

Universidad Autónoma de Baja California

Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería

Maestría y Doctorado en Ciencias e Ingeniería



“Uso de propranolol en pacientes mexicanos con hemangioma infantil: rol del farmacéutico en la optimización del tratamiento farmacológico”

Tesis que para obtener el grado de

DOCTOR EN CIENCIAS

Presenta:

MCS. Saúl Castañeda Hernández

Asesor:

Dr. José Luis Sánchez Palacio

Tijuana Baja California, Diciembre 2018

Universidad Autónoma de Baja California

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

FOLIO No. 266

Tijuana, B. C., a 23 de noviembre de 2018

C. Saúl Castañeda Hernández
Pasante de: Doctor en Ciencias
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

Quienes serán los responsables de la calidad de trabajo que usted presente,
referido al tema "Uso de propranolol en pacientes mexicanos con hemangioma
infantil: rol del farmacéutico en la optimización del tratamiento farmacológico"

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

- I.- INTRODUCCIÓN
- II.- ANTECEDENTES
- III.- HIPÓTESIS
- IV.- METODOLOGÍA
- V.- RESULTADOS
- VI.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS
- VII.- CONCLUSIONES
- VIII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
- IX.- ANEXOS
- X.- ARTÍCULOS PUBLICADOS

Dr. José Luis González Vázquez
Sub-Director Secretario

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE BAJA CALIFORNIA



FACULTAD DE CIENCIAS
QUÍMICAS E INGENIERÍA

Dr. José Luis Sánchez Palacio
Director de Tesis

Dr. Luis Enrique Palafox Maestre
Director

Dedicado a mi familia, amigos quienes sin su apoyo no podría haber logrado ser el profesionalista que soy.

A los profesionales farmacéuticos, quienes con nuestro trabajo diario contribuimos a mejorar la salud de los pacientes.

Agradecimientos

Hace 5 años iniciamos un proyecto de investigación, con la intención de evaluar un medicamento en pacientes con hemangioma infantil, tratamos a pacientes de nuestra ciudad y logramos dar una opción de tratamiento en este tipo de padecimiento. Posicionando nuestro proyecto como un referente en la atención farmacéutica.

Por lo cual 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:

A mis padres y hermanos que son mi ejemplo de perseverancia y dedicación. Quienes han estado conmigo incondicionalmente, apoyándome a conquistar mis objetivos, todo lo que soy es gracias a ustedes.

Dr. José Luis Sánchez Palacio, director de esta tesis, a quien admiro y respeto; agradezco el apoyo incondicional brindado en cada una de las etapas de mi formación a lo largo de mis estudios durante del Doctorado. Por dirigir este proyecto y creer desde el comienzo en lo que podía lograr realizando esta investigación, sin su apoyo y dirección no fuera posible los reconocimientos obtenidos. Muchas gracias por aportar a mi formación académica los conocimientos y oportunidades que me servirán para mi desarrollo profesional.

MCS. Hermelinda De la Cruz Durán, por su apoyo en la realización de este proyecto de investigación en el departamento de Farmacia del Hospital Infantil de las Californias, por sus consejos y supervisión. Gracias por poner en mí la pasión por el área de farmacia y la importancia del farmacéutico en el equipo de salud. Agradezco su apoyo incondicional y amistad durante estos años. Mi completa admiración y respeto para usted.

Dra. Esbeydy García López y Dr. Víctor Villanueva, Dr. Martin Arce por brindar su apoyo, conocimiento clínico, tiempo y trabajo en el desarrollo por 5 años. Son la pieza fundamental de este proyecto, sobre todo por trabajar en equipo de la mano de farmacéuticos y lograr los resultados de optimización de tratamiento en nuestros pacientes.

Al Hospital Infantil de las Californias, y director Dr. José Antonio Loaiza Martínez por la oportunidad de desarrollar esta investigación, y las facilidades otorgadas.

MCS. Elvira Nieto Elicerio y MCS. Hermila González de León, agradezco su amistad y el apoyo brindado durante cada una de las etapas de esta tesis.

A mis sinodales Dr. José Cornejo, Dr. Samuel Meléndez, Dr. Iván Córdova, Dra. Aracely Serrano, a quienes agradezco sus comentarios y observaciones a lo largo de mis estudios de Doctorado para mejorar el desarrollo de mi proyecto.

A cada uno de los estudiantes de servicio social y prácticas profesionales del departamento de Farmacia del HIC, por su apoyo en la elaboración de medicamentos y atención farmacéutica en los pacientes con hemangioma infantil.

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 y el apoyo incondicional para que más pacientes pudieran beneficiarse.

A CONACYT por la beca proporcionada durante el Doctorado en la convocatoria 291025 con el número de apoyo 424823, así como a la Facultad de Ciencias Químicas e Ingenierías por el apoyo en la divulgación y presentación de resultados.

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

A todos y cada una de las personas que de alguna manera han colaborado y participado de esta etapa de mi vida, solo me queda decir gracias.

Estudiar el Doctorado en Ciencias me brindó las herramientas para aprender y contribuir mediante nuestra investigación a nuevas opciones de tratamiento para los pacientes pediátricos. Como profesional farmacéutico me siento orgulloso de participar y posicionar nuestra profesión por medio de nuestro trabajo, cuyos resultados se reflejaron en la divulgación de artículos, presentación de conferencias, congresos y obtención de premios. (8 premios nacionales e internacionales, 18 trabajos de divulgación en 10 congresos y 4 artículos de divulgación científica en revistas internacionales indexadas).

Premios

1. Diciembre 2018: Premio Estatal de la Juventud Baja California, Categoría: Emprendimiento Científico. Otorgado por el Gobierno del estado.

2. Noviembre 2018: Premio Municipal de la Juventud Tijuana 2018: Categoría innovación médica, otorgado por el gobierno municipal de Tijuana.
3. Julio 2017: Premio Estatal de Ciencia y Tecnología Baja California, otorgado por el gobierno del Estado de Baja California, en la categoría investigación médica.
4. Agosto 2016: Reconocimiento joven destacado TOYP 2016, otorgado por Asociación “Junior Chamber International” Tijuana, por contribución en innovaciones médicas, en el desarrollo del tratamiento con hemangioma infantil.
5. Abril 2016: Segundo lugar en investigación, por el trabajo “ Participación del farmacéutico en el tratamiento de propranolol en pacientes con hemangioma infantil” otorgado por Organización de Farmacéuticos Ibero latinoamericanos, Puerto Vallarta
6. Febrero 2016: Joven Líder de Baja California 2015: Otorgado por la Revista Campestre de Baja California y la cámara de comercio del estado de Baja California
7. Octubre 2015: Premio Nacional de Ciencias Farmacéuticas por el mejor trabajo investigación, otorgado por la Asociación Farmacéutica Mexicana.

Artículos de investigación

1. Castaneda S., Therapeutic effect of propranolol in Mexican patients with infantile hemangioma. *Drugs Real World Outcomes*. (2016) 3: 25. doi:10.1007/s40801-015-0052-3
2. Castaneda S, et al. et al. The Role of the Pharmacist in the Treatment of Patients with Infantile Hemangioma Using Propranolol. *Advance in Therapy*. 2016 Oct; 33(10):1831-1839.
3. Castaneda S., et al. Uso de propranolol en el tratamiento clínico de hemangiomas infantiles. Revisión sistemática. *Revista OFIL*. (2016) 26;4: 322-329

Carteles, ponencias y conferencias

1. Septiembre 2018: Presentación Cartel “Implementación de un plan de colaboración médico-farmacéutico para la optimización de tratamiento de propranolol en pacientes con hemangioma infantil”, Desarrollo y validación de

un método para cuantificar propranolol y 4-hidroxiopropranolol por cromatografía líquida acoplada a masas en DBS en XLVIII congreso Nacional de Ciencias farmacéuticas, Puerto Vallarta, México

2. Mayo 2017: Presentación de ponencia: The role of the pharmacist in the treatment of pediatric patients with infantile hemangioma using propranolol, 2017 FIP Congress in Stockholm (Sweden)
3. Enero 2017: Presentación de cartel “Effectiveness of topical extemporaneously compounded formulation of timolol 0.5% gel in patients with infantile hemangioma.” Y The role of the pharmacist in the treatment of patients with infantile hemangioma using propranolol en ASHP Meeting on Clinical Pharmacy, Las Vegas, EUA.
4. Diciembre 2016: Presentación Cartel. “Use of propranolol in Mexican patients with problematic infantile hemangioma American Society of Health-System Pharmacist, en Summer Meetings and Exhibition Las Vegas EUA
5. Conferencia “ Rol del farmacéutico en la terapia de beta bloqueadores en hemangioma infantil” XLI congreso Nacional de Ciencias farmacéuticas, Huatulco, México
6. Marzo 2016: Presentación conferencia: “Intervención del Farmacéutico en pacientes con hemangioma infantil tratados con propranolol” V Congreso Nacional Uso racional de medicamentos, Puerto Vallarta. México
7. Octubre 2015: Presentación de cartel “Efficacy and Safety of propranolol in Mexican Patients with infantile hemangioma” en ACCP’s Global Conference on Clinical Pharmacy, San Francisco EUA.
8. Septiembre 2015: Presentación Cartel “Eficacia y seguridad de propranolol en pacientes mexicanos con hemangioma Infantil”, cartel “Efecto de timolol gel 0.5% en pacientes con hemangioma infantil superficial”, en XLVIII congreso Nacional de Ciencias farmacéuticas, Cancún, México

<u>Agradecimientos</u>	ii
<u>Lista de figuras</u>	ix
<u>Lista de tablas</u>	x
<u>Relación de Anexos</u>	xi
<u>Siglas y Abreviaturas</u>	xii

Índice

Resumen	1
I. Introducción	3
1.1. Lesiones vasculares	4
1.1.1. Tumores vasculares	4
1.2. Hemangiomas infantiles	5
1.3. Etiología y patogenia de los HI	6
1.4. Epidemiología y demografía	8
1.5. Manifestaciones clínicas.....	8
1.6. Clasificación de los HI	10
II. Antecedentes	11
2.1. Diagnóstico	12
2.2. Complicaciones y pronóstico.	12
2.3. Tratamiento	12
2.4. Propranolol.....	13
2.4.1. Generalidades de propranolol.....	14
2.4.2. Farmacocinética de propranolol.....	15
2.5. Uso de propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles.....	15
2.5.1. Protocolo de tratamiento de propranolol en hemangiomas.	16
2.5.2. Efectos adversos y contraindicaciones en pacientes con HI.	17
2.6. Problemas relacionados al uso de medicamentos en pacientes pediátricos.....	17
2.6.1. Clasificación de los resultados negativos con la medicación.	18
2.7. Seguimiento farmacoterapéutico y atención farmacéutica.....	19
2.7.1. Seguimiento Farmacoterapéutico.	19

2.7.2. Atención farmacéutica	20
2.7.3. Metodología dader de seguimiento.....	21
2.7.4. Educación al paciente.....	24
2.7.5. Clasificación de las intervenciones farmacéuticas	25
2.7.6. Importancia del farmacéutico en la terapia de pacientes pediátricos	25
2.8. Adherencia al tratamiento.....	28
2.9. Equipo multidisciplinar en el tratamiento de hemangioma infantil	28
2.10. Justificación.....	30
III. Hipótesis	31
3.1. Objetivos Generales:.....	32
3.2. Objetivos específicos:.....	32
IV. Metodología	33
4.1. Diseño del estudio.....	34
4.2. Población	34
4.3. Lugar donde se realizó el estudio	34
4.4. Selección de los pacientes.	34
4.4.1. Criterios de inclusión	35
4.4.2. Criterios de exclusión	35
4.5. Tratamientos utilizados.....	35
4.6. Desarrollo del estudio.....	37
4.6.1. Tratamiento y monitorización.....	37
4.6.2. Evaluación clínica de los pacientes.	37
4.6.3. Intervención farmacéutica.....	39
4.6.4. Método dader	39
4.7. Valoración de la adherencia terapéutica	40
4.7.1. Intervenciones para mejorar la adherencia	42
4.8. Aspectos éticos.	42
4.9. Análisis estadístico.....	43

V. Resultados	44
5.6. Eficacia clínica de propranolol en pacientes con hemangioma infantil	45
5.6.1. Datos demográficos	45
5.6.2. Tipos de hemangiomas, ubicación e indicaciones de tratamiento.....	45
5.6.3. Edad de inicio de tratamiento	47
5.6.4. Clasificación de la respuesta terapéutica.....	47
5.6.5. Duración del tratamiento.....	48
5.6.6.Efecto de la edad de inicio de tratamiento en relación a la duración de la terapia	48
5.6.7.Efecto de la localización, tipo de HI en relación a la duración del tratamiento. .	49
5.6.8. Mediciones del hemangioma	49
5.6.9. Efectos adversos	50
5.7. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes	50
5.7.1. Problemas relacionados al uso de propranolol	50
5.7.2. Gravedad de los problemas de medicación	51
5.7.3. Intervenciones farmacéuticas	52
5.7.4. Solución de problemas	53
5.7.5. Aceptación de intervenciones farmacéuticas	54
5.7.6. Comparación de resultados con otros estudios	54
5.8. Resultados del efecto farmacológico de propranolol en pacientes con HI.....	56
VI. Discusión de resultados	61
VII. Conclusiones	69
VIII. Referencias bibliográficas	71
IX. Anexos	76
X. Artículos publicados	87
Artículo 1: Therapeutic Effect of propranolol in Mexican patients with infantile hemangioma	88
Artículo 2: The Role of the Pharmacist in the Treatment of Patients with Infantile Hemangioma Using Propranolol.....	96
Artículo 3: Uso de propranolol en el tratamiento clínico de hemangiomas infantiles. Revisión sistemática.....	106

Lista de figuras

Figura 1. Características fisiológicas de un tumor vascular	5
Figura 2. Historia Natural del hemangioma infantil, desde su formación hasta la involución.....	6
Figura 3. Formación de los hemangiomas infantiles.	7
Figura 4. Manifestaciones clínicas del HI superficial	9
Figura 5. Manifestaciones clínicas del HI profundo	9
Figura 6. Tratamientos actuales para el hemangioma infantil.....	13
Figura 7. Estructura molecular de propranolol.....	14
Figura 8. Protocolo de tratamiento con propranolol en pacientes con HI.....	16
Figura 9. Elaboración del jarabe de propranolol.....	36
Figura 10. Diagrama del protocolo realizado para la evaluación del efecto farmacoterapéutico de propranolol en HI.	39
Figura 11. Cuestionario de Morisky-Green-Levine. Morisky	41
Figura 12. Cuestionario SMAQ. Para validación de la adherencia terapéutica.	41
Figura 13. Gráfico de porcentajes de ubicación de hemangiomas en pacientes	45
Figura 14. Tipos de hemangioma por severidad	46
Figura 15. Grafico respuesta al tratamiento con propranolol	48
Figura 16. Reducción del tamaño del HI vs duración de la terapia.....	49
Figura 17. Clasificación de la gravedad de los PRM detectados	52
Figura 18. Distribución de los PRM en pacientes con hemangioma.....	52
Figura 20. Adherencia al tratamiento evaluada en visita al servicio de farmacia.	54
Figura 21. Caso 8: Hemangioma Infantil mixto ulcerado en área de cuello.	56
Figura 22. Caso 12. Hemangioma superficial segmentario en cara.....	57
Figura 23. Caso 18. Hemangioma infantil mixto en área pectoral.....	58
Figura 24. Caso 34. Hemangioma infantil mixto ulcerado en brazo.....	59
Figura 25. Caso 42. Hemangioma infantil superficial en mano.....	60

Lista de tablas

Tabla I. Clasificación de las lesiones vasculares.....	4
Tabla II. Clasificación de los HI de acuerdo al tipo y ubicación	10
Tabla III. Generalidades de propranolol.	14
Tabla IV. Clasificación de la respuesta terapéutica al tratamiento con propranolol	17
Tabla V. Efectos adversos asociados a propranolol en pacientes con HI.....	38
Tabla VI. Datos clínicos de pacientes con hemangioma.	47
Tabla VII. Datos finales del tratamiento con propranolol en HI.....	50
Tabla VIII. Reacciones adversas de propranolol	51
Tabla IX. PRM relacionados al uso de propranolol.....	51
Tabla X. Intervenciones farmacéuticas realizadas en pacientes con HI.	53
Tabla XI. Comparación de resultados de tratamientos de propranolol en HI, en terapia estándar con médico y con participación del farmacéutico.	55

Relación de Anexos

Anexo I.	Historia clínica del paciente	77
Anexo II.	Formato para selección de pacientes al estudio clínico	78
Anexo III.	Registro del tratamiento y respuesta de la terapia.	79
Anexo IV.	Información impresa del medicamento	80
Anexo V.	Hoja de medicación del paciente	82
Anexo VI.	Consentimiento informado para participar en estudio	83

Siglas y Abreviaturas

B-bloqueador	Beta bloqueadores
bFGF	Factor de crecimiento fibroblástico
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
TIE	Receptor de angiopoyetina
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
IGF	Factor de crecimiento similar a la insulina
TBX	Factor de transcripción de T-box
PPAR	Receptor activado por proliferador de peroxisoma
IF	Intervención Farmacéutica.
PRM	Problema Relacionado con la Medicación.
RAM	Reacciones Adversas a Medicamentos.
RNM	Resultados Negativos de Medicación.
EM	Error de medicación.
SFT	Seguimiento farmacoterapéutico
OMS	Organización Mundial de la Salud
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la infancia
TIMP	Inhibidor tisular de metaloproteinasas
UABC	Universidad Autónoma de Baja California
USP	United States Pharmacopeia
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

Resumen

Introducción:

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores vasculares más frecuentes de la infancia, con una prevalencia del 10% en niños menores de un año. A partir de 2014 propranolol se convirtió en la primera línea de tratamiento para este padecimiento. Potencialmente existe una elevada probabilidad de presentar resultados negativos a la terapia, debido a que en nuestro país no existen protocolos sobre el tratamiento y efectos adversos que puedan presentarse, así como la falta de una formulación adaptada a la población pediátrica. Mediante el seguimiento farmacoterapéutico, el farmacéutico participa en la terapia, detectando los posibles problemas relacionados con el uso de propranolol.

Objetivo:

Evaluar el efecto de la intervención farmacéutica mediante la detección, análisis y resolución de los problemas relacionados durante el tratamiento con propranolol en pacientes con hemangioma infantil.

Metodología

Se realizó un estudio observacional descriptivo, en un grupo de pacientes pediátricos con diagnóstico de hemangioma infantil, durante un periodo de 36 meses. La participación del farmacéutico consistió en la elaboración una formulación extemporánea de propranolol y asesoría terapéutica a los padres del niño. En cada visita al servicio de farmacia, los familiares fueron entrevistados, detectando y clasificando los problemas relacionados al tratamiento con propranolol. Tras el análisis de cada caso, el farmacéutico diseñaba la intervención adecuada.

Resultados

Durante el periodo analizado fueron tratados 326 niños con hemangioma infantil, con edades de 3 a 11 meses de edad, sexo femenino 64%, masculino 36%.

Se detectaron 280 problemas relacionados en 121 pacientes: dosis no adecuada (26,4%), no adherencia al tratamiento (18,2%), efectos adversos (14,3%), administración errónea (10%) interacciones farmacológicas (2,2%) y discontinuación de

la terapia (0,9%). Las intervenciones realizadas por el farmacéutico fueron: preparación de 3198 formulaciones extemporáneas de propranolol, promoción de la adhesión al tratamiento (18,2%) modificación de intervalos de dosificación (27%) modificación de dosis (13,2%). El 87.5% de los casos las intervenciones fueron aceptadas por el médico tratante. En el 94% de los pacientes se obtuvo una respuesta satisfactoria al tratamiento.

