagnóstico:
2. Historia Clínica
3. Electrocardiograma

B. Criterios de Inclusión

1. Edad
2. Tipo de Hemangioma
3. Ausencia de cardiopatía
4. Terapia del HI exclusiva con solución de propranolol
5. El consentimiento informado firmado por el padre y/ tutor responsable.

C. Criterios de Exclusión

Marcar con una **X** si el paciente presenta alguno de los criterios de exclusión

1. El paciente presenta alguna de las siguientes afecciones:
2. Cardiopatía congénita
- Asma Bronquial
- Hipotensión
- Hipoglucemia
3. Tratamiento con otros fármacos para el HI.
4. Hipersensibilidad a Propranolol
5. Uno o más de los siguientes tipos de HI están presentes:
6. Hemangioma Potencialmente mortal
7. Edad fuera del rango de selección

Para ser elegible, cada paciente deberá cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Y firmar el consentimiento informado por parte del padre y/o tutor legal del paciente.

Anexo III. Formato de registro de medidas del HI

Registro de medida del Hemangioma

No de Participante:

Paciente:

Medida Inicial (cm):

Fecha:

Medida 1	Medida 2	Medida 3	Medida 4
Fecha:	Fecha:	Fecha:	Fecha:
Cm:	Cm:	Cm:	Cm:
Observaciones	Observaciones	Observaciones	Observaciones

Medida 5	Medida 6	Medida 7	Medida 8
Fecha:	Fecha:	Fecha:	Fecha:
Cm:	Cm:	Cm:	Cm:
Observaciones	Observaciones	Observaciones	Observaciones

Anexo IV. Registro del tratamiento y respuesta de la terapia.

Tratamiento del HI con Propranolol

Le realizaron Estudios médicos antes del Tratamiento: (Sí) (No)

¿Cuáles?

Fase en la que Inicio el Tratamiento: (Inicial) (Proliferativa) (Involutiva)

Fecha de Inicio de Tratamiento:

Medicamento Administrado:

Cambios de Dosis/Intervalo/Duración:

Dosis Actual:

Ha habido respuesta en el tratamiento:

Tamaño:

Coloración:

Densidad:

Después de inicio del tratamiento ¿ha presentado algún efecto extraño en el niño?

Sí _____ No _____

En caso de ser afirmativo ¿cuáles fueron?

¿Ha tenido que suspender la medicación durante el tratamiento?

Sí _____ No _____

Efectos adversos presentados:

Tiempo de tratamiento:

Respuesta al tratamiento:

(Excelente) (Buena) (Moderada) (Nula)

Anexo V. Consentimiento informado

Consentimiento informado para participar en un estudio médico

Título del protocolo: Efecto terapéutico de propranolol en pacientes con hemangioma infantil

Investigador principal: Dr. José Luis Sánchez Palacio, QFB Saúl Castañeda Hernández

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Infantil de las Californias

Nombre del paciente: _____

Se le está invitando a que su familiar participe en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Justificación del estudio.

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores vasculares más frecuentes de la infancia, llegando a afectar al 10% de los recién nacidos, especialmente a las niñas.

La mayoría de los pacientes con hemangiomas recibe tratamiento, bien sea por un compromiso de funciones vitales, ulceración o porque se anticipa que van a dejar secuelas. Gran parte de los HI involucionan (dejan de crecer), ello no significa que desaparezcan sin dejar residuo. Por otro lado, la involución espontánea puede tardar años en completarse, por lo que la secuela psicológica que pueden ocasionar durante la etapa de primera socialización del niño es impredecible. Existen diferentes tratamientos para los HI, recientemente se ha demostrado que el propranolol es efectivo en el tratamiento de los HI. En la actualidad existe muy poca investigación sobre su uso en pacientes mexicanos. Debido a esto los médicos deben realizar la dosificación en base al peso del paciente o la experiencia clínica demostrada en este tipo de padecimientos, haciendo del tratamiento en algunos casos poco seguro y no efectivo.