Conclusiones

La participación del farmacéutico a través del seguimiento farmacoterapéutico y la preparación de una formulación extemporánea de propranolol aumentan la adherencia y reduce la probabilidad de efectos adversos; lo que permite un tratamiento seguro y eficaz en pacientes con hemangioma infantil.

PALBRAS CLAVE: Propranolol, Hemangioma infantil, Farmacéutico, Seguimiento farmacoterapéutico.

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.^{1,6}

Tumores Vasculares	Malformaciones vasculares
1. Hemangiomas <ul style="list-style-type: none">• Hemangiomas infantiles• Hemangiomas congénitos• Hemangioendotelioma epiteloide	1. Flujo Lento <ul style="list-style-type: none">• Arteriovenosas
2. Angioblastoma o angioma en penacho	2. Flujo Rápido <ul style="list-style-type: none">• Venosas• Linfáticas• Capilares• Glomulovenosas
3. Hemangioendotelioma	3. Otras <ul style="list-style-type: none">• 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 infantiles (HI) que son 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.^{3, 4}

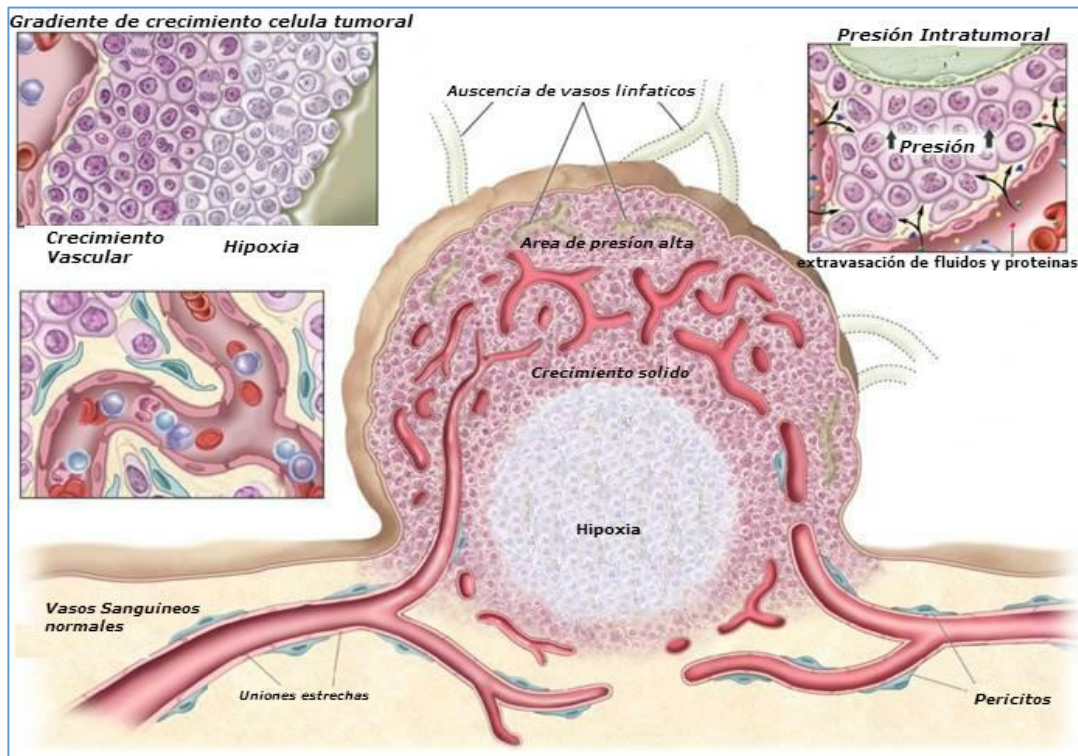


Figura 1. Características fisiológicas de un tumor vascular.⁶

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

Después del nacimiento, la proliferación y diferenciación de células progenitoras son inducidas por factores angiogénicos, tales como VEGF. El factor desencadenante más probable es la hipoxia responsable de la activación de la vía HIF1 α . Durante la fase de

crecimiento predominan las células endoteliales, con la formación de masas sincitial sin arquitectura vascular definida. Posteriormente, aparecen estructuras capilares luminosas con membranas basales multilaminadas, que implican células endoteliales y pericitos. A continuación, después 2-3 años de edad, el hemangioma infantil involuciona, la lumina se vuelve más estrecha y los vasos sanguíneos son reemplazados por un residuo fibroso debido a la presencia de células mesenquimales con un potencial adipogénico.^{3, 5}

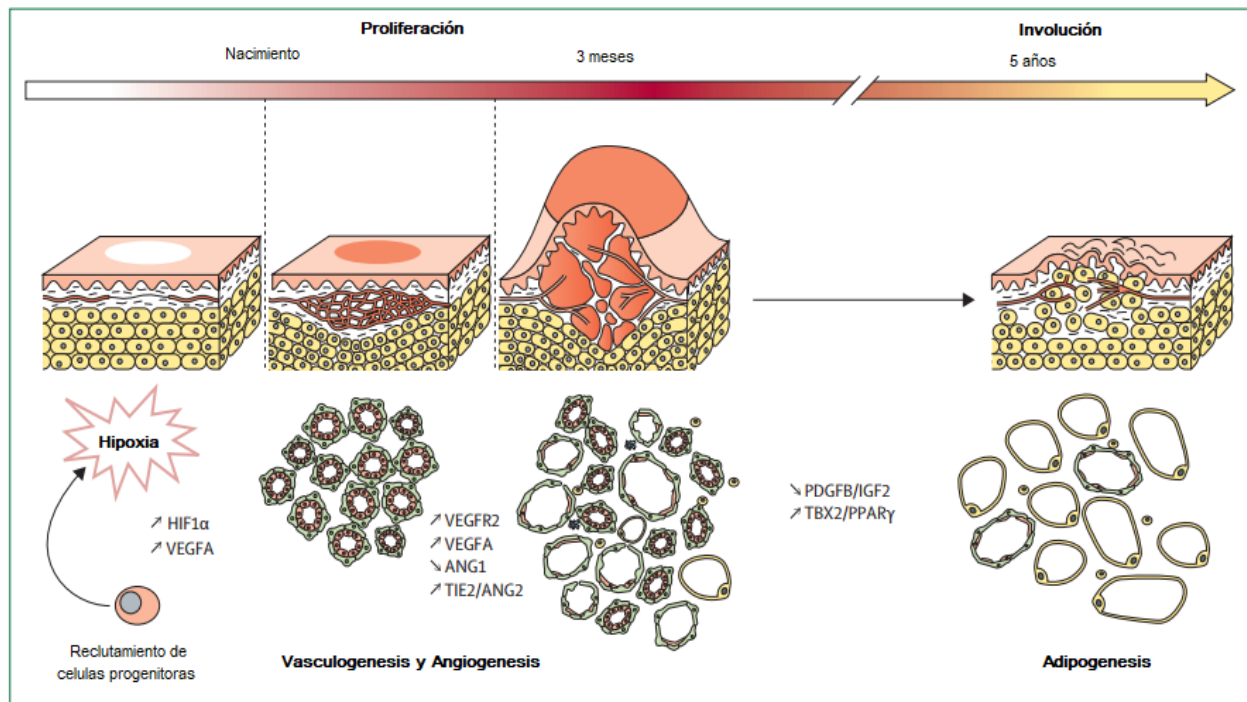


Figura 2. Historia Natural del hemangioma infantil, desde su formación hasta la involución.⁴

1.3. Etiología y patogenia de los HI

Los mecanismos fisiopatológicos de los HI no se conocen con exactitud. La clínica, la histopatología y los marcadores inmunohistoquímicos permiten caracterizar los distintos estadios de los HI. (Fig. 2) Los hemangiomas infantiles se caracterizan por una fase proliferante con rápido aumento de angiopoyetina-2 (ANGPT2). Las células mieloides también se han detectado en la fase de proliferación HI y se cree que funcione de una manera proangiogénica. Estudios genéticos moleculares han determinado que las

células derivadas del hemangioma se originan del niño y no de la madre, dando una idea del origen del tumor.⁵ (Figura 3)

Las fases patológicas del HI se correlacionan fuertemente con las fases clínicas. Las lesiones proliferantes muestran lóbulos sólidos y celulares que consisten en células endoteliales gruesas revestidas de pequeños espacios redondeados vasculares con lumina discreta. En la fase involutiva los canales vasculares contienen células endoteliales maduras, aplanadas, una capa peri vascular organizada y una membrana basal. En las Células apoptóticas se puede observar un tercio de células endoteliales y un aumento en el número de mastocitos. Por último, en la fase involucionada, la grasa, los fibroblastos y el tejido conectivo reemplazan al tejido vascular, con pocos vasos de alimentación y drenaje evidentes.⁹

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

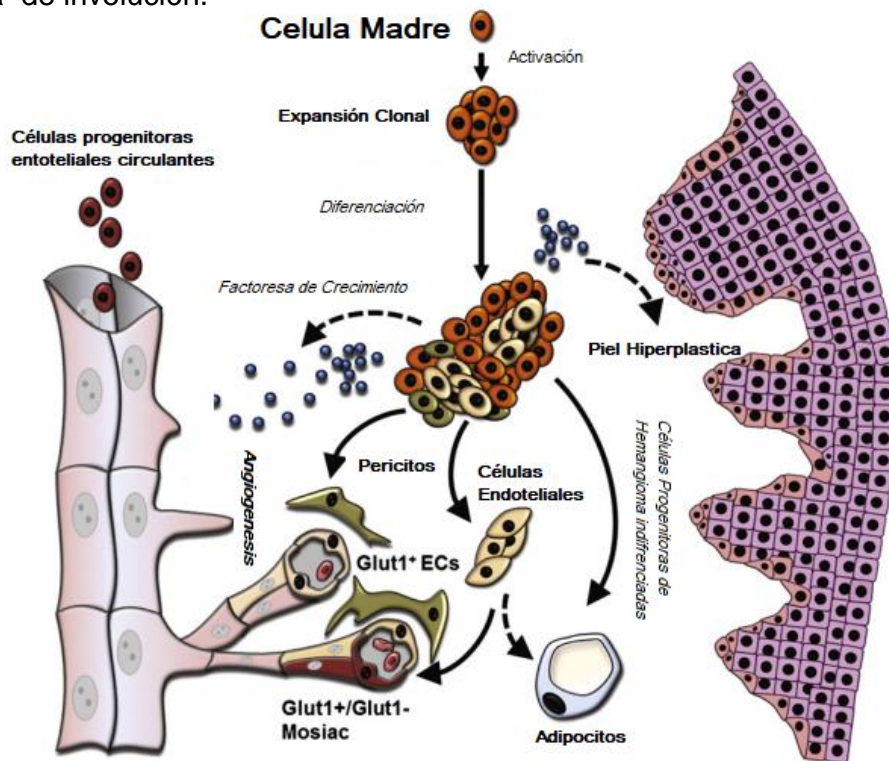


Figura 3. Formación de Hemangiomas infantiles

Estas células CD133⁺ dan lugar a las CEs microvasculares Glut-1⁺ y también a los pericitos durante la fase de proliferación. El aumento de la expresión del factor de crecimiento también puede causar que el tejido adyacente presente hiperplasia y angiogénesis.

Las células progenitoras también pueden incorporarse en vasos en desarrollo que producen vasos Glut-1⁺ y Glut-1 en mosaico. A medida que progresan los hemangiomas, las células inmunes pueden regular la desaparición de los vasos hemangiomas, desencadenando así la involución y la diferenciación de hemangiomas en los adipocitos.⁹

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 5 % 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 2 kg, siendo tres veces más frecuentes en niñas que en niños. 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.^{1, 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. En su historia natural los HI constan de tres fases: inicial, proliferativa e involución. La duración es variable, siendo esta fase la de mayor duración, con un tiempo promedio de 5 a 10 años.^{3, 5}



Figura 4. Manifestaciones clínicas del HI superficial.⁷

Hemangioma de volumen menor, sin afectación de alguna función.









Figura 5. Manifestaciones clínicas del HI profundo.⁷

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

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.

Tabla II. Clasificación de los HI de acuerdo con el tipo y ubicación.^{1, 2}

Según la profundidad de los vasos	Según su forma o distribución
	 4 Months
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.^{6, 32}

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.

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.²⁰ 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. Un buen cuidado y diagnóstico temprano, es importante para una buena evolución.^{8, 11}

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. (Figura 6).^{10, 11, 35}

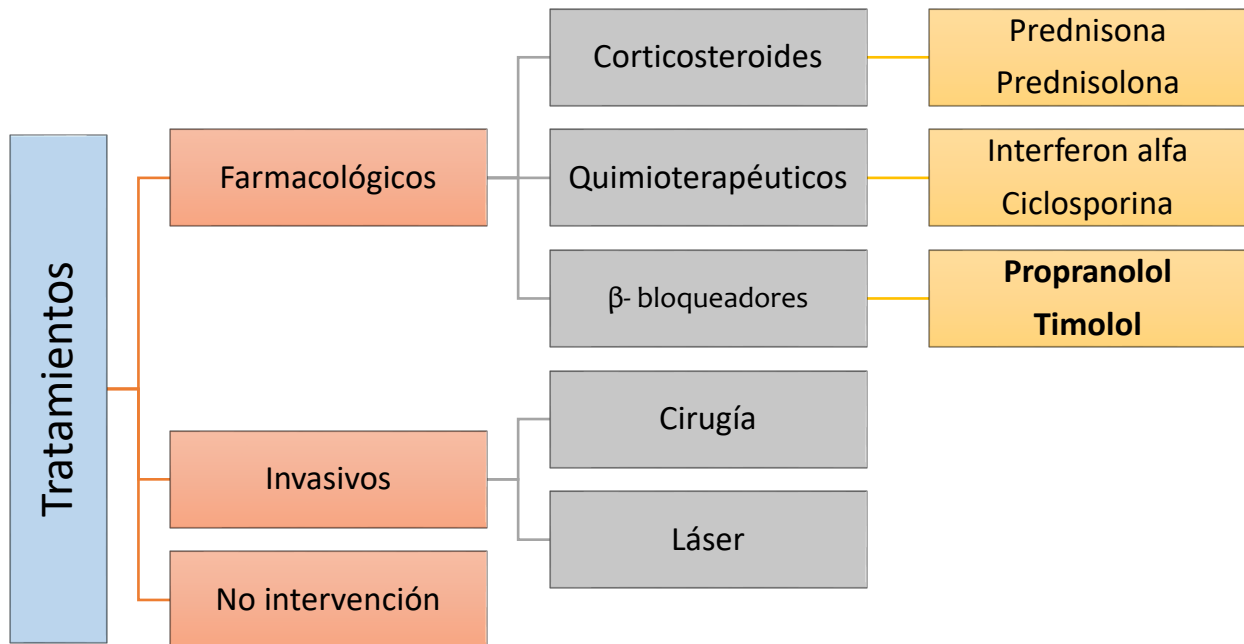


Figura 6. Tratamientos actuales para el hemangioma infantil.¹⁰

2.4. Propranolol

El propranolol es un agente bloqueador β -adrenérgico utilizado para hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, taquicardia e infarto agudo al miocardio.^{11,13}

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.¹⁸

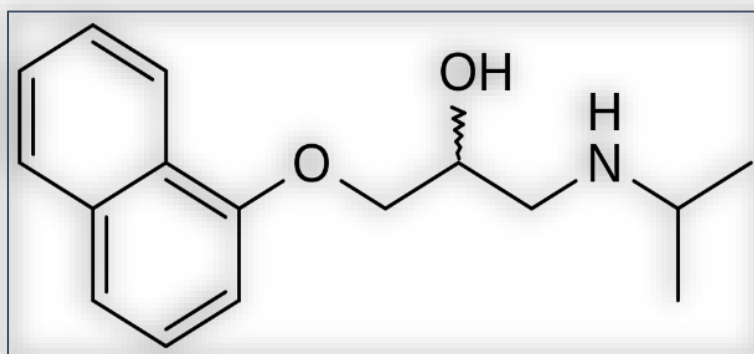


Figura 7. Estructura molecular de propranolol.¹⁷

2.4.1. 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.¹⁰ Las generalidades de este fármaco se describen en la Tabla III.

Tabla III. Generalidades de propranolol.³⁴

Indicaciones Principales	Indicaciones Secundarias	Interacciones	Efectos Colaterales y precauciones	Contraindicación y advertencias
Hipertensión arterial	Infarto del miocardio Cardiopatía hipertrófica Aneurismas Glaucoma	Aminas simpaticomimético 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

2.4.2. Farmacocinética de propranolol

Absorción y distribución: El propranolol se absorbe casi por completo después de la administración oral. Sin embargo, experimenta un extenso metabolismo de primer paso hepático, y en promedio tan sólo aproximadamente el 25% de propranolol llega a la circulación sistémica. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen aproximadamente 1-4 horas después de una dosis oral. La administración de alimentos ricos en proteínas aumenta la biodisponibilidad del propranolol en aproximadamente el 50%, sin modificar el tiempo hasta la concentración máxima. El propranolol es un sustrato del transportador intestinal glicoproteína P (gp-P). Sin embargo, se ha visto que la gp-P no influye en la absorción intestinal del propranolol en el intervalo de dosis terapéutico habitual. Aproximadamente el 90% del propranolol circulante está unido a proteínas plasmáticas (albúmina y glicoproteína ácida alfa1). El volumen de distribución del propranolol es de aproximadamente 4 L/kg. El propranolol atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta, y pasa a la leche materna.

Metabolismo y eliminación: propranolol se metaboliza por tres vías principales: hidroxilación aromática (principalmente 4- hidroxilación), N-desalquilación seguida por oxidación adicional de las cadenas laterales, y glucuronidación directa. Las contribuciones porcentuales de estas vías al metabolismo total son el 42%, el 41% y el 17%, respectivamente, aunque hay mucha variabilidad de unas personas a otras. Los cuatro metabolitos finales principales son glucurónido de propranolol, ácido naftiloxiláctico y ácido glucurónido, y conjugados sulfatados de 4-hidroxiopropranolol. En estudios in vitro se ha visto que CYP2D6 (hidroxilación aromática), CYP1A2 (oxidación de cadenas) y en menor medida CYP2C19 participan en el metabolismo del propranolol. En personas sanas no se observaron diferencias entre los metabolizadores rápidos y los metabolizadores lentos. ^{10, 16}

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 colaboradores ⁷ observaron de forma incidental la notoria eficacia de este fármaco en el tratamiento de los hemangiomas infantiles, previamente desconocida. 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.^{14, 15, 16, 22}

2.5.1. Protocolo de tratamiento de propranolol en hemangiomas.

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 cardiaca. Las dosis se basan en la respuesta individual del paciente. Se recomiendan una dosis objetivo de 1-3 mg/kg/día. (Figura 8) La terapia ambulatoria se inicia con dosis de 0.5mg/kg/día dividido en intervalos de 8 horas u 6 horas.²³

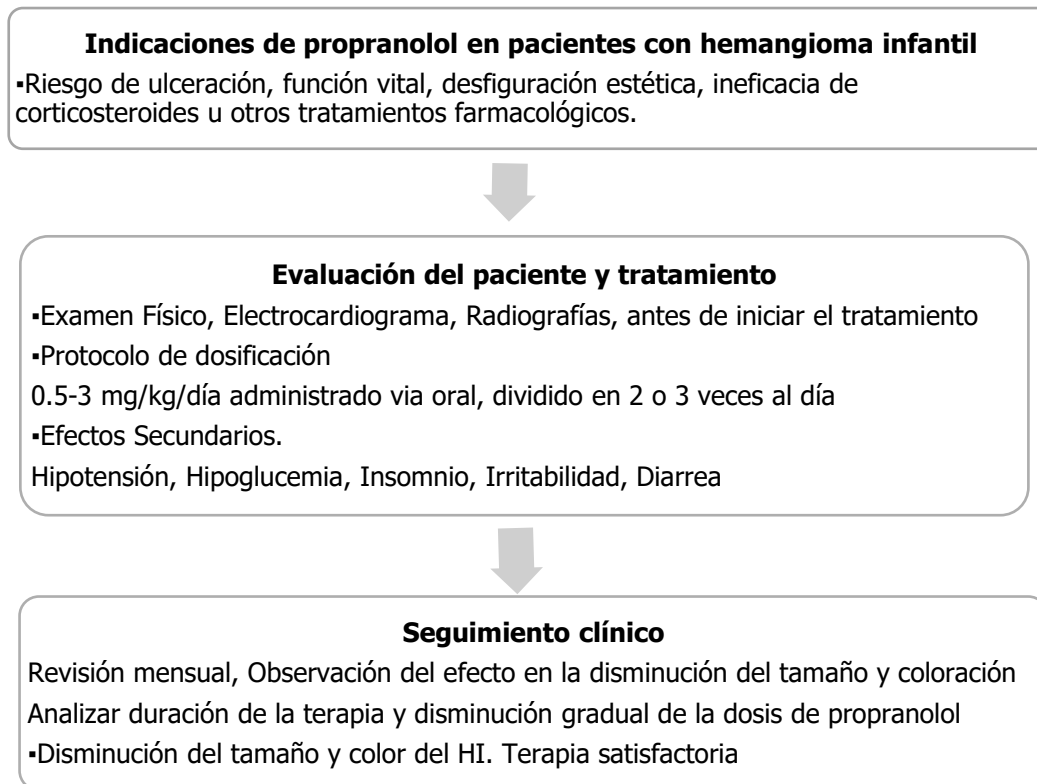


Figura 8. Protocolo de tratamiento con propranolol en pacientes con HI.²²

2.5.2. Efectos adversos y contraindicaciones en pacientes con HI.

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. 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.^{31, 44}

Tabla IV. Efectos adversos asociados a propranolol en pacientes con HI.³⁴

	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. Problemas relacionados al uso de medicamentos en pacientes pediátricos.

Los eventos adversos son un problema grave de salud a nivel mundial, dentro de estos eventos están los causados por la medicación. Un grupo particular en presentar eventos adversos por errores con los medicamentos son los niños, ya que en la actualidad la presentación de medicamentos en dosis pediátricas es limitada, otra circunstancia importante para un evento adverso es la fisiología distinta en cada grupo de edad, se debe tener en mente que no son adultos pequeños, en este sentido existen cambios que intervienen en la absorción de medicamentos como: las proporciones y

composición del cuerpo debido al crecimiento; la grasa corporal, proteínas y agua extracelular también se modifica en la infancia; la absorción del tracto gastrointestinal y oral; la edad del niño ya que los neonatos tienen un volumen de líquido extracelular más elevado que en cualquier otra etapa de la vida, aspecto que influye en la distribución de un medicamento; otro factor que contribuye es la inmadurez hepática y renal ya que muchos medicamentos requieren del metabolismo del hígado y la eliminación de los riñones. Debido a la falta de una supervisión adecuada, ocurre con frecuencia que se administren a los niños medicamentos no autorizados para uso pediátrico. Esta práctica puede resultar dañina y causar efectos secundarios potencialmente peligrosos e inclusive la muerte.^{19, 23}

Aunque los jarabes y las formas farmacéuticas líquidas de administración oral son ideales y en algunos casos están disponibles para los niños, su costo puede ser entre dos y tres veces superior al de los medicamentos en forma de comprimido destinados a los adultos.²⁵ Ante la carencia de formulaciones pediátricas, los trabajadores de atención sanitaria y los padres a menudo recurren a la peligrosa práctica de utilizar fracciones de formas farmacéuticas destinadas a los adultos o a otras soluciones improvisadas, como la de triturar comprimidos o disolver en agua parte del contenido de una cápsula.

Según un estudio publicado en 2005 por la OMS, los errores de medicación potencialmente nocivos pueden ser tres veces más frecuentes en la población pediátrica que en los adultos. Las últimas estimaciones de UNICEF, en 2017 murieron unos 10 millones de niños menores de cinco años. Cerca de dos terceras partes de esas defunciones estarán causadas por enfermedades que pudieron tratarse con medicamentos pediátricos esenciales seguros, falta de estar o errores en cualquiera de las etapas desde la prescripción, preparación y/o administración.⁴⁰

2.6.1. Clasificación de los resultados negativos con la medicación.

Según la manifestación o no del resultado negativo a la medicación, se pueden clasificar en problemas potenciales (que se pueden prevenir) y manifestados (aquellos que sucedieron y llegaron al paciente) a su vez se clasifican de acuerdo a lo siguiente.

I. NECESIDAD:

- ✓ El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita.

- ✓ El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita.

II. EFECTIVIDAD:

- ✓ El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación (no dosis dependiente)
- ✓ El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación (dosis-dependiente)

III. SEGURIDAD:

- ✓ El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento (no dosis dependiente)
- ✓ El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento (dosis-dependiente).²¹

2.7. Seguimiento farmacoterapéutico y atención farmacéutica.

Ligado al estudio de los resultados negativos de la medicación se puede establecer un método de seguimiento farmacoterapéutico para poder detectar PRM a partir de problemas de salud del paciente. Paralelamente, se puede instruir al paciente mediante la información de medicamentos completando el servicio sanitario conocido como atención farmacéutica:

- ✓ Seguimiento en cuanto a la farmacoterapia.
- ✓ Información de medicamentos en cuanto a la farmacoterapia.
- ✓ Consejos prácticos en cuanto a su enfermedad.²¹

2.7.1. Seguimiento Farmacoterapéutico.

El seguimiento farmacoterapéutico (SFT) requiere un método de trabajo riguroso para poder conseguir su objetivo: la prevención, detección y resolución de problemas relacionados con medicamentos. COFEPRIS define el seguimiento farmacoterapéutico personalizado como “la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Este servicio implica un compromiso y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”.²⁶

Para ello se necesita un plan de actuación que consiste en el conjunto de actuaciones que acuerdan farmacéutico y paciente para resolver PRM detectados por el profesional. A su vez, el plan de seguimiento consiste en el acuerdo por parte del paciente y el farmacéutico de realizar varias visitas para asegurar que los medicamentos que son prescritos y toma el paciente están siendo efectivos, seguros y necesarios. Con esto se mejora la utilización de los medicamentos así como la calidad de vida del paciente.

Dentro de la atención farmacéutica, el SFT es el que aporta mayor beneficio al paciente, ya que va encaminado a obtener los mejores resultados y evitar el fallo de la farmacoterapia.

El tercer consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos y RNM caracteriza al seguimiento farmacoterapéutico en el método **DADER**²⁸ de la siguiente forma:

1. Es una práctica profesional sanitaria dentro del marco legal del medicamento.
2. Detecta PRM para prevenir y solucionar RNM, para ello se deben monitorizar los efectos de los medicamentos tanto en efectividad como en seguridad de forma continua.
3. Implica un compromiso del farmacéutico y del paciente durante todo el proceso de SFT.
4. Se caracteriza por ser un método continuo, sistemático y documentado para que todos los profesionales puedan seguirlo de forma equivalente y obtener resultados homogéneos a una misma metodología.
5. Colaboración con el paciente y el resto de profesionales sanitarios para obtener el beneficio de los medicamentos en cuanto a mayor efectividad y menor inseguridad. Para ello el farmacéutico se debe integrar en el equipo asistencial poniendo a disposición de los profesionales sanitarios y del paciente el conocimiento sobre medicamentos.
6. Se necesitan resultados concretos que mejoren la calidad de vida de los pacientes.²⁸

2.7.2. Atención farmacéutica

La atención farmacéutica sugiere un concepto amplio de la función del farmacéutico con el paciente y con el resto de profesionales. En este caso, además del SFT se

propone un valor añadido que lo complementa en cuanto a información sobre medicamentos en el campo de la educación para la salud de los pacientes. Todo esto surge con la evolución del farmacéutico clínico al concepto de atención farmacéutica. Actualmente, la sociedad española de farmacia de hospital (SEFH) considera la atención farmacéutica como un modelo de práctica asistencial que integra el cuidado del paciente con las funciones asistenciales del farmacéutico:

- ✓ Mejorar la calidad de la farmacoterapia.
- ✓ Educación de los pacientes en cuanto a medicamentos.
- ✓ Mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La atención farmacéutica integra las actividades clásicas del farmacéutico así como las actividades clínicas. El farmacéutico debe contribuir a mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes mediante el uso seguro y eficiente de los medicamentos.

Además, debemos integrar al paciente en la farmacoterapia, instruirlo para que tome conciencia de la importancia de un tratamiento farmacológico para su enfermedad mediante el conocimiento de su tratamiento a través de la información de medicamentos.

La integración del farmacéutico en el equipo asistencial hace que tome protagonismo en la farmacoterapia del paciente colaborando a dos equipos: con el paciente y con el equipo médico, ejerciendo nexo de unión el medicamento a través del tratamiento farmacológico. Junto a las actividades clínicas asistenciales, el farmacéutico debe completar su ejercicio profesional con actividades docentes, de investigación y de gestión, cerrando todo el proceso de atención farmacéutica en el sentido global del concepto.^{21,28, 39}

2.7.3. Metodología dader de seguimiento

La metodología DADER es un método creado por el grupo de Investigación en atención farmacéutica de Granada que se presenta como una herramienta útil para evaluar y seguir la farmacoterapia de un paciente y permite al farmacéutico seguir unas pautas claras y sencillas para ponerlo en práctica de forma sistematizada. La 3ª revisión de la metodología DADER de 2005 hizo que el método fuese universal y simplificado para que pueda ser aplicado a cualquier campo sanitario donde exista un médico, un farmacéutico, un medicamento y un paciente.

Este método tuvo su origen para ser aplicado en la Farmacia para que, tras su actualización y revisión se pudiese aplicar a cualquier ámbito de la farmacia clínica, incluida la farmacia de hospital. Se han realizado estudios para su validación y adaptación en varios ámbitos como el de los pacientes hospitalizados y en el ámbito de la atención primaria, pero la 3ª revisión globaliza el método para su aplicación en cualquier medio sanitario. No obstante, este método se caracteriza por su dinamismo y está en continua evaluación

En el SFT mediante esta metodología debemos tener presente:

- A. Se debe tener una documentación y registro de actividad, de las intervenciones y los resultados obtenidos.
- B. Actitud activa en cuanto al registro y comunicación de datos para dar validez a los resultados.
- C. En cuanto al consentimiento informado y la protección de datos de carácter personal, queda englobada dentro de la actividad asistencial hospitalaria, ámbito donde ha sido realizado este estudio.

El método DADER se compone de 7 fases que son:

1. Oferta del servicio. Se hace en la primera visita del paciente al servicio de farmacia, aunque puede suceder en cualquier momento del tratamiento farmacológico de un paciente y que el paciente y el farmacéutico estén dispuestos a comenzar el servicio asistencial. Se debe seleccionar al paciente que más beneficio pueda obtener del seguimiento farmacoterapéutico, como pacientes poli medicados, ancianos, con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, enfermedades crónicas o cualquier paciente interesado en su farmacoterapia.
2. Entrevista farmacéutica en la consulta de seguimiento farmacoterapéutico. En la primera entrevista se debe recoger la historia farmacoterapéutica del paciente como el conjunto de documentos que se refieren al paciente en cuanto a sus problemas de salud o efectos de la farmacoterapia, medicamentos, valoraciones del farmacéutico y demás datos que puedan condicionar la farmacoterapia actual del paciente (incluyendo hábitos de vida y medidas higiénico-dietéticas). Se deben recoger aquellos datos que permitan valorar el estado inicial del paciente

y su evolución para ver los cambios que se producen, tanto positivos como negativos; serán los datos de evolución del paciente así como informe médicos, de laboratorio, radiografías, dietas, los que nos den respuesta a nuestras preguntas.

Siempre se deben incluir los datos de contacto del paciente. La comunicación debe ser bidireccional, con participación activa del paciente y del farmacéutico que dirigirá la entrevista hacia lo que más le interesa, los problemas de salud derivados de la farmacoterapia y la propia bolsa de medicamentos. La primera entrevista concluirá con un repaso general del estado de salud del paciente, por sistemas, comenzando por la cabeza y terminando por los pies (incluyendo alergias, peso y talla).

3. Estado de situación. Se utiliza para tener una visión general del paciente con los datos recogidos en la primera entrevista. Se enfrentan los problemas de salud y los medicamentos para poder atribuir si el problema de salud está relacionado con algún medicamento. El documento refleja medicación, problemas de salud y variables de evaluación de resultados clínicos.
4. Fase de estudio. Incluye la evidencia científica encontrada en las fuentes bibliográficas más relevantes que relacione un problema de salud con uno o más medicamentos. Se pretende evaluar de manera crítica la necesidad, efectividad y seguridad de la farmacoterapia utilizada por el paciente, diseñar un plan de actuación y promover la toma de decisiones. Esta fase va íntimamente relacionada con el estado de situación; de hecho, se plantea sobre el estado de situación.
5. Fase de evaluación. Relacionado con lo anterior, identifica los RNM siguiendo una serie de preguntas en batería, según Fernández-Llimós.²⁸
6. Fase de intervención. Una vez detectados los resultados negativos de la medicación y elaborado el plan de actuación, se debe hacer cuantas intervenciones farmacoterapéuticas sean necesarias tanto al médico (referente al tratamiento) como al paciente (educación para la salud) completando el ciclo de SFT y atención farmacéutica.
7. Entrevistas sucesivas en la consulta de seguimiento farmacoterapéutico. Se pretende conocer la respuesta del médico y del paciente con respecto a nuestras intervenciones, ver el alcance que ha tenido nuestra intervención y la repercusión

clínica en el paciente. Es muy importante la continuidad del proceso y siempre habrá que seguir el método mientras existan problemas de salud, paciente, medicamento y un farmacéutico; esto hará que surjan más estados de situación comenzando de nuevo el proceso. En todo el proceso anterior es fundamental el registro de toda la información anotando la fecha inicial y final de cada evento o proceso. ^{21, 24, 28, 38}

2.7.4. Educación al paciente

Las hojas de información deben ser específicas para el paciente y por enfermedad y medicamento, ya que no hay enfermedades y medicamentos si no enfermos específicos con tratamientos específicos. Esta información debe ser escrita y puede incluir un cuadro de administración de medicación para mejorar la adherencia. En estas hojas de información se deben tratar los siguientes temas: indicaciones del o los fármaco/s, forma farmacéutica, vía de administración, dosis y pauta de administración, forma de administración, tiempo hasta aparecer el efecto, efectos secundarios y como combatirlos y otras observaciones, como puede ser su utilización en situaciones especiales, vacunas.

Entrevista clínica. Es complementaria a la hoja de información de medicamentos y potencia el nivel motivacional y aceptación del tratamiento y la enfermedad por parte del paciente. Se debe realizar en la primera visita y hacer hincapié en los aspectos que consideremos más relevantes en las sucesivas visitas. Los contenidos básicos de una entrevista clínica deben ir encaminados

- Descifrar las características básicas de la enfermedad.
- Mecanismos de transmisión y estrategias de prevención.
- Mecanismos de acción y beneficios esperados.
- Conocimiento del medicamento.
- Instrucciones para la administración del medicamento.
- Precauciones especiales.
- Actuación en caso de olvido.
- Reacciones adversas y cómo combatirlas.
- Interacciones con otros medicamentos y alimentos.
- Condiciones de conservación.

- Condiciones de desechar el material sobrante.
- Medidas higiénico-dietéticas.
- Cualquier otra información que el paciente solicite.

2.7.5. Clasificación de las intervenciones farmacéuticas

Existen muchas clasificaciones del tipo de intervenciones que pueden seguirse para prevenir o resolver los resultados negativos de la medicación detectados. El más común es el descrito por Dader y colaboradores.²¹

Para todo lo anterior se precisa de la cualificación específica del profesional farmacéutico y la predisposición del paciente en la comunicación activa de la información; el paciente debe aportar toda la información de que disponga respecto a su enfermedad, farmacoterapia y hábitos de vida e higiénico-dietéticos. Todas las intervenciones farmacéuticas deben ser codificadas y registradas para poder evaluar el impacto de las mismas (Counseling)

1. Intervención sobre la cantidad de medicamento:

- Modificar dosis.
- Modificar dosificación.
- Modificar pauta de administración.

2. Intervención sobre la estrategia farmacológica:

- Añadir un medicamento/s.
- Retirar un medicamento/s.
- Sustituir un medicamento/s.

3. Intervención sobre la educación al paciente:

- Disminuir incumplimiento involuntario (educar en el uso del medicamento).
- Disminuir incumplimiento voluntario (mejorar adherencia).

4. Educar en medidas no farmacológicas.²⁴

2.7.6. Importancia del farmacéutico en la terapia de pacientes pediátricos

Está demostrado que esta función del farmacéutico con los pacientes mejora el estado de salud y la calidad de vida cuando se aplican estos métodos de SFT acompañado de información y educación sanitaria. No obstante, esto ha sido mayormente estudiado en

pacientes que acuden a la oficina de farmacia y mucho menos en pacientes atendidos en hospital, tanto hospitalizados como pacientes externos y ambulatorios. Lógicamente el tipo de paciente y tratamiento es muy diferente en cuanto a vía de administración, dosis, pautas de administración y cuidados de enfermería continua en el paciente en estado agudo hospitalario. Los pacientes que acuden a la oficina de farmacia utilizan fundamentalmente medicamentos administrados por vía oral para enfermedades de tipo crónico. Pudiendo extrapolar resultados, se puede decir que la mejora en el estado de salud general de los pacientes atendidos en oficina de farmacia hace pensar que las intervenciones realizadas en pacientes hospitalarios también mejoren el estado de salud física, mental y calidad de vida. La mala utilización de medicamentos hace que se generen problemas relacionados con medicamentos que originen resultados negativos con los medicamentos que pueden ser causa de morbimortalidad en los pacientes, lo cual es un problema de salud pública en nuestra sociedad. Numerosos estudios demuestran la cantidad de resultados negativos de los medicamentos que están presentes en todos los ámbitos en los que están presentes un médico, un farmacéutico, un medicamento y el eje fundamental alrededor del cual gira todo el sistema sanitario, el paciente.²³

La actuación profesional de los farmacéuticos tiene como objetivo principal colaborar en la obtención de los mejores resultados en la salud y la calidad de vida del paciente, mediante una farmacoterapia segura y eficaz; mediante el uso de estrategias educativas y herramientas de atención farmacéutica.

Es por esto, que esta práctica clínica presenta múltiples dificultades, entre ellas:

- ✓ La ausencia de información publicada sobre los usos terapéuticos y la motorización de los fármacos en la infancia.
- ✓ La ausencia de formas de dosificación y concentraciones adecuadas para la administración en niños.