2. Objetivo del Estudio

El propósito de este estudio es evaluar la eficacia de propranolol y la seguridad terapéutica en pacientes con este padecimiento. (Conocer si el medicamento está haciendo el efecto que se espera en su hijo(a) y si se presenta algún problema después de su administración)

3. Beneficios del estudio

Con este estudio conocerá de manera clara si el medicamento recetado (propranolol) por su médico en el tratamiento del Hemangioma infantil diagnosticado, es el adecuado y si está haciendo el efecto correcto en su familiar. La participación de su familiar permitirá obtener conocimientos relacionados al medicamento en este tipo de enfermedades; lo que será de utilidad para que otros pacientes puedan beneficiarse a través del conocimiento obtenido por medio de este estudio.

4. Procedimientos del estudio

En cada visita con su médico tratante, este analizará el estado físico del paciente, y realizara entrevista clínica para determinar si el efecto de propranolol es satisfactorio.

El médico tratante o investigador del estudio tomará fotografía a su hijo(a), las cuales se utilizarán con fines científicos y no divulgados a terceros sin su autorización

También se medirá el hemangioma con una cinta métrica para registrar la mejoría de su hijo (a). Este procedimiento se llevara en cada visita clínica con el médico tratante o con el investigador, hasta que termine el estudio

5. Riesgos asociados con el estudio

Los riesgos son mínimos y fácilmente tratables por su médico y/o el profesional tratante:

- Efectos adversos al medicamento, los cuales pueden presentarse por la toma del medicamento.

6. Aclaraciones

- Su decisión de que su hijo (a) participe en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto extra durante el estudio; y no recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, será mantenida con estricta confidencialidad en instalaciones de archivo del Hospital, por el grupo de investigadores, y el uso de la misma será de carácter científico y no divulgado a terceros.
- El consentimiento deberá ser firmado por los dos padres del niño, en caso de no contar con sus firmas; los tutores legales podrán autorizar la inclusión del niño al estudio.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nosotros, _____ padres y/o tutores legales del paciente _____, hemos leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. Hemos sido informados y entendemos que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiremos una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del padre o tutor legal

Fecha

Firma de la madre o tutora legal

Fecha

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

He explicado a los Señores: _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; les he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tienen alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre y Firma del investigador

Fecha

Ccp. El paciente

CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo: Efecto terapéutico de propranolol en pacientes con hemangioma infantil

Investigador principal: QFB. Saúl Castañeda Hernández, Dr. José Luis Sánchez Palacio.

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Infantil de las Californias

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:

Si el familiar del paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del padre o tutor legal

Fecha

Firma de la madre o tutora legal

Fecha

Testigo

Fecha

c.c.p El paciente.

Anexo VI: Pruebas organolépticas y microbiológicas al jarabe de propranolol.

Concentración	Cantidad de Tabletas	Lote	Laboratorio	Caducidad	Volumen de Jarabe	Persona elaboró jarabe	Persona muestreó	Fecha de elaboración
1mg/ml	6 Tabletas 40 mg	5009	Aztra Zeneca	feb-16	240 ml	pQFB. Elmer Cota	pQFB. Elmer Cota	22-feb-14
2 mg/ml	6 Tabletas 40 mg	5009	Aztra Zeneca	feb-16	120 ml	QFB. Saul Castañeda	QFB. Saúl Castañeda	23-mar-14