Todo esto supone que el farmacéutico pediátrico debe desarrollar nuevos retos con el objetivo de garantizar que el paciente reciba el fármaco de la forma más adecuada para conseguir el efecto terapéutico deseado. Así pues, la formación de los farmacéuticos pediátricos debe incluir el manejo y control de algunos aspectos fundamentales como son:

- ✓ Cálculos de dosificación a partir del peso

- ✓ Selección de formas de administración y dosificación adecuada a la edad y condiciones del niño
- ✓ Elaboración de fórmulas magistrales, ya que es imprescindible modificar las formas de dosificación disponibles comercialmente y adaptarlas a la población pediátrica.
- ✓ Técnicas de administración que mejoren la farmacoterapia
- ✓ Fisiología y fisiopatología pediátrica, con el objetivo de conocer los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que presentan los niños con la edad, así como los cambios que aparecen dependiendo de la enfermedad que presente el niño.
- ✓ La naturaleza, frecuencia y severidad de los efectos adversos provocados por medicamentos en la población pediátrica. Además, el trabajo del farmacéutico pediátrico, incluye también otras facetas complementarias como:
 - ✓ Información sobre fármacos:
 - ✓ Seguimiento farmacoterapéutico
 - ✓ Seguimientos farmacocinéticos
 - ✓ Desarrollo de programas educativos
 - ✓ Desarrollo de programas para reconocer, documentar y prevenir posibles errores de medicación.
 - ✓ Desarrollo de programas para notificación de efectos adversos atribuibles a medicamentos.
 - ✓ Estudios de utilización de medicamentos, priorizando aquellos fármacos que necesiten monitorización por estrecho margen terapéutico.
 - ✓ Colaboración con otros profesionales sanitarios en programas de investigación sobre estos huérfanos terapéuticos como son los niños.

Asimismo, es necesario establecer un buen sistema de comunicación con los profesionales. Este método permite recoger fundamentalmente los errores que se producen en el proceso de prescripción, pero además, este método tiene la ventaja de que además de identificarlos, permite incidir sobre ellos e impedir que estos errores lleguen al paciente. La labor clínica asistencial del farmacéutico pediátrico consiste en detectar los errores de medicación producidos en la fase de prescripción, así como la posterior intervención farmacéutica que deriva de esos errores detectados. ^{30, 36}

2.8. Adherencia al tratamiento

Es conocida la estrecha relación existente entre la adherencia al tratamiento y el éxito del tratamiento farmacológico en cualquier enfermedad. Por tanto, es fundamental y es función de los profesionales sanitarios entre los que se encuentra el farmacéutico clínico poner en práctica estrategias para mejorar la adherencia en los pacientes para el uso racional de los medicamentos.

Ningún método es fiable en su totalidad si no la información obtenida con los dos métodos es lo que nos orienta acerca de la adherencia al tratamiento de un paciente. Entre los cuestionarios validados existe el test de Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ) para pacientes en tratamiento con antirretrovirales y el cuestionario de Morisky-Green-Levine validado para pacientes con HTA y base del diseño de otros cuestionarios. Estos dos cuestionarios son muy parecidos en cuanto a diseño y preguntas que realiza.^{20,27}

2.9. Equipo multidisciplinar en el tratamiento de hemangioma infantil

Farmacéuticos, médicos, enfermeros y profesionales de la salud necesitan trabajar juntos para desarrollar estrategias y protocolos que mejoren el uso de los medicamentos y disminuyan los costes. El papel de los farmacéuticos y sus intervenciones dirigidas a reducir cualquier incidente negativo relacionado con la farmacoterapia, a nivel de prescripción, dosificación, administración, adherencia, efectos secundarios, han demostrado que consiguen reducir porcentajes muy elevados de RNM.³⁷

Distintos estudios clínicos publicados a nivel mundial demuestran la eficacia y seguridad de propranolol en pacientes con HI^{14,15}, aun así en México y otros países no hay estudios que especifiquen esquemas correctos de tratamiento, como dosificación adecuada, edad de inicio, duración y efectos secundarios, haciendo del tratamiento en algunos casos poco seguro e ineficiente. Otra limitante es la falta en países latinoamericanos de una formulación comercial de propranolol para pacientes pediátricos, dificultando la terapia ambulatoria y adherencia al tratamiento. Actualmente no existen reportes sobre el papel del farmacéutico en la terapia de pacientes con hemangioma infantil, lo cual los hace un grupo de especial importancia para la intervención farmacéutica.

Numerosos trabajos publicados en la literatura, justifican la inclusión de un farmacéutico adaptado a las necesidades específicas de cada paciente y del sitio donde está ubicado. El farmacéutico informa sobre posología, interacciones medicamentosas, indicaciones del uso de los medicamentos, alternativas terapéuticas, revisa la prescripción, previene errores de medicación junto a la enfermería y provee informaciones sobre la seguridad de los medicamentos. El trabajo en equipo hace que el tratamiento de los pacientes con hemangioma infantil sea optimizado y así obtener resultados óptimos que ayuden a una mejor adherencia terapéutica y a eficacia clínica con la mínima presencia de efectos adversos al medicamento administrado. ^{29,33}

2.10. 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 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.

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.

A su vez se plantea incluir al profesional farmacéutico para que colabore en el equipo médico y tenga 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 continua al familiar, además de ser capacitado para ayudar a documentar el efecto terapéutico mediante la toma de fotografías seriadas y la medición del hemangioma infantil en cada cita programada. El trabajo del farmacéutico puede facilitar la adherencia al tratamiento con resultados satisfactorios, además de colaborar en el equipo de salud para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

III. Hipótesis

La hipótesis del presente trabajo es que el tratamiento con propranolol en pacientes mexicanos con hemangioma infantil es efectivo en la disminución, la Intervención del farmacéutico en los pacientes pediátricos va a ser crucial para la solución de los resultados negativos asociados propranolol a la vez que van a mejorar los parámetros de efectividad, seguridad, adherencia y calidad de vida mediante las intervenciones farmacéuticas propuestas.

3.1. Objetivos Generales:

- ✓ 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.
- ✓ Evaluar el impacto de la Intervención del farmacéutico mediante el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados con hemangioma infantil en tratamiento con propranolol en la consulta de pacientes externos del servicio de Farmacia del Hospital Infantil de las Californias.

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.
- ✓ Evaluar el tipo de resultados clínicos negativos con propranolol que tienen los pacientes diagnosticados con hemangioma infantil asociados a la necesidad, efectividad y seguridad de los mismos.
- ✓ Evaluar el tipo de Intervenciones farmacéuticas que se pueden realizar a pacientes pediátricos con hemangioma infantil y su importancia en la solución de problemas con la medicación.
- ✓ Estudiar la adherencia a este tipo de tratamientos y la importancia de la intervención del farmacéutico.

IV. Metodología

4.1. Diseño del estudio

Estudio prospectivo observacional abierto. Fueron seleccionados para participar en el estudio pacientes pediátricos que acudieron al servicio de farmacia externa del Hospital Infantil de las Californias; donde se dispensaba un jarabe extemporáneo de propranolol con periodicidad quincenal; durante el periodo de Agosto de 2015 a de Abril 2018.

El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital, y los padres de los pacientes firmaron el consentimiento informado tras aceptar participar.

4.2. Población

Pacientes pediátricos con rango de edad de 2 a 18 meses de edad, con diagnóstico clínico de hemangioma infantil en tratamiento exclusivo con propranolol. Los criterios para iniciar la terapia con propranolol se basaron en las indicaciones médicas como deterioro funcional, ulceración y complicaciones estéticas. Antes de iniciar el tratamiento el médico realizaba una historia clínica, toma de signos vitales, y exámenes físicos para confirmar que no contaban con alguna 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 extemporáneo de propranolol.
- ✓ El consentimiento informado firmado por el padre y madre o tutor legal responsable.¹⁰

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 extemporáneo 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.^{17, 18}

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 estabilizantes¹⁰, 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.



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. Tratamiento y monitorización.

En este estudio se empleó el Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico, en donde se realizan entrevistas continuas con el familiar del paciente y el farmacéutico clínico.²¹

Se diseñó un plan de citas mensuales para la entrevista con el farmacéutico. Los primeros tres meses se llevaron a cabo entrevistas mediante cuestionarios de preguntas abiertas sobre los problemas y preocupaciones de salud del paciente y el sobre el uso de propranolol (dosis, indicación, administración, eventos adversos, etc.). Las siguientes citas se programaron a fin de resolver los posibles problemas relacionados al uso del medicamento, tras la detección de un problema relacionado al uso con propranolol, el farmacéutico diseñaba una intervención para ayudar al paciente en el tratamiento.

4.6.2. Evaluación clínica de los pacientes.

Los niños tuvieron un seguimiento por un máximo de 9 citas durante el periodo del programa de seguimiento (la duración del tratamiento en pacientes mexicanos con HI no estaba establecida, el programa de seguimiento en cada niño era dependiente de la duración de la terapia). Seis meses después de la finalización del tratamiento se contactó con los familiares del paciente vía telefónica para detectar cualquier rebrote o posible reacción adversa.

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 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 propranolol⁶

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

El médico tratante realizaba la valoración principal del tratamiento 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 10)

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.

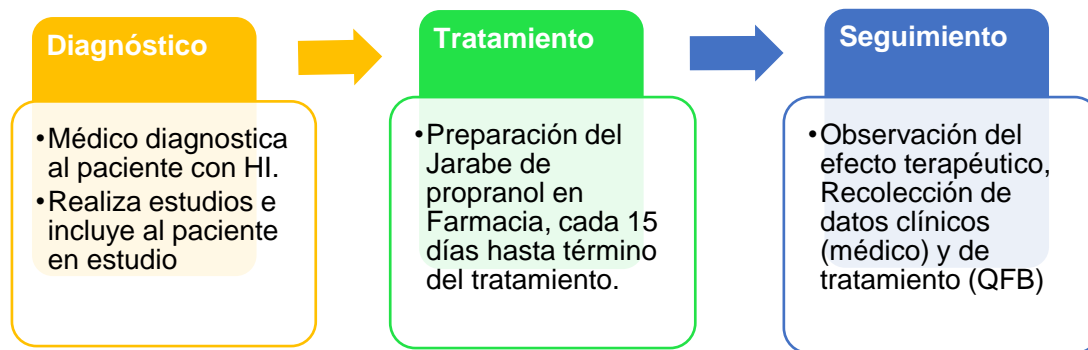


Figura 10. Diagrama del protocolo realizado para la evaluación del efecto farmacoterapéutico de propranolol en HI.¹⁰

4.6.3. Intervención farmacéutica.

El farmacéutico clínico fue el encargado de elaborar y diseñar un plan de intervención farmacéutica, el cual se basó principalmente en la educación farmacéutica continua a los padres y familiares de los pacientes con el propósito de aumentar la adherencia del al tratamiento. Para esto, se realizaban pláticas educativas con los familiares sobre el padecimiento actual del niño, los tratamientos disponibles y la terapia con propranolol, así como la manera correcta de administrar y conservar el jarabe. En una segunda cita se les entregaba un tríptico impreso y se les respondían a los padres las dudas relacionadas con el tratamiento. Se utilizaron formatos electrónicos para cada paciente, donde se describían sus intervalos, horarios de administración y duración de la terapia. Se añadió un listado con la información más relevante del medicamento (reacciones adversas, modo de administración, interacción medicamentosa, conservación etc.) Durante la intervenciones el farmacéutico colaborar con el médico tratante para documentar el efecto terapéutico mediante la captura de fotografías seriadas y medición del hemangioma infantil, de acuerdo a la capacitación del médico.

4.6.4. Método dader

Recogida de información: Método DADER. A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se les ofreció la participación voluntaria en el estudio. Hubo en promedio 6 visitas con una periodicidad de 1 meses entre cada visita; el período total de estudio con cada paciente con una media de 8 meses de seguimiento.²¹

A cada paciente se le aplicó la metodología DADER como método de seguimiento farmacoterapéutico presente en muchos ámbitos de farmacia asistencial incluidos los Servicios de Farmacia de Hospital atendiendo a pacientes externos. Esta metodología es universal y en su tercera revisión se hizo una simplificación del método precisamente para que pudiese ser utilizado en cualquier situación de la farmacia asistencial.

Al grupo de intervención, junto a la dispensación de la medicación en cada visita, se le ofreció la entrevista siguiendo el método DADER de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) incluyendo todas las fases del estudio de la farmacoterapia y los problemas de salud de cada paciente mediante los estados de situación para la prevención y detección de los resultados negativos de la medicación (RNM) e intervención farmacéutica sobre la farmacoterapia a través del médico responsable del paciente entre la 2ª y 3ª visita. En la 3ª y 4ª visita se evaluó el resultado de las intervenciones farmacéuticas sobre la farmacoterapia y el grado de aceptación de éstas.

A los pacientes del grupo de intervención se les ofreció una hoja de información específica de propranolol y enfermedad tratada; esta hoja de información se divide en tres apartados

- a. Información general y consejos prácticos para combatir la enfermedad.
- b. Modo de administración y conservación del medicamento.
- c. Información acerca de los efectos secundarios más frecuentes y como combatirlos así como consejos prácticos para aliviar la enfermedad.

Las hojas de información utilizadas en el estudio fueron cedidas por el Servicio de Farmacia del Hospital Infantil de las Californias. Además, se elaboró una hoja de horarios de administración del medicamento para facilitar el tratamiento. ANEXO.

4.7. Valoración de la adherencia terapéutica

Para valorar la adherencia al tratamiento se hizo una revisión de los cuestionarios y la forma de valorar esta variable. De todas las formas que existen y debido al eje fundamental entorno al que gira el estudio, la atención farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico, elegimos las metodologías realizadas a través de los cuestionarios Morisky-Green-Levine²⁰⁸ (figura 11) y SMAQ^{20,27} (figura 12).

Pregunta	SI	NO
¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?		
¿Toma los medicamentos a la hora indicada?		
Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?		
Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar la medicación?		

Figura 11. Cuestionario de Morisky-Green-Levine. Morisky ²⁰

Cuestionario realizado al padre y/o cuidador del paciente pediátrico. El paciente es adherente al tratamiento si contesta a las 4 preguntas SI y el paciente no es adherente al tratamiento si contesta a 1 o más preguntas NO.

Pregunta	Respuesta
1. Alguna vez ¿Olvida tomar la medicación?	Si No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	Si No
3. Alguna vez ¿Deja de tomar los fármacos si se siente mal?	Si No
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	Si No
5. En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? ²	A: ninguna B: 1 - 2 C: 3 - 5 D: 6 - 10 E: más de 10
6. Desde la última visita ¿Cuántos días completos no tomó la medicación?	Días:

Figura 12. Cuestionario SMAQ. Para validación de la adherencia terapéutica.

Se considera no adherente: 1: si, 2: no, 3: si, 4: si, 5: C, D o E, 6: más de dos días. El cuestionario es dicotómico, cualquier respuesta en el sentido de no adherente se considera no adherente. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa: A: 95 - 100 % adherencia. B: 85-94 % adherencia. C: 65-84 % adherencia. D: 30-64 % adherencia. E: < 30 % adherencia.^{20, 27}

4.7.1. Intervenciones para mejorar la adherencia

La estrategia seguida en el presente estudio para mejorar la adherencia en aquellos pacientes en tratamiento con propranolol, basada en la bibliografía y experiencia clínica fueron:

- ✓ Motivar a los pacientes de forma positiva y explicar las razones para continuar con el tratamiento, esto puede proporcionar mayor motivación para que los pacientes continúen con el tratamiento.
- ✓ Aumentar la información sobre los efectos positivos y negativos de la medicación a los padres de los pacientes, además de cómo combatir los efectos adversos presentados.
- ✓ A través de un esquema terapéutico del día de administración incluido en la hoja de información entregada a los pacientes

Lo anterior se basa en la buena comunicación farmacéutico-paciente, brindar consejos prácticos, facilitar el régimen posológico y monitorizar la respuesta al tratamiento para evaluar la respuesta de nuestras intervenciones.

4.8. 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. COFEPRIS

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.

4.9. 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.

5. Resultados

5.6. Eficacia clínica de propranolol en pacientes con hemangioma infantil

El efecto terapéutico y seguimiento del efecto de propranolol se realizó en el hospital infantil de las californias del periodo de Diciembre de 2015 a Abril de 2018.

5.6.1. Datos demográficos.

Un total de 326 pacientes pediátricos fueron tratados con propranolol en el periodo de estudio, de los cuales 208 pacientes eran de sexo femenino (64%), y 155 de sexo masculino (36%). Con rangos de edad entre 2 y 11 meses de edad. El cociente fue de 1.8:1 género femenino sobre masculino.

5.6.2. 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 50% correspondía a superficiales, 19% profundos, 31% 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. La tabla VI detalla los datos clínicos, y los porcentajes de ubicación del hemangioma y complicaciones se muestran en las figuras 13 y 14.

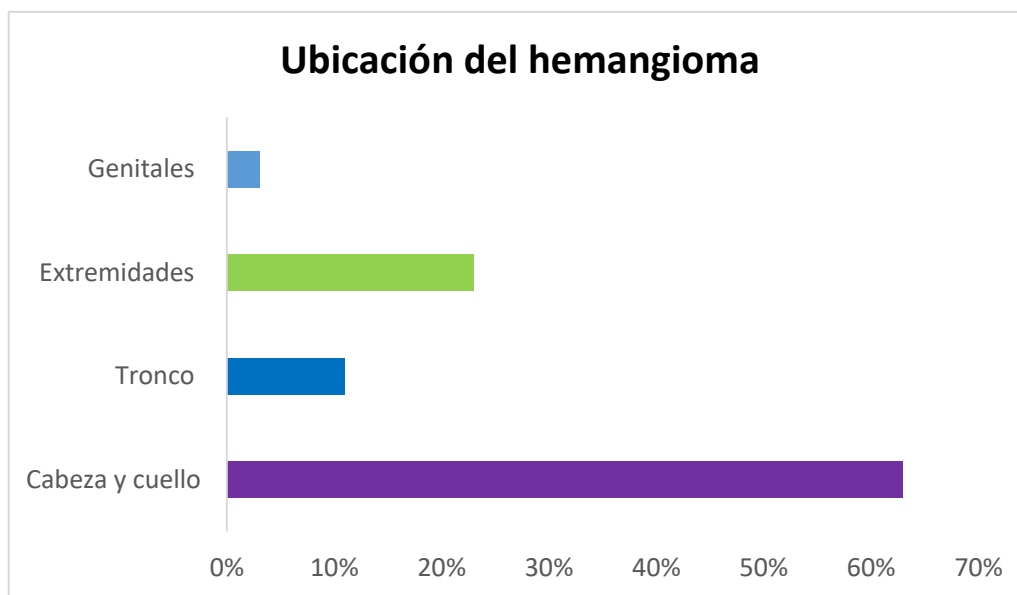


Figura 13. Gráfico de porcentajes de ubicación de hemangiomas en pacientes

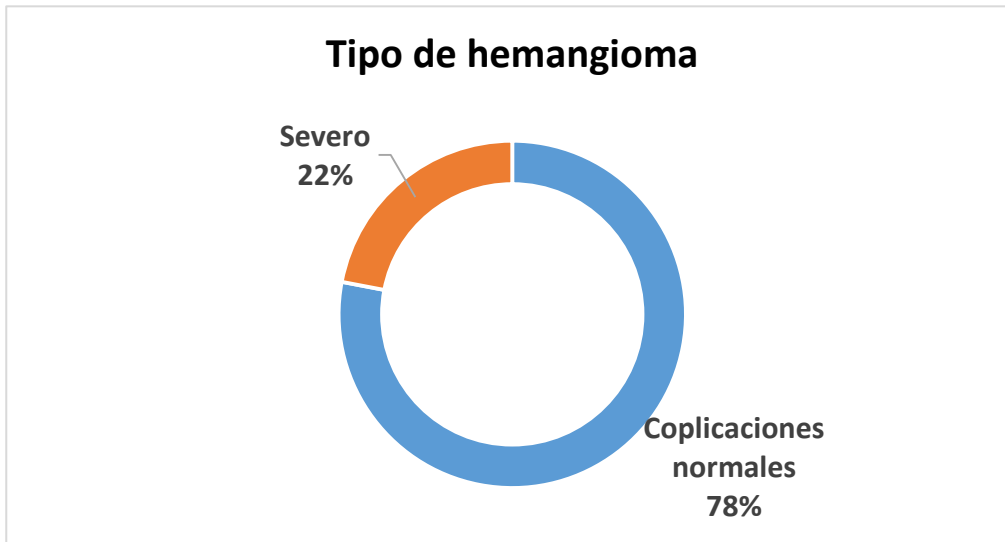


Figura 14. Gráfico tipo de hemangiomas tratados con propranolol

Tabla VI. Datos clínicos de pacientes con hemangioma.

Datos Clínicos de pacientes n=326		
porcentaje	Variable	n
	Sexo	
36%	Hombre	208
64%	Mujer	155
	Tipo de Hemangioma	
48%	Superficial	156
24%	Profundo	78
29%	Mixto	92
	Ubicación del Hemangioma	
	Cabeza	28
	Mejilla	55
<i>Cabeza y cuello</i> (65%)	Nariz	31
	Cuello	26
	Mentón y labios	33
	Periocular	40
<i>Tronco</i> (21%)	Espalda	37
	Pecho	23
<i>Extremidades</i> (14%)	Brazos	23
	Piernas	21
	<i>Edad Promedio de aparición del HI</i> <i>1 mes después del nacimiento</i>	

5.6.3. Edad de inicio de tratamiento

Los pacientes iniciaron el tratamiento a una edad promedio de 5.6 meses con un rango de 2 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. 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.

5.6.4. Clasificación de la respuesta terapéutica

La eficacia del propranolol fue evaluada de acuerdo a la escala establecida, en general el 94.7 % 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 75.7 % de los pacientes tratados se obtuvo una respuesta excelente al tratamiento, con las mínimas lesiones residuales notorias; una respuesta buena (19.3 %) 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.

La Figura 15, muestra los porcentajes de respuesta terapéutica en los pacientes.

La tabla VII, detalla los datos de tratamiento.

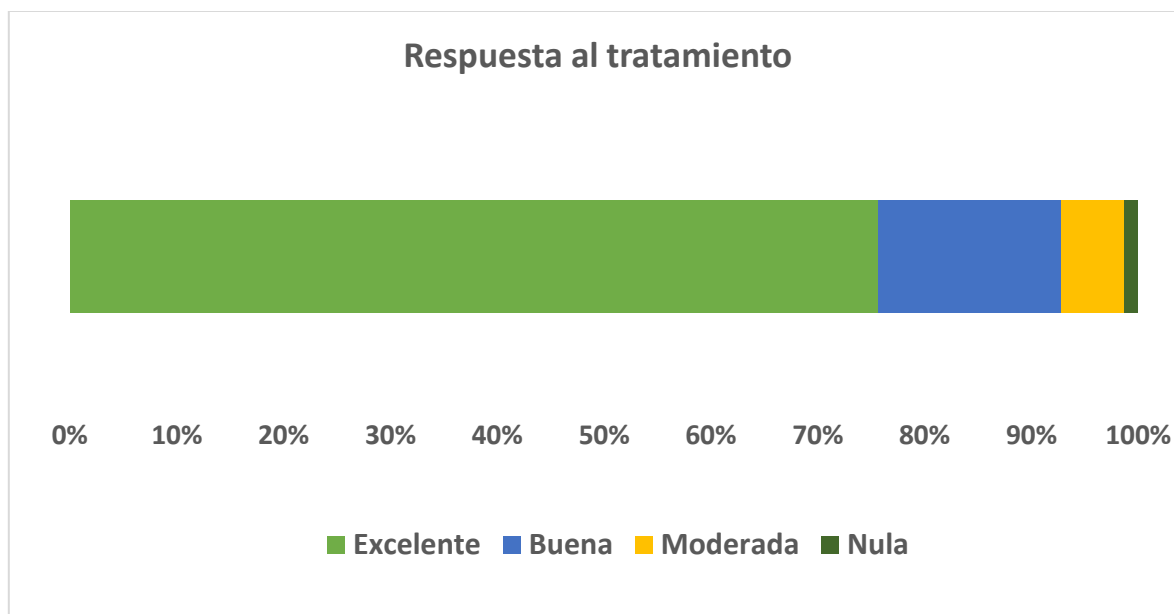


Figura 15. Grafico respuesta al tratamiento con propranolol

5.6.5. 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 9.8 ± 3.2 meses. La duración mínima fue de 6.6 meses y la máxima de 13 meses.

Tabla VII. Datos finales del tratamiento con propranolol en HI.

Datos del tratamiento			
Medicamento			
Propranolol Jarabe (Formulación extemporánea)			
Dosis			
0.5 mg-2.5 mg/kg/día en intervalos de 8 vía oral			
Edad promedio de Inicio de tratamiento			
7.8 +- 2.7 meses			
Dosis promedio de propranolol			
1-2.5 mg/kg/día dividido en 3 dosis			
Duración promedio del tratamiento:			
10.5 meses +- 3.2			
Reacciones adversas presentadas			
33 pacientes (10,4 %)			
Efecto terapéutico			
Excelente	Buena	Moderada	Nula
247 (75.7 %)	63(19.3%)	12 (3,68%)	4 (1,2%)

5.6.6. 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 $8.1 (\pm 1.6)$ y $10.9 (\pm 2.2)$ respectivamente (prueba U de Mann-Whitney, $p = 0.001$)

5.6.7. 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 9.1 meses, mientras que los pacientes con HI ubicado en tronco y extremidades tuvieron una duración mayor, con un promedio de 9.7 y 10.9 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 $p=0.091$). 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 10.6 ± 2.8 y 8.7 ± 1.5 respectivamente.

5.6.8. 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 5.2 cm^3 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 9.1% de su tamaño total cada mes de terapia continua, con una duración media de 10.5 meses (Figura 16)

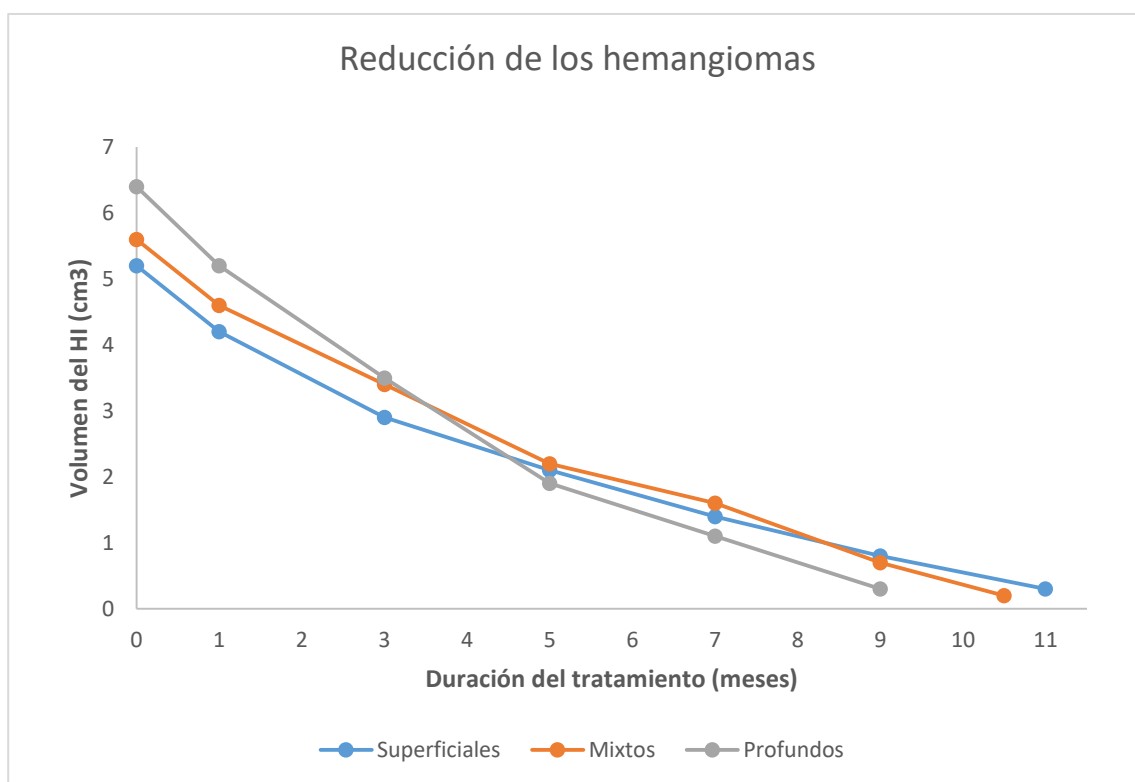


Figura 16. Grafico reducción del tamaño del hemangioma vs duración del tiempo de tratamiento.

5.6.9. Efectos adversos

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 33 casos (10.4%) de efectos adversos al tratamiento con propranolol oral, los cuales fueron de carácter leve y auto limitados. casos de insomnio, diarrea e hipotensión (Tabla VIII). 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.

Tabla VIII. Reacciones Adversas presentadas durante el tratamiento con propranolol.

RAM	N=33	%
Insomnio	9	38%
Diarrea	7	21%
Hipotensión	4	12%
Hiperactividad (noche)	5	15%
Debilidad general	3	9%
Caries	2	6%
Urticaria	3	9%

5.7. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes

El seguimiento farmacoterapéutico, en el mismo periodo de la evaluación del efecto clínico. El farmacéutico evaluó cada paciente en el servicio de farmacia del HIC.

5.7.1. Problemas relacionados al uso de propranolol

Un total de 326 pacientes, sexo femenino 64%, masculino 36% fueron seguidos por el farmacéutico, con una media de $8.7 \pm 1,4$ citas. Durante el estudio fueron evaluados por el farmacéutico todos los casos, y se detectaron 231 problemas relacionados con el uso de propranolol en 121 pacientes, siendo la dosis no adecuada (18.4%) y la no adherencia (16.3%) los principales. La tabla IX resume los problemas relacionados a la medicación con propranolol en pacientes pediátricos.

Tabla IX. PRM relacionados al uso de propranolol

	<i>n</i>	Porcentaje
Dosis inadecuada prescrita	61	26.4
Falta de adherencia al tratamiento	42	18.2
Dosis incorrecta administrada	23	10.0
Efectos adversos	33	14.3
Omisión de dosis	21	9.1
Frecuencia de dosis administrada incorrecta	18	7.8
Etiquetado incorrecto	12	5.2
Interacciones farmacológicas	5	2.2
Ineficacia clínica	14	6.1
Descontinuación de la terapia.	2	0.9

5.7.2. Gravedad de los problemas de medicación

Siguiendo la clasificación de gravedad del Sistema Español de Farmacovigilancia, de los PRM detectados, los más abundantes ($n=136$) fueron 80 considerados como moderados, seguidos de 33 leves y 23 graves. No hubo ninguno mortal.

En cuanto a la distribución de los PRM, se distribuyeron 75 a la categoría de efectividad, 29 relacionados a seguridad del medicamento, y 33 por necesidad de modificación durante la terapia. (Figuras 17 y 18).

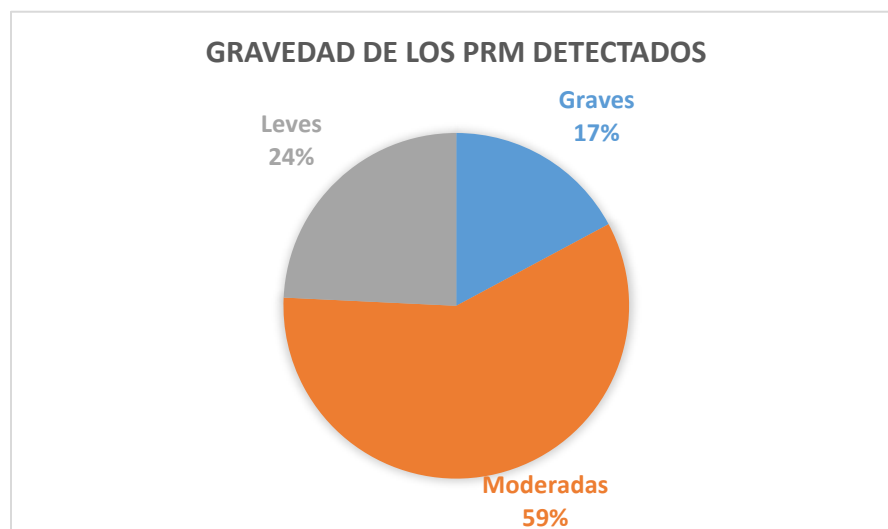
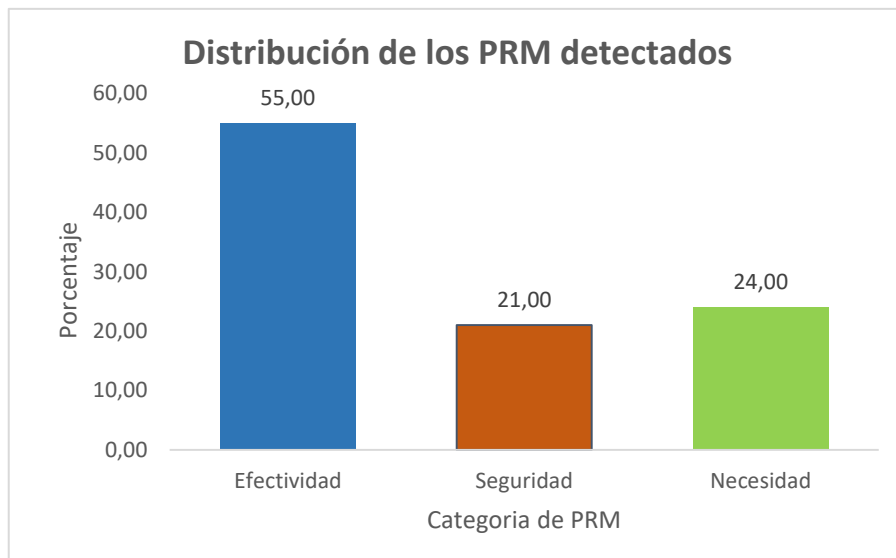


Figura 17. Clasificación de la gravedad de los PRM detectados



5.7.3. Intervenciones farmacéuticas

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. Con un total de 280 intervenciones en 121 pacientes, las principales fueron: Instrucciones de uso correcto (18,2%) ajuste de dosis (13,2%), educación farmacéutica (15,0%), y adherencia al tratamiento (19,6%). Las intervenciones se muestran en la tabla X.

Durante el periodo de 20 meses de estudio, fueron realizadas 1968 citas farmacéuticas para 326 pacientes y se prepararon 3936 formulaciones extemporáneas de propranolol para los pacientes. En el 100% de los pacientes tuvieron una educación farmacéutica continua.

Tabla X. Intervenciones farmacéuticas realizadas en pacientes con HI.

Intervenciones Farmacéuticas	n	%
Paciente- Farmacéutico (57%)		
Instrucciones de uso correcto	51	18,2
Educación farmacéutica a los padres	42	15,0
Adherencia a la terapia	55	19,6
Reducción de la suspensión de la terapia	12	4,3
Médico-Farmacéutico (43%)		
Ajuste de dosis	37	13,2
Detección y solución a efectos adversos	26	9,3
Cambiar la frecuencia de la dosis	20	7,1
Modificación del régimen terapéutico	19	6,8
Implementación de un plan de seguimiento	15	5,4
Descontinuación de la terapia	3	1,1

5.7.4. Solución de problemas

En 101 de los pacientes con problemas de medicación de los 121 se les realizó una intervención farmacéutica y se solucionó el problema de medicación analizado; con un 84% de efectividad de las intervenciones realizadas.

En cuanto a la adherencia al tratamiento en los pacientes, se atribuye un gran apego al tratamiento gracias a la educación farmacéutica a los padres de familia y o tutores de los pacientes pediátricos. En global los pacientes tuvieron una adherencia del $72 \pm 1.41\%$ en la 1ª visita, En la 4ª visita $85 \pm 3,53\%$ y en la 6ª una adherencia del $94 \pm 2.82\%$. (Figura 20)

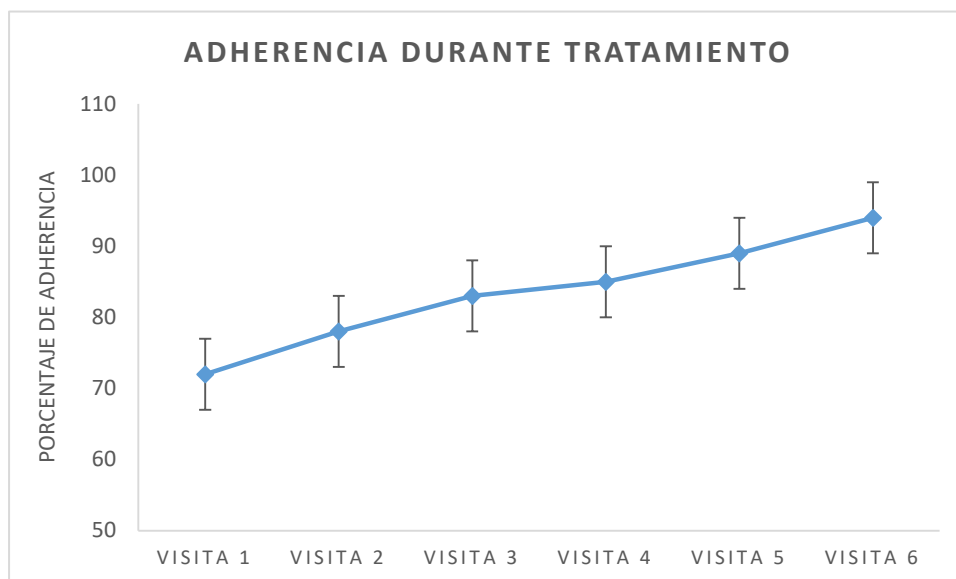


Figura 20. Adherencia al tratamiento evaluada en cada visita al servicio de farmacia.

5.7.5. Aceptación de intervenciones farmacéuticas

En el 87.5% de casos la intervención del farmacéutico fue aceptada y aprobada por el médico tratante. Por lo que la participación del profesional farmacéutico es de importancia en la realización de intervenciones que mejoren la terapia de pacientes pediátricos.

5.7.6. Comparación de resultados con otros estudios

Para evaluar el impacto del rol del farmacéutico en la terapia de pacientes pediátricos con hemangioma infantil, nuestros resultados generales del tratamiento fueron comparados con estudios previos importantes donde fue evaluado el efecto clínico de propranolol, y en cuyos estudios no existió la participación activa de un farmacéutico. La terapia en los estudios realizados por Leaute Labreze evalúan la terapia estándar con el médico especialista. Los datos comparados se muestran en la tabla XI.