Pruebas organolépticas

Característica	Concentración	T0 (0 días)		T1(7 días)		T2 (15 días)		T4 (30 días)	
		(22-28 °C)	(2-8 °C)	(22-28 °C)	(2-8 °C)	(22-28 °C)	(2-8 °C)	(22-28 °C)	(2-8 °C)
Apariencia	1mg/ml	Viscosa	Viscosa	Viscosa	Viscosa	Viscosa	Viscosa	Viscosa	Viscosa
	2mg/ml	Viscosa	Viscosa	Viscosa	Viscosa	Viscosa	Viscosa	Viscosa	Viscosa
Color	1mg/ml	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo
	2mg/ml	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo Claro	Rojo
Sabor	1mg/ml	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa
	2mg/ml	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa
Olor	1mg/ml	Dulce	Dulce	Dulce	Dulce	Dulce	Dulce	Dulce	Dulce
	2mg/ml	Dulce	Dulce	Dulce	Dulce	Dulce	Dulce	Dulce	Dulce
Redisperción	1mg/ml	Inmediata	Inmediata	Inmediata	Inmediata	Inmediata	Inmediata	3 segundos	2 segundos
	2mg/ml	Inmediata	Inmediata	Inmediata	Inmediata	2 segundos	Inmediata	4 segundos	3 segundos

Medición de pH de Jarabe de propranolol extemporáneo							
Temperatura	Concentración	Datos teóricos	T0 (0 días)	T1 (7 días)	T2 (15 días)	T3 (21 días)	T4 (30 días)
Ambiente (20-28 °C)	1mg/ml	4.1-4.3	4.2	4.2	4.2	4.2	4.3
	2 mg/ml	4.1-4.3	4.1	4.2	4.3	4.3	4.5
(2-8 °C) Refrigeración	1mg/ml	4.1-4.3	4.1	4.2	4.2	4.2	4.3
	2 mg/ml	4.1-4.3	4.2	4.1	4.2	4.2	4.3

Las pruebas organolépticas, pH y microbiológicas no presentaron cambios significativo en la muestras analizadas, por lo que se confirmó que el jarabe de propranolol 1mg/ml y 2mg/ml es estable y apto para consumo humano



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS E INGENIERIA
LABORATORIO DE ANALISIS MICROBIOLOGICOS

REPORTE DE RESULTADOS

FECHA: 30 de Julio de 2014

REPORTE NO AMM 19787

FECHA DE RECEPCION: 23 de Julio de 2014

NOMBRE DEL CLIENTE: Hospital Infantil de las Californias

DIRECCION: Alejandro von Humbolt 11431, Garita de Otay, 22509 Tijuana, Baja California

TIPO DE MUESTRA: Muestra de Jarabe de Propanolol a temperatura ambiente

ANALISIS REALIZADO: Carga microbiana Mesofilicos aerobios, Hongos y levaduras

TRATAMIENTO DE LA MUESTRA:

Técnica de Muestreo: Muestreado por el personal de la empresa según GC-N2-33

Lugar de Muestreo: Muestra tomada en hospital

Procesamiento de la Muestra:

- 1 Se recibió la muestra en recipiente de plástico
- 2 Se realizaron los análisis microbiológicos con diluciones
- 3 Mesofilicos aerobios (NOM-092-SSA1-1994) En agar cuenta en placa
4. Hongos y levaduras (NOM-111-SSA1-1994) En agar papa dextrosa

RESULTADO:

- 1 Hongos y levaduras:
0 UFC/gr de hongos en agar papa dextrosa acidificado incubado a 25°C por 3 días
0 UFC/gr de levaduras en agar papa dextrosa acidificado incubado a 25°C por 3 días
2. Mesofilicos aerobios: 0 UFC/gr de bacterias aeróbicas en placas de agar cuenta estándar, incubadas a 35°C por 48 horas.

INTERPRETACION DE RESULTADOS:

De acuerdo a los resultados microbiológicos anteriores, este producto **Si** es apto para su consumo


MSP. LILIA A. HURTADO A.

Responsable del Laboratorio
Cedula No 2134311

La reproducción o utilización total o parcial fraudulenta de este reporte, será motivo de las sanciones correspondiente. El reporte de pruebas solo afectara a la (s) muestras analizada (s)

Laboratorio de Análisis Microbiológico, Fac de Ciencias Químicas e Ingeniería UABC, Calzada Tecnológico #14418 Mesa de Otay Tijuana B. C. México, Tel 9797505 ext 54326
Email lilhurtado@uabc.edu.mx