Tabla XI. Comparación de resultados de tratamientos de propranolol en HI, en terapia estándar con médico y con participación del farmacéutico.

Evaluación	Participación del Farmacéutico n=326	Sin Participación del Farmacéutico reportada n=645	Sin participación reportada: Revisión sistemática n=39
Adherencia al tratamiento	92%	66%	No reportada
Reacciones adversas presentados	10,4%	33%	31%
Respuesta satisfactoria al tratamiento	94%	72%	82%
Rebrote del hemangioma	4.7%	14%	17%
Descontinuación de la terapia	3.4%	10%	4%
Duración de la terapia (meses)	9.2	6.2	6.4
Dosis administradas	0-5-2.5 mg/kg/día	1-3 mg/kg/día	0.5-4 mg/kg/día
Medicamento	Propranolol Jarabe Extemporáneo	Hemangeol® solución oral	Solución oral, capsulas, tabletas

5.8. Resultados del efecto farmacológico de propranolol en pacientes con HI.



a) Inicio del tratamiento b) 1 mes de tratamiento c) tercer mes d) octavo mes

Figura 21. Caso 8: Hemangioma Infantil mixto ulcerado en área de cuello.



a) Inicio del tratamiento b) 1 mes de tratamiento c) Sexto mes de tratamiento

Figura 22. Caso 12. Hemangioma superficial segmentario en cara.

Fotografías tomadas por investigador, con la autorización expresa del padre y/o tutor legal del paciente pediátrico, mediante la firma del consentimiento informado.



Figura 23. Caso 18. Hemangioma infantil mixto en área pectoral.

Fotografías tomadas por investigador, con la autorización expresa del padre y/o tutor legal del paciente pediátrico, mediante la firma del consentimiento informado.



A) 1 mes de vida (no tratamiento) B) Segundo mes de vida (sin tratamiento) C) primer mes de tratamiento D) Segundo mes de tratamiento E) Cuarto mes de tratamiento F) décimo mes de tratamiento

Figura 24. Caso 34. Hemangioma infantil mixto ulcerado en brazo



a) Inicio del tratamiento b) 1 mes de tratamiento c) Sexto mes de tratamiento

Figura 25. Caso 42. Hemangioma infantil superficial en mano.

Fotografías tomadas por investigador, con la autorización expresa del padre y/o tutor legal del paciente pediátrico, mediante la firma del consentimiento informado.

VI. Discusión de resultados

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, 5, 7}

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.^{8,11} 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 Conference⁶ 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/día¹⁵ y 0.75-1 mg/kg/día.¹⁴ 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.

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.²² 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 colaboradores.¹⁰ 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.

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.¹⁰

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 hipoglucemia debido a su efecto anti-adrenérgico, lo cual es especialmente importante en infantes. Propranolol es un fármaco liposoluble que puede atravesar la barrera hematoencefálica y provocar somnolencia. 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.^{5, 10}

En estudios realizados anteriormente, en promedio el 29% de los pacientes presentó alguna reacción adversa.¹⁰ Los efectos adversos presentados en nuestros pacientes no fueron graves, (alteraciones del sueño, diarrea e hipotensión) presentados en el 10,4% 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-Labrèze⁷ se ha publicado numerosos estudios en todo el mundo, describiendo la respuesta satisfactoria sobre sus poblaciones pediátricas con este padecimiento.

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 infantiles ²⁹, 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. ²³

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.¹³ 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.

Hasta el año 2008 la terapéutica para pacientes con hemangioma infantil se encontraba limitada a corticosteroides como primera línea de tratamiento y procedimientos como cirugía y laser.² Después del descubrimiento de Léauté-Labrèze se han realizado numerosos estudios a nivel mundial para evaluar la eficacia y seguridad de propranolol logrando ser el tratamiento de primera elección en pacientes con HI. ^{6, 7, 8,15} El tratamiento debe ser prescrito por un dermatólogo pediátrico o médico familiarizado con su uso, y apoyado de un profesional farmacéutico con el fin de minimizar el riesgo asociado los efectos adversos.⁷

Una de las desventajas de este tratamiento es la falta de formulaciones de propranolol adaptadas a la población pediátrica y que se encuentren disponibles en la mayoría de los países. En México y países de Latinoamérica es difícil obtener la solución de Hemangeol® comercializada en Europa y Estados Unidos; por lo cual propranolol sigue siendo una opción de tratamiento limitada en algunos de los países del mundo. Actualmente, cuando es prescrito propranolol, se utilizan formulaciones comerciales de uso en adultos como tabletas o capsulas, su preparación y administración es realizada por los padres en su hogar; aumentando la posibilidad de reacciones adversas, interacciones medicamentosas, sobredosificación y ser la causa del incumplimiento y no adherencia al tratamiento indicado.

Hasta el momento no existen estudios publicados en los que se reporte la contribución directa del farmacéutico en el tratamiento de pacientes con hemangioma infantil, y su intervención se limita a la dispensación, en esta investigación se enfatiza su participación e intervención dentro del equipo médico

de salud; basando su intervención en la educación de los familiares de los pacientes y en la prevención de nuevos y potenciales problemas en el tratamiento.¹⁶

Una de las principales intervenciones del farmacéutico es la preparación extemporánea de propranolol adaptado como jarabe o solución oral, con este tipo de formulaciones se individualiza el tratamiento, adecuando el medicamento a las características de los pacientes, lo cual optimiza la terapia y aumenta a adherencia de los pacientes, además este tipo de preparaciones significa un ahorro económico a los pacientes, ya que los costos son menores a los de la formulación patentada. Otra de las estrategias para mejorar la terapia usada en este estudio fue la educación continua a los padres y familiares de los pacientes, orientándolos acerca del padecimiento del niño, opciones terapéuticas y el uso de propranolol, esto a través de entrevistas, folletos informativos y pláticas educativas continuas con el fin de implicarlos más en el cumplimiento del tratamiento. El uso de estas estrategias se reflejó con los resultados satisfactorios obtenidos.

Los errores de medicación son inherentes a la práctica clínica, siendo especialmente frecuentes en áreas como pediatría. Estudios han mostrado que los errores de medicación potencialmente dañinos pueden ser 3 veces más comunes en la población pediátrica que en la adulta. Entre otros factores, uno de los más importantes es el hecho de que dosificar medicamentos de uso pediátrico es mucho más complejo, dado que la dosificación está sujeta a cálculos constantes: *por peso, por superficie corporal por edad, situación clínica, etc.* Estos cálculos, que a priori, son sencillos, se convierten en ocasiones, en una especie de lotería, pues, cuando tienes que dosificar varios fármacos aumenta la posibilidad de cometer errores. A este estrés “extra” en la dosificación se le suma una amplia oferta de formas farmacéuticas de concentraciones distintas y no aptas para pacientes pediátricos. Y es que, aunque cada vez es mayor la concienciación sobre la importancia de la prescripción en miligramos, existen todavía malas costumbres que, por su arraigo o por la facilidad en el cálculo, continúan poniendo en riesgo la salud de nuestros pacientes.

Por esto el seguimiento farmacoterapéutico en pacientes pediátricos es un método eficaz en la identificación y prevención de problemas con la medicación.^{9, 10,11} De los 230 problemas detectados 14.3% han sido por dosificación no adecuada al inicio del estudio, y atribuidas a la falta de información en cuanto a parámetros de dosificación en la población mexicana. Al detectarse fueron comunicados con el

médico tratante, aceptando en el 85% de los casos la intervención, y modificando la dosificación. Tras las intervención farmacéuticas, el 91.3% de los casos han sido resueltos, lo que indica que la participación del farmacéutico ha sido efectiva. Otro de los problemas detectados fue la no adherencia en el 26% de los casos, debido a la falta de compromiso de los padres al administrar el medicamento o al no ser del agrado para el niño. En estos pacientes fue implementada una intervención que facilitara el tratamiento continuo sin interrupciones como agregar saborizante al jarabe y esquema detallado de dosificación. El uso del método Dáder para seguimiento farmacoterapéutico y cuestionarios SMAQ facilitaron la intervención del farmacéutico y sirven para evaluar la adherencia de manera más completa y correcta.^{13, 14, 15}

La eficacia de propranolol en pacientes de este estudio se demostró por la disminución del tamaño y coloración del tumor en el 95.2% de los casos tratados, este porcentaje se atribuye al tratamiento continuo de propranolol. Una de las principales preocupaciones posterior al término de la terapia es el rebrote del hemangioma, en este estudio solo fue presentado un caso de una niña una tasa reaparición del 3%, lo cual se atribuye a la terapia continua de los pacientes con un seguimiento farmacoterapéutico de mayor duración (hasta 10 meses) comparada con estudios en países europeos, donde su tiempo de tratamiento fue en promedio de 7 meses y existe un porcentaje de rebrote de hasta el 17% de casos.¹⁷

En estudios previos está reportado que la mayoría de las reacciones adversas que se presentan en pacientes pediátricos se deben a la falta de adherencia, inadecuada administración, dosis y formulaciones no adaptadas, entre otros, por lo que la participación de un farmacéutico es de importancia para evitar la aparición de estas. En publicaciones europeas sin intervención farmacéutica fue reportado en el 33% de los pacientes presentaron alguna reacciona adversa derivada al uso de propranolol,^{7,17} En nuestros pacientes se presentaron en el 16%; las cuales no fueron graves ni motivo de abandono de la terapia, y en los pacientes que presentaron fue diseñado un plan individualizado para optimizar la terapia.

La principal limitación de este estudio ha sido la falta de un grupo control donde no exista intervención farmacéutica, aun así los datos obtenidos y reportados fueron comparados con estudios previos publicados sin participación activa de este profesional.¹⁷ Existiendo diferencias significativas en relación al efecto terapéutico obtenido con un 92% en el caso de la participación, contra un 72% sin intervención.

Estos resultados son atribuidos por los médicos a la inclusión del profesional farmacéutico en el equipo de salud encargado de la terapia de estos pacientes.

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, además de ser capacitado para ayudar a documentar el efecto terapéutico mediante la toma de fotografías seriadas y la medición del hemangioma infantil en cada cita programada. La farmacia para la atención farmacéutica de los pacientes ambulatorios es el lugar donde el farmacéutico puede monitorizar y ver la progresión de su tratamiento. En este estudio se ha aprovechado ese espacio para mejorar los resultados clínicos de estos niños.

La importancia del farmacéutico clínico en estudios clínicos en pacientes pediátricos tiene un papel muy importante, especialmente en el uso de medicamentos de nuevas aplicaciones terapéuticas, sus intervenciones facilitan la adherencia al tratamiento con resultados satisfactorios, además de colaborar en el equipo de salud para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

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.
- ✓ En nuestra experiencia el éxito de la terapia dependió de una supervisión médica al paciente y educación farmacéutica continua a los padres, lo cual facilitó el tratamiento ambulatorio.
- ✓ La intervención del farmacéutico mediante el seguimiento farmacoterapéutico y la elaboración individualizada del medicamento 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 y una mejor calidad de vida para el paciente.
- ✓ La colaboración médico-farmacéutico es de importancia para mejorar los tratamientos farmacológicos mediante el uso de estrategias que ayuden a optimizar la terapia en pacientes pediátricos.

VIII. Referencias bibliográficas

1. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2015;136:e1060-1065.
2. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr*. 2007; 150:291-294.
3. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile Hemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatology*. 2010; 163:269-274.
4. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017; 390:85.
5. Chen T, Eichenfield L, Fallon S. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Therapy. *Pediatrics*. 2013; 131:99-106
6. Beth A, Peter C. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *Pediatrics*. 2013; 131:128-140.
7. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, et al. Propranolol for severe Hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2649-2651.
8. Castrén E, Salminen P, Vikkula M, et al. Inheritance Patterns of Infantile Hemangioma. *Pediatrics* 2016; 138.
9. De Jong S, Itinteang T, Withers AH, et al. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? *Arch Dermatol Res* 2016; 308:219.
10. Castaneda S., et al. Uso de propranolol en el tratamiento clínico de hemangiomas infantiles. Revisión sistemática. *Revista OFIL*. (2016) 26; 4: 322-329.
11. Beth A, Peter C. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *Pediatrics*. 2013; 131:128-140.
12. González M, Ramos L, Yáñez J. Uso sistémico de Propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 2011; 85(4):205-214.
13. Orozco-Covarrubias L, García-Valencia C, Sáez-de Ocariz M, Ruiz-Maldonado R. Características clínicas y demográficas en una cohorte de niños mestizos mexicanos con hemangioma infantil. *Dermatol Rev Mex* 2014; 58:215-224.
14. Ma X, Zhao T, Xiao Y. et al Preliminary experience on treatment of infantile hemangioma with low-dose propranolol in China. *Eur J Pediatr*. 2013; 172(5):653-659.
15. Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr*. 2011; 170:493–501
16. Martínez C, Rodríguez M. et al. Oral propranolol in the treatment of infantile hemangioma: a case series of 50 infants. *Eur. J. Pediatr. Dermatol*. 2014; 24:86-90.

17. Henry D, Repta A, Smith A, et al. Stability of propranolol hydrochloride suspension compounded from tablets. *Am J Health Syst Pharm.* 1986; 43:1492-1495.
18. Ensom M, Kendrick J, Rudolph S, et al. Stability of Propranolol in Extemporaneously Compounded Suspensions. *Can J Hosp Pharm.* 2013; 66(2):118-124.
19. Lancaster, J.W.; Grgurich, P.E. Impact of students pharmacists on the medication reconciliation process in high-risk hospitalized general medicine patients. *Am. J. Pharm. Educ.* 2014, 78, 34.
20. Morisky-Green-Levine. Morisky DE et al. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medication compliance. *Med Care* 1986; 24 (1): 67-74.
21. Sabater D, Fernandez-Llimos F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005; 3(2): 90-97.
22. Léauté-Labrèze C. et al. (2015). A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *New England Journal of Medicine*, 358, 2649-2651.
23. Castaneda S, Garcia, E., De la Cruz, et al. Therapeutic Effect of Propranolol in Mexican Patients with Infantile Hemangioma. *Drugs-Real World Outcomes*, 2015, p. 1-7
24. McDonough RP, Doucette WR. Drug therapy management: an empirical report of drug therapy problems, pharmacist's interventions, and results of pharmacists' actions. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2003; 43: 511-8.
25. Charrois T, Durec T, Tsuyuki RT. Systematic reviews of pharmacy practice research: methodologic issues in searching, evaluating, interpreting, and disseminating results. *Ann Pharmacother.* 2009; 43:118–122
26. Sanchez A, Gallardo S, Pons N. et al. Intervención farmacéutica al alta hospitalaria para reforzar la comprensión y cumplimiento del tratamiento farmacológico. *Farm Hosp.* 2012;36(3):118-123
27. Knobel H et al. GEEMA Study Group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS.* 2002; 16 (4):605-13.
28. Raspanti, D. Fontana, and N. Soláthurry. "Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes pediátricos hospitalizados: adaptación de la metodología Dáder." *Farm Hosp.* 2003; 27(2) 78-83.
29. Infantile hemangioma treated with propranolol: learning opportunities from an infant death. *ISMP Can Safe Bull.* 1(1). February 18, 2016 [<http://www.ismp->

canada.org/download/safetyBulletins/2016/ISMPCSB2016-01_propranolol.pdf.

Accessed Jan 5, 2017].

30. Huynh C., Wong IC, Tomlin S. et al. Medication discrepancies at transitions in pediatrics: a review of literature. *Paediatr Drugs*. 2013;15(3):203–215
31. Léauté-Labrèze C. Hoeger P., Mazereeuw-Hautie J. et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *N Engl J Med* 2015; 372:735-740.
32. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882– 887
33. Castaneda S, et al. et al. The Role of the Pharmacist in the Treatment of Patients with Infantile Hemangioma Using Propranolol. *Adv Ther*. 2016 Oct; 33(10):1831-1839.
34. Hoeger P. H. et al. . Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015; 174(7), 855–865
35. Püttgen K, Lucky A, Adams D, et al. Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2016;138-141.
36. Caruso MC, Gittelman MA, Widecan ML, Luria JW. Pediatric emergency department discharge prescriptions requiring pharmacy clarification. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(6):403–408
37. Sebaaly J., Parsons LB, Pilch NA et al. Clinical and financial impact of pharmacist involvement in discharge medication reconciliation at an academic medical center: a prospective pilot study. *Hosp Pharm*. 2015;50(6):505–513
38. Kelly DV, Bishop L, Young S, Hawboldt J, Phillips L, Keough TM. Pharmacist and physician views on collaborative practice: findings from the community pharmaceutical care project. *Can Pharm J (Ott)* 2013; 146: 218–226
39. DaCosta AM, Sweet CB, Garavaglia LR et al. Pharmacist-led model to reduce hospital readmissions in medically complex children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21(4):346–352
40. Centers for Disease Control and Prevention. *Creating Community-Clinical Linkages between Community Pharmacists and Physicians*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services; 2017.
41. A.A. Bergman, H.A. Jaynes, J.D. Gonzalvo, K.S. Hudmon, R.M. Frankel, A.L. Kobylinski, A.J. Zillich. Pharmaceutical role expansion and developments in pharmacist-physician communication. *Health Communicat.*, 31 (2) (2016), pp. 161-170

42. Nguyen, V., Sarik, D. A., Dejos, M. C., & Hilmas, E. Development of an Interprofessional Pharmacist-Nurse Navigation Pediatric Discharge Program. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics*. (2018); 23(4), 320-328.
43. Tannenbaum C, Tsuyuki RT. The expanding scope of pharmacists' practice: implications for physicians. *CMAJ*. 2013;185(14):1228–1232.
44. Droitcourt C, Kerbrat S, Rault C, et al. "Safety of Oral Propranolol for Infantile Hemangioma." *Pediatrics*. Jun 2018, 141 (6).

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 \surd 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. 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)



PROPRANOLOL

¿Qué es este medicamento?

Los beta-bloqueantes reducen la carga de trabajo del corazón y lo ayudan a latir más regularmente. Este medicamento se utiliza para tratar la presión arterial alta, para controlar los ritmos irregulares del corazón (arritmias) y para aliviar el dolor en el pecho causado por la angina de pecho. También puede ser útil después de un ataque al corazón.

¿Cómo debo de tomar este medicamento?

Tome este medicamento por vía oral. Siga las instrucciones de la etiqueta del medicamento. Utilice una cuchara o un recipiente dosificador especialmente marcado para medir su medicamento. Las cucharas domésticas no son exactas. Este medicamento se puede tomar con o sin comida. No tome su medicamento más seguido de lo indicado. No deje de tomarlo excepto si así lo indica su médico. Hable con su pediatra sobre la utilización de este medicamento en niños. Se podrían necesitar cuidados especiales.

Este medicamento es sólo suyo. No comparta este medicamento con otros.

¿Qué sucede si dejo de tomar una dosis?

Si olvida una dosis, tómela tan pronto como sea posible. Si es casi la hora de su siguiente dosis, tome solamente esa dosis. No tome una dosis doble o extra.

¿Qué efectos secundarios puedo tener al utilizar este medicamento?

Efectos secundarios que debe informar a su médico o profesional de la salud tan pronto como sea posible:
Reacciones alérgicas como erupción

cutánea, picazón o urticarias, hinchazón de la cara, labios o lengua

- ✓ Problemas respiratorios
- ✓ Cambios en la azúcar en la sangre
- ✓ Enfriamiento de manos o pies
descamación de la piel
- ✓ Alucinaciones
- ✓ Calambres o debilidad muscular
- ✓ Frecuencia cardiaca lenta
- ✓ Hinchazón de piernas y tobillos
- ✓ Problemas para dormir
- ✓ Vómito

Efectos secundarios que normalmente no requieren atención médica (infórmele a su médico o profesional de atención médica si continúan o son molestos):

¿Qué debo tener en cuenta mientras tomo este medicamento?

Visite a su médico o profesional de la salud para chequear su evolución periódicamente. Controle su presión sanguínea y frecuencia cardiaca regularmente.

¿Dónde debo guardar mi medicina?

Mantener fuera del alcance de los niños. Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 grados C (59 y 86 grados F). No lo congele. Tire a la basura cualquier medicamento sin usar pasada la fecha de caducidad.

NOTA: Este folleto es un resumen. Puede ser que no cubra toda la posible información. Si usted tiene preguntas acerca de esta medicina, consulte con su médico, farmacéutico o profesional de la salud.



Dirección: Alejandro von Humboldt 11431 Garita de
Otay
22509, Tijuana, Baja California

Teléfonos de contacto

- (664) 973-7716
- ✓ Operadora: Ext. 403,404
- ✓ Centro de Cirugía Ambulatoria: 300

Farmacia: 139

HOSPITAL INFANTIL
DE LAS
CALIFORNIAS
Propranolol

Forma Farmacéutica:

Concentración:






Paciente:

Expediente:

Médico Tratante:

NOTA: Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo pregunte a su médico o farmacéutico.

Anexo VI: Hoja de medicación del paciente

 <p>HOSPITAL INFANTIL DE LAS CALIFORNIAS</p>	<p>HOSPITAL INFANTIL DE LAS CALIFORNIAS FARMACIA UNIVERSITARIA</p>				
Hoja de Medicación					
Fecha:					
Nombre del Paciente:					
Médico		Expediente:			
Medicamento	Horarios			Fecha de Inicio	Fecha de Término
					
Observaciones					
Observaciones					
Observaciones					
Observaciones					
QFB. Elaboró					

Anexo VI. 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 apego 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.

X. Artículos publicados

Artículo 1: Therapeutic Effect of propranolol in Mexican patients with infantile hemangioma

Background

Infantile hemangiomas are the most common childhood vascular tumors, occurring in 10 % of children aged less than 1 year. Propranolol, a β -adrenergic blocker mainly indicated for hypertension, has proven effective in treating these types of tumors.

Objective

To evaluate the efficacy and adverse effects of propranolol in Mexican pediatric patients diagnosed with infantile hemangioma, treated with an extemporaneously compounded solution of propranolol.

Methods

An open prospective observational study at the Children's Hospital of the California's in Tijuana, Mexico was performed on ambulatory pediatric patients between the ages of 3 and 12 months diagnosed with infantile hemangioma. Patients were treated with an oral solution of propranolol in doses ranging from 0.5 to 2.5 mg/kg/day. Children were monitored monthly by the physician in charge, at which time clinical and treatment data were collected.


Results

Over a period of 20 months, 31 patients were treated (36 % male and 64 % female). The majority of hemangiomas were superficial (55 %), located mainly on the face. Treatment had an average duration of 10.5 months. Ninety-six percent responded to the treatment, showing decreases in size and coloration of the hemangioma. Children who started therapy before 5 months of age had a significantly better response and shorter duration of treatment. The average therapeutic dose was 1.5 mg/kg/day. Five patients experienced mild adverse effects during the first month of therapy.

Conclusion

Treatment with propranolol in this group of Mexican pediatric patients proved to be safe and effective at an average dose of 1.5 mg/kg/day, reducing the size and coloration of hemangioma with a minimum incidence of adverse effects.

Therapeutic Effect of Propranolol in Mexican Patients with Infantile Hemangioma

Saul Castaneda^{1,3}  · Esbeydy Garcia² · Hermelinda De la Cruz^{1,3} · Oscar Ramirez³ · Samuel Melendez³ · Jose Sanchez-Palacio³

Published online: 21 December 2015

© The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Background Infantile hemangiomas are the most common childhood vascular tumors, occurring in 10 % of children aged less than 1 year. Propranolol, a β -adrenergic blocker mainly indicated for hypertension, has proven effective in treating these types of tumors.

Objective To evaluate the efficacy and adverse effects of propranolol in Mexican pediatric patients diagnosed with infantile hemangioma, treated with an extemporaneously compounded solution of propranolol.

Methods An open prospective observational study at the Children's Hospital of the Californias in Tijuana, Mexico was performed on ambulatory pediatric patients between the ages of 3 and 12 months diagnosed with infantile hemangioma. Patients were treated with an oral solution of propranolol in doses ranging from 0.5 to 2.5 mg/kg/day. Children were monitored monthly by the physician in charge, at which time clinical and treatment data were collected.

Results Over a period of 20 months, 31 patients were treated (36 % male and 64 % female). The majority of hemangiomas were superficial (55 %), located mainly on

the face. Treatment had an average duration of 10.5 months. Ninety-six percent responded to the treatment, showing decreases in size and coloration of the hemangioma. Children who started therapy before 5 months of age had a significantly better response and shorter duration of treatment. The average therapeutic dose was 1.5 mg/kg/day. Five patients experienced mild adverse effects during the first month of therapy.

Conclusion Treatment with propranolol in this group of Mexican pediatric patients proved to be safe and effective at an average dose of 1.5 mg/kg/day, reducing the size and coloration of hemangioma with a minimum incidence of adverse effects.

Key Points

Propranolol is the first line treatment for infantile hemangiomas, showing good results in the Mexican population.

Use of an extemporaneously compounded solution of propranolol in this study proved to be an effective and lowcost alternative to commercially available proprietary formulations.

Children with hemangioma who started therapy with propranolol before five months of age had a significantly better response and shorter duration of treatment.

Success of therapy was dependent on continuous medical supervision by and the pharmaceutical education of the parents, which facilitated outpatient treatment and greater therapeutic adherence.

✉ Saul Castaneda
saulcashe@gmail.com

¹ Department of Pharmacy, Children's Hospital of the Californias, Av. Alejandro von Humboldt 11431 y Garita de Otay, 22509 Tijuana, Baja California, Mexico

² Department of Pediatric Dermatology, Children's Hospital of the Californias, Tijuana, Baja California, Mexico

³ Faculty of Chemical Sciences and Engineering, Autonomous University of Baja California, Tijuana, Mexico

1 Introduction

Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign vascular tumors of childhood, with an incidence of 5–10 % during the first year of life. They are more frequent in Caucasians and premature infants, and three times more frequent in female patients than in males [1]. They can affect any area of the body's surface, although in most cases they tend to be located in the head and neck area [2].

Three stages have been identified in the development of IH: initial, proliferative, and involution. The etiology of IH is still unknown; some evidence suggests that vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) are involved, as their levels increase during the development of the vascular tumor [3, 4].

Even though most IH are benign, self-limiting, and require no treatment, some IH can cause complications such as ulceration and even permanent disfigurement. Treatment may be necessary for IH during the proliferative phase when located in key organs of the body as they may endanger organ function. Standard treatments for IH include the use of drugs such as corticosteroids, other immunosuppressants, or β -adrenergic blockers, as well as surgery and laser pulses [5].

Propranolol is a non-selective β -adrenergic blocker indicated for hypertension in pediatric patients. Its role in the treatment of IH was discovered and first reported by Léauté-Labrèze et al. [6], who demonstrated that oral administration of the drug during the growth phase of the hemangioma resulted in decreases in both its size and its coloration, without serious adverse effects. Several hypotheses regarding the pharmacodynamics of propranolol on IH have emerged: these include vasoconstriction, decreased expression of VEGFs, and induction of apoptosis, and other expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile hemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution [3, 4].

In Mexico, only a limited number of clinical studies have been published, most of which included only small numbers of patients [7, 8], and failed to report important data such as age of onset, duration, adverse effects, etc. These omissions have prevented the adequate assessment of the effectiveness of the drug in the Mexican pediatric population presenting with the disease. Added to this is the lack of a commercial propranolol formulation adapted for the pediatric population.

The aim of this study was to evaluate the efficacy and adverse effects of propranolol administered orally to a group of Mexican pediatric patients diagnosed with infantile hemangioma treated with an extemporaneously compounded solution of propranolol.

2 Methods

2.1 Settings

An open observational prospective study was performed during the period from March 2013 to November 2014 in the Children's Hospital of the Californias in Tijuana, Mexico. Pediatric patients who were seen by dermatologists at this hospital and other hospitals in the private and public sectors and who were sent to the pharmacy of this hospital for the drug formulation were included.

2.2 Patient Selection

In our study, we used exclusively outpatient treatment, with follow-up by a physician and a clinical pharmacist.

Outpatients with ages ranging from 3 to 24 months of age who had been clinically diagnosed with hemangioma in the initial or proliferative phase were eligible for treatment. Indications for treatment were functional impairment, ulceration, rapid growth, and esthetic complications. All patients included in the study had no previous history of treatment with any drug or any other therapy [9, 5].

2.3 Treatment Protocol

A clinical history was taken before starting treatment, including vital signs, and physical examinations to confirm that the patients did not have any contraindications for the administration of propranolol, such as cardiopulmonary disease, respiratory tract infection, asthma, sinus bradycardia, and heart block, among others [10, 9]. Cardiologic examinations such as ECG and blood pressure measurements were performed by the cardiologist referred by the physician before the start of therapy, at baseline, and during therapy at each of the patient's scheduled visits for prescription refills, every 30 days until the end of the treatment, in order to rule out contraindications for the use of propranolol. None of the patients were hospitalized for evaluation at the beginning of the study.

The initial dose of propranolol was 0.5 mg/kg/day administered every 8 h. In the course of treatment, the dose was increased according to the patient's weight and tolerance, without exceeding 2.5 mg/kg/day. At the beginning, parents were informed of the possible adverse effects of the treatment and asked to report them if any appeared, and they were instructed to administer the drug with meals.

Measurements of mixed and deep IH were done with medical grade tape initially and at each follow-up in order to determine the area and volume of IH to correlate with the effect and duration of treatment. Even though the method previously reported by Berck et al. [11] is not the

most accurate for the measurement of IH, we decided to use it because it is a non-invasive procedure, and it gives a good approximation of the size of the IH. Photographs of the IH were taken every 30 days to evaluate the change in coloration [5].

The clinical response to propranolol was classified as either satisfactory or absent. A satisfactory response was considered when there was a greater than 80 % reduction in the coloration and hemangioma size, with minimal visible lesions at the end of therapy, such as telangiectasias. It was classified as absent when the effect was slow, with little evidence of a decreasing IH.

Therefore, treatment was considered successful in this study when a satisfactory response was obtained, taking into account the measurements of hemangioma, serial photographs, and visible clinical effect, as subjectively assessed by two observers. After reaching a satisfactory therapeutic response, the dose was gradually decreased by half every 2 weeks until the therapy was completed.

The attending physicians referred the patients to the hospital pharmacy with a prescription for the preparation of extemporaneous formulations of propranolol of 1 mg/ml or 2 mg/ml; the syrup was prepared using propranolol hydrochloride tablets (Inderalici®) and United States Pharmacopeia (USP) grade sucrose in accordance with the standard procedures described in the Mexican Pharmacopeia and literature reviews for compounding preparations, with an expiration date of 15 days [12, 13]. The extemporaneous formulation was prepared for each patient according to the dose prescribed by the doctor, and before or at the expiration date, a family member went back to refill the prescription.

2.4 Clinical and Pharmacotherapeutic Monitoring

Evaluation of the treatment was based on a clinical examination that included body weight, heart rate, blood pressure, measurement of the IH, and analysis of photographs taken conducted by a team of physicians that included a dermatologist and a pediatric surgeon.

The pharmacist was responsible for preparing the medication and reminding the patient's family about its proper administration, and asking about possible adverse effects.

All demographic and clinical data (body weight, age of the patient, type of infantile hemangioma, and therapy data such as dose, duration of treatment, side effects, and therapeutic response) from the patients were recorded from the beginning to the end of treatment.

2.5 Statistical Analysis

Analysis was performed using the Sigma Plot 11.0 Software. All data are expressed as numbers, percentages, or

means \pm standard deviations. Student's *t* test was used for comparisons between two groups. For three groups a one-way analysis of variance was used. A statistical threshold of $p < 0.05$ was used as the criterion for statistical significance.

3 Results

A total of 31 pediatric patients were treated with a propranolol syrup in the period from March 2013 to November 2014; 20 patients were female (65 %) and 11 were male (35 %). Patients' ages ranged between 3 and 12 months. The female/male ratio was 2:1.

3.1 Types of Infantile Hemangioma (IH)

Fifty-five percent of cases treated corresponded to superficial hemangiomas predominantly located in the face. In total there were 38 infantile hemangiomas. Five patients had more than one IH located elsewhere in the body. The main clinical data are shown in Table 1.

Table 1 Clinical data of Mexican patients with infantile hemangiomas treated with propranolol

Characteristic	n (%)
Gender	
Male	11 (36)
Female	20 (64)
Type of hemangioma	
Surface	17
Deep	6
Mixed	8
Hemangioma localization ^a	
Head and neck	25 (66)
Head	3
Cheek	6
Nose	4
Neck	5
Chin and lips	4
Periocular	3
Trunk	7 (18)
Back	4
Chest	3
Extremities	6 (16)
Arms	5
Legs	1
Ulcerated hemangiomas	2

^a Total of infantile hemangiomas = 38 (some patients had more than one IH)

3.2 Age of Onset

Patients started treatment at an average age of 5.6 months, with a range of 3–11 months. In 17 cases (55 %), the IH was in the initial and/or in the proliferative phase.

Table 2 Data on treatment with propranolol in Mexican patients with infantile hemangiomas

Characteristic	Result
Median age at onset, months	5.6 (\pm 2.7 SD)
Dose of propranolol, mean	1.5 mg/kg/day ^a
Median duration of treatment by location, months	10.1 (\pm 3.5 SD)
Head and neck	9.4
Trunk	9.7
Extremities	11.8
Side effects, <i>n</i> = 5	
Insomnia	2
Diarrhea	2
Hypotension	1
Therapeutic response, <i>n</i> = 31	
Satisfactory	30
Absent	1

^a Dose range of 0.5–2.5 mg/kg/day

3.3 Response and Duration

The average continuous treatment had a duration of 10.5 months (range 7–14 months) in the study period (Table 2).

The response to treatment was observed in the first 15 days of titration in most cases, as a slight decrease in the coloration of the hemangioma. Satisfactory response to treatment was observed in 96 % of the patients, with minimal noticeable residual lesions. The average dose was 1.5 mg/kg/day, with a range of 0.5–2.5 mg/kg/day. The response was assessed by performing measurements of the IH and serial photography (Figs. 1, 2). The duration of treatment was variable, with treatment courses being shorter for patients with IH located in the head and neck. Therapy was completed when the patient had a satisfactory response. In six cases, after completing the propranolol therapy, topical treatments were continued with an extemporaneously compounded preparation of 0.5 % timolol gel and corticosteroid such as adapalene, to help remove residual lesions and telangiectasias.

One patient included in this study who had an IH located on the lower lip and face did not respond adequately to treatment in the first 6 months, or to an increase in the dosage.

A female patient with an IH located on her head presented regrowth after discontinuation of the treatment at

Fig. 1 Four-month-old boy with a segmental infantile hemangioma in the face treated with propranolol at months 0 (a), 5 (b), and 8 (c)



Fig. 2 Six-month-old boy with a mixed hemangioma in the superior trunk treated with propranolol at months 0 (a), 3 (b), and 6 (c)

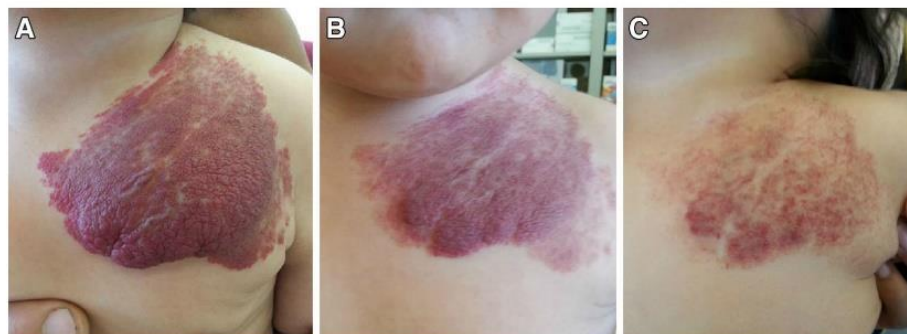
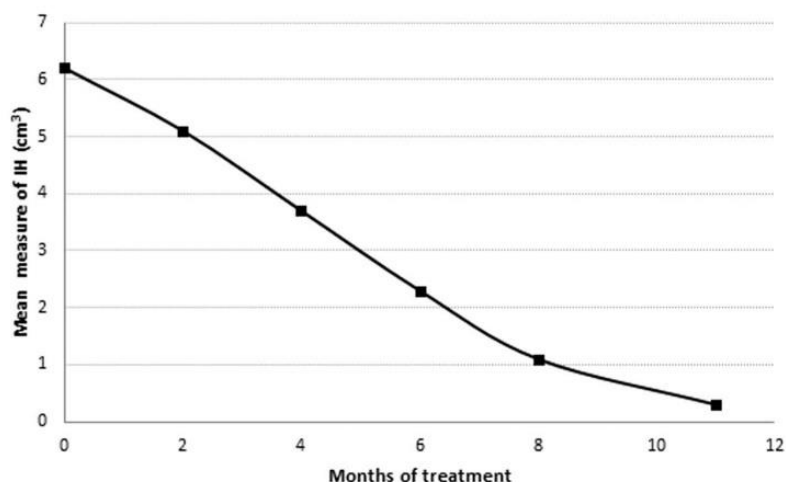


Fig. 3 Effect of propranolol in decreasing the size of deep and mixed hemangiomas from the beginning until the end of therapy



7 months, later resuming therapy with a dosage of 2 mg/kg/day for 3 months until responding with total resolution of the hemangioma.

3.4 Effect in Relation to Location Type and Onset of Treatment

In patients with IH located in the head and neck area, a satisfactory response was reached on average in 9.4 months, whereas for patients with IH located on the trunk and/or extremities a satisfactory response was reached in an average of 10.7 months. Children who started treatment at less than 5 months of age had better responses and a shorter duration of treatment than those who started after 5 months of age. The mean durations of treatment were 8.2 (± 1.5 SD) and 11.05 (± 1.2 SD) months, respectively (paired Student's test, $p = 0.004$). For the type of IH, the one-way ANOVA indicated that superficial lesions had greater duration than deep and mixed IH with a mean of 11.05 (± 2.1 SD) and 8.6 (± 1.1 SD) months, respectively ($p = 0.025$).

3.5 Measurements of the IH

For deep and mixed IH, measurements were obtained at the beginning of and during treatment. On average, every IH measured about 6.5 cm³ at the beginning. A mean reduction of 16 % was observed in the first 2 months of treatment, 50 % or greater in the fifth month, and almost 100 % after 10 months in this type of IH (Fig. 3). Measurements taken in the course of our study showed that deep and mixed IH were reduced an average of 10 % of their total size every month during a 10-month treatment.

3.6 Adverse Effects

During the study only five patients (16 %) presented mild adverse effects, which were self-limiting. Two patients presented with sleep disorders and two developed diarrhea. In these cases propranolol was suspended for a week, the dosage was reduced by half for each of them, and then gradually increased as tolerated by patient, until the therapy was completed. One patient presented with mild hypotension (75/55 mmHg) [9]. The effects occurred during the first 6 weeks of treatment, especially when the dosage was increased. No patient discontinued therapy due to adverse effects.

4 Discussion

Propranolol is a nonselective β -adrenergic blocking agent. It has been used for over 50 years in pediatric and adult patients for the treatment of hypertension, heart failure, tachycardia, and acute myocardial infarction. The doses used in pediatric patients range from 0.5 to 6 mg/kg/day [14]. After the discovery of the effect of propranolol on IH, numerous studies around the world have been published, describing satisfactory responses in pediatric populations [5, 15–20], with a higher cure rate and fewer adverse effects than corticosteroids, formerly the first choice of treatment for this condition [21].

So far, in Mexico only two studies have been published since this discovery. Gonzalez et al. [7] observed the effect of propranolol in five patients with periorbital IH who obtained good results. Orozco-Covarrubias et al. [8] reported only the demographic and clinical characteristics of 26 patients with IH treated with propranolol, but did not

report any clinical results of treatment. The clinical and demographic characteristics of our patients are consistent with those described previously in the literature, with a predominance of females and location in the head and neck [1, 2, 8]. The range of ages at which children in this study began treatment was 3–11 months, at a time when the IH was in its initial and/or growing phase.

Several initial doses of propranolol have been reported for the treatment of IH, for example the American Consensus Conference has suggested an initial dosage of 1 mg/kg/day followed by a gradual dosage escalation to 2 mg/kg/day [9]. Other studies have reported the use of 2–3 mg/kg/day [17, 20] and 0.75–1 mg/kg/day [18]. Larger scale studies confirming the safety and efficacy of propranolol may broaden the indications of treatment of proliferating IH [22]. Since there is no established dosage in the population, we considered a range of 0.5–2.5 mg/kg/day to be appropriate for and tolerated by our population. The extemporaneous formulation prepared with USP-grade sucrose and flavor facilitated the acceptance of the medication without potentially harmful preservatives [12, 13].

In 96 % of the cases, the response to propranolol was satisfactory. Statistical results show that children who started treatment before 6 months of age had a significantly better response than those who started later. Similar results have been reported by Andersen et al. [23]. IH proliferates rapidly in the first 3–6 months after birth, which may explain why the effect of treatment is most evident at this time. The early initiation of therapy appeared to help prevent longer treatment protocols.

The duration of therapy was adjusted for each type of hemangioma and treatment indication. The average age at which therapy was initiated and completed was 5.6 and 16.1 months, respectively. With regard to the location, patients with head and neck hemangioma needed on average a shorter time of therapy of about 9.4 months. Most published studies have been done in European populations [5, 16, 20, 21, 24]. In these studies the average duration of therapy was 7.2 months, which is lower than that reported in our study, i.e. 10.5 months. Based on these studies the physicians decided to lengthen the treatment to over 8 months to prevent possible regrowth.

Notably, in most cases the use of propranolol led to an almost complete reduction in the size and coloration of the IH, yet there were cases where the sequelae were very noticeable at the end of therapy; in these cases the use of topical 0.5 % timolol gel and corticosteroids were effective for the total clearance of the IH.

The pharmacist interviewed parents at every refill visit and were able to identify potential adverse effects of treatment with propranolol, such as sleep disturbances, diarrhea, and hypotension. Adverse effects were reported in five patients, but they were of little relevance, and not a

reason for discontinuation of therapy or use of an alternate treatment. Because none of the children presented with a “clinical suggestion” of hypoglycemia, no determinations were made of blood glucose in the patients during the study. Adverse effects such as bradycardia and bronchospasm were not seen in this study as reported in others [25].

Propranolol is becoming the treatment of choice in patients with IH; but like many drugs used in pediatric patients, there are no suitable formulations available in some countries such as in México, which is why an extemporaneous formulation was used for our study. Since there are no reported clinical titration studies that correlate the dosage with the desired pharmacological effect on the type of hemangioma, the duration of treatment, reduction of the dose, and other parameters that provide an adequate treatment regimen for this group of patients, we suggest the development of such studies.

5 Conclusions

Treatment with propranolol administered orally at an average dose of 1.5 mg/kg/day proved to be effective in reducing the size and coloration of infantile hemangioma from the initial to the proliferative phase in Mexican pediatric patients. The administration of propranolol was safe with a minimal occurrence of adverse effects which did not interrupt the continuation of therapy.

Children starting treatment before 5 months of age show better responses and shorter duration of treatment than older children. Superficial HI had a longer duration of treatment in relation to deep and mixed ones.

Although our study only included 31 patients, we found that the duration of treatment, dose range, and presence of adverse effects can be applied in Mexican pediatric patients with this condition.

In our experience the success of therapy depended on continuous medical supervision of the patients and pharmaceutical education of the parents, which facilitated outpatient treatment and greater therapeutic adherence. The extemporaneous formulation used in this study proved to be an efficient and low-cost alternative to European formulations commercially available.

Acknowledgments The authors would like to express their thanks to the pharmacy department at Hospital Infantil de las Californias, to Dr. Victor Leon Yuri for his help in the realization of this study, and Philip O. Anderson for review of the manuscript.

Compliance with Ethical Standards

Ethical approval This study was approved by the Bioethics Committee of the Faculty of Medicine at the Autonomous University of

Baja California in Tijuana, Mexico, with approval number 1430/2104-2. The protocol treatment was approved by the board of physicians from the Children's Hospital of the Californias.

Patient consent Written informed consent was obtained from the patients' parents for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent may be requested for review from the corresponding author.

Conflict of interest Saul Castaneda, Esbeydy Garcia, Samuel Melendez, Hermelinda de la Cruz, Oscar Ramirez, and Jose Sanchez-Palacio have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this study.

Funding No sources of funding were used to assist in the preparation of this study.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882–7.
- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr*. 2007;150:291–294.
- Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile hemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010;163:269–274.
- Itinteang T, Brasch HD, Tan ST, Day DJ. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(6):759–65.
- De Lucas Laguna R. Tratamiento de los hemangiomas infantiles con propranolol. *Evid Pediatr*. 2011;7:79.
- Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubi-che T, Boralevi F, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358:2649–2651.
- González Díaz MP, Ramos Gómez LI, Yañez Sánchez JM, Marín Sánchez HM, Páez Garza JH. Uso sistémico del propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles. *Rev Mex Oftalmol* 2011;85(4):205–214.
- Orozco-Covarrubias L, García-Valencia C, Sáez-de Ocariz M, Ruiz-Maldonado R. Características clínicas y demográficas en una cohorte de niños mestizos mexicanos con hemangioma infantil. *Dermatol Rev Mex*. 2014;58:215–224.
- Beth A, Peter C. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131:128–140.
- Sánchez-Carpintero I, et al. Propranolol en hemangiomas infantiles: eficacia clínica, riesgos y recomendaciones. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:766–779.
- Berk DR, Berk EJ, Bruckner AL. A novel method for calculating the volume of hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(4):478–82.
- Henry DW, Repta AJ, Smith FM, et al. Stability of propranolol hydrochloride suspension compounded from tablets. *Am J Hosp Pharm*. 1986;43(6):1492–5.
- Ensom M, Kendrick J, Rudolph S, et al. Stability of propranolol in extemporaneously compounded suspensions. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(2):118–124.
- Uriarte B, Víctor, Trejo F, Sergio. *Farmacología clínica*. 1ª ed. México. Editorial Trillas; 2003, p. 309.
- Chen T, Eichenfield L, Fallon S. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics*. 2013;131:99–1106.
- Schupp CJ, Kleber J-B, Gunther P, et al. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:640–4.
- Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011;128(2):259–266.
- Ma X, Zhao T, Xiao Y, et al. Preliminary experience on treatment of infantile hemangioma with low-dose propranolol in China. *Eur J Pediatr*. 2013;172(5):653–659.
- Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr*. 2011;170:493–501.
- Martinez Roca C, et al. Oral propranolol in the treatment of infantile hemangioma: a case series of 50 infants. *Eur J Pediatr Dermatol*. 2014;24:86–90.
- Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol*. 2011;147:1371–1376.
- Tan S, Itinteang T, Leadbitter P. Low-dose propranolol for infantile haemangioma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64:292–9.
- Andersen I, Rechnitzer C, Charabi B. Effectiveness of propranolol for treatment of infantile haemangioma. *Dan Med J*. 2014;61(2):A4776.
- El Ezzi O, Hohlfeld J, de Buys Roessingh A. Propranolol in infantile haemangioma: simplifying pretreatment monitoring. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13943.
- Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(5):610–4.

Artículo 2: The Role of the Pharmacist in the Treatment of Patients with Infantile Hemangioma Using Propranolol

Introduction

Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign vascular tumors of childhood, with an incidence of 5–10% during the first year of age. Propranolol is considered the first-line treatment for this condition. Potentially there is a high probability of negative results to therapy, because in many countries there are no treatment protocols or propranolol formulations appropriate for the pediatric population. The objective of the present study was to evaluate the impact of pharmacist interventions such as detecting, analyzing, and solving problems presented during treatment with propranolol in patients with IH.

Methods

An open observational prospective study was performed over 25 months in a group of pediatric patients diagnosed with infantile hemangioma treated with propranolol. Pharmacist participation consisted of development of an extemporaneous formulation and counseling the child's parents. At each visit to the pharmacy service, family members were interviewed, detecting and classifying problems related to treatment.


Results

Sixty-three children with IH were treated during the period under review. Patient ages ranged from 3 to 11 months old; 64% were female and 36% were male. Forty-nine problems in 30 patients were detected, principally inadequate dose (18.4%), non-adherence to treatment (16.3%), side effects (14.3%), and wrong administration (14.3%). Of the problems detected, 81.6% were resolved. Interventions by the pharmacist in 27 patients were intensive counseling on adherence to therapy (20%), detection of adverse effects (11.4%), and adjustment of the dose (22.9%). In 95.2% of patients a good response to treatment was obtained compared with 77.2% reported in European studies without pharmacist intervention.

Conclusion

It seems that pharmacist participation increases adherence to treatment and reduces the likelihood of adverse effects, allowing for safe and effective therapy in patients with IH.

The Role of the Pharmacist in the Treatment of Patients with Infantile Hemangioma Using Propranolol

Saul Castaneda  · Samuel Melendez-Lopez · Esbeydy Garcia ·
Hermelinda De la Cruz · Jose Sanchez-Palacio

Received: June 22, 2016 / Published online: July 26, 2016
© The Author(s) 2016. This article is published with open access at Springerlink.com

ABSTRACT

Introduction: Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign vascular tumors of childhood, with an incidence of 5–10% during the first year of age. Propranolol is considered the first-line treatment for this condition. Potentially there is a high probability of negative results to therapy, because in many countries there are no treatment protocols or propranolol formulations appropriate for the pediatric population. The objective of the present study was to evaluate the impact of pharmacist interventions such as detecting, analyzing, and solving problems presented

Enhanced content To view enhanced content for this article go to <http://www.medengine.com/Redeem/D3E4F06050C2BEC3>.

S. Castaneda (✉)
Department of Pharmacy, Children's Hospital of the Californias, Tijuana, Baja California, Mexico
e-mail: saulcashe@gmail.com

S. Melendez-Lopez · H. De la Cruz ·
J. Sanchez-Palacio
Faculty of Chemical Sciences and Engineering,
Autonomous University of Baja California, Tijuana,
Mexico

E. Garcia
Department of Pediatric Dermatology, Children's
Hospital of the Californias, Tijuana, Mexico

during treatment with propranolol in patients with IH.

Methods: An open observational prospective study was performed over 25 months in a group of pediatric patients diagnosed with infantile hemangioma treated with propranolol. Pharmacist participation consisted of development of an extemporaneous formulation and counseling the child's parents. At each visit to the pharmacy service, family members were interviewed, detecting and classifying problems related to treatment.

Results: Sixty-three children with IH were treated during the period under review. Patient ages ranged from 3 to 11 months old; 64% were female and 36% were male. Forty-nine problems in 30 patients were detected, principally inadequate dose (18.4%), non-adherence to treatment (16.3%), side effects (14.3%), and wrong administration (14.3%). Of the problems detected, 81.6% were resolved. Interventions by the pharmacist in 27 patients were intensive counseling on adherence to therapy (20%), detection of adverse effects (11.4%), and adjustment of the dose (22.9%). In 95.2% of patients a good

response to treatment was obtained compared with 77.2% reported in European studies without pharmacist intervention.

Conclusion: It seems that pharmacist participation increases adherence to treatment and reduces the likelihood of adverse effects, allowing for safe and effective therapy in patients with IH.

Keywords: Dermatology; Drug safety; Infantile hemangioma; Pediatric; Pharmaceutical intervention; Pharmacist; Propranolol

INTRODUCTION

Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign vascular tumors of childhood, with a prevalence of 5–10% during the first year of age. The condition is more frequent in Caucasians and premature infants, and three times more frequent in females than in males [1]. IH can affect any area of the body's surface, although in most cases they tend to be located in the head and neck area. Treatments include the use of drugs such as corticosteroids, β -blockers, immunosuppressants, and surgery or laser pulse [2].

In 2014 the US Food and Drug Administration (FDA) approved the use of propranolol to treat this condition, introducing a new therapeutic strategy for these patients. Propranolol is a nonselective adrenergic β -blocker used for more than 50 years in the treatment of hypertension and heart failure in children. The effect in reducing IH was discovered by Léauté-Labrèze in 2008 [3]. The proposed mechanism of action is a decrease in growth factors that produce angiogenesis and possible acceleration of apoptosis of undifferentiated vascular cells [4].

Various clinical studies published around the world demonstrate the efficacy and safety of propranolol in patients with IH [5, 6], yet in Mexico and other countries there are no studies that indicate the best treatment, such as proper dosage, age of treatment initiation, duration, and side effects. So in some cases treatment is ineffective or unsafe [6, 7]. Another limitation is the lack of a commercial formulation of propranolol for pediatric patients in Latin American countries, making the outpatient therapy and adherence to treatment difficult as well as expensive if a foreign product is used. Because of limitations in the treatment of patients with IH, outpatient therapy is difficult, causing medication errors or even death in some cases [8].

Currently there are no reports on the role of the pharmacist in the therapy of patients with IH, which makes pharmacists a group of special interest; family education is essential, as active and observant parents and family members are of utmost importance to ensure success and prevent complications in therapy [8]. The aim of this study was to evaluate the effect of pharmacist's interventions on detecting, analyzing, and solving problems related to the use of propranolol in pediatric patients diagnosed with IH to optimize therapy.

METHODS

Study Design

An open observational prospective study was performed. Pediatric patients diagnosed with IH who came to the outpatient pharmacy at the Children's Hospital of the Californias during the period from December 2013 to April 2016 participated in the study. Propranolol syrup was

dispensed every 15 days during the treatment period.

Population Studied

The population consisted of patients with ages ranging from 2 to 18 months of age, with the diagnosis of IH treated exclusively with propranolol. In almost all cases, children were the first or second child in the family, with parents aged 20–30 years old, and low-middle level socioeconomic and educational level. The criteria for initiating therapy were based on medical indications, such as functional impairment, ulceration, and aesthetic complications. Before starting treatment the physician performed a medical history, taking vital signs, and physical examinations to confirm that the patients did not have any contraindications to propranolol.

Follow-up by Dáder Method

In this study we used the Dáder method of pharmacotherapeutic follow-up, in which interviews were carried out between the family of the patient and the clinical pharmacist [9]. A monthly schedule of appointments with the physician and an interview with the pharmacist was designed. During the first 3 months, interviews were conducted using questionnaires with open-ended questions about the problems and concerns about the health of the patient and on the use of propranolol. Follow-up appointments were scheduled with the purpose of solving possible problems related to the use of propranolol.

Preparation of Medication

The pharmacist was responsible for the preparation of the syrup of propranolol at

concentrations of 1 and 2 mg/mL. The syrup was prepared using propranolol HCl tablets (Inderalici[®]) and United States Pharmacopeia (USP) grade sucrose in accordance with the standard procedures of the operation described in the Mexican Pharmacopoeia and the relevant literature [10]. Flavors were added to facilitate administration of the medication. The preparation of the propranolol formulation was individualized according to the dosage prescribed by the physician, with an expiration date of 15 days. The family returned to the pharmacy every 15 days to obtain a new supply of the syrup until the end of treatment.

Pharmacist Intervention

The clinical pharmacist was responsible for developing and designing an intervention plan, which was based primarily on educating the parents and relatives of patients in order to increase adherence to treatment. One-to-one interviews were performed with relatives regarding the current condition of the child, available treatments and therapy with propranolol, as well as the correct way to administer and store the syrup. In a second appointment, a printed information sheet was given and parents' questions related to the treatment were answered. Printouts for each patient were used to describe the most relevant information on the medication provided (adverse reactions, the correct administration, drug interactions, storage, etc.).

Duration of Follow-up

The duration of treatment in Mexican patients with HI had not been established, so the monitoring of each child was dependent on the duration of the therapy up to a maximum of nine appointments. Six months after the

completion of treatment, patients' family members were contacted via telephone to detect any regrowth or possible adverse reaction.

Clinical Efficacy of Propranolol in Treating IH

Evaluation of treatment, based on clinical examination and photographs, was conducted by the team of dermatologists, surgeons, pediatricians, and the pharmacist. The efficacy of propranolol was evaluated according to a clinical visual scale and measurements of IH. Therapy was considered to provide an excellent or good response with a greater than 60% reduction in size [11].

Statistical Analysis

Analysis was performed using the Sigma plot 13.0 software for Windows. All data are expressed as numbers and percentages, or means and standard deviation.

Compliance with Ethics Guidelines

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964, as revised in 2013. Informed consent was obtained from all patients for being included in the study.

The study was approved by the ethics committee of the Children's Hospital of the Californias, and the parents of the patients signed an informed consent after agreeing to participate.

RESULTS

A total of 63 patients with IH, with ages ranging from 3 to 11 months of age (64% female, 36% male) were evaluated during the follow-up period by the pharmacist, with an average of 8.7 ± 1.4 appointments. Table 1 summarizes the demographic data of patients with IH.

Problems Related to the Use of Propranolol

Forty-nine problems related to the use of propranolol were detected in 30 patients, corresponding to 47.6% of all of patients. Of the problems detected, 40 (81.6%) were resolved. The principal problems identified were unsuitable dose (18.4%) and non-adherence to treatment (16.3%). One case of discontinuation of therapy occurred during the study (2%). The problems related to the use of propranolol are shown in Table 2.

Pharmacist Interventions

The role of the pharmacist in therapy consisted of continuous monitoring and interventions in cases where there were problems with drug treatment. These interventions consisted in promoting adherence to treatment (20%), modifying dosing intervals (14.3%), and dosage adjustment (22.9%). In 92% of interventions, the pharmacist's recommendation was accepted and approved by the attending physician. Table 1 notes the interventions made.

During the 25-month study, 504 pharmaceutical appointments were made and 1421 extemporaneous formulations of

Table 1 Problems detected and pharmacist's interventions during treatment using propranolol in patients with infantile hemangioma

	<i>n</i>	Percentage
Problems related to the use of propranolol		
Inadequate dose prescribed	9	18.4
Non adherence	8	16.3
Incorrect dose administered	7	14.3
Adverse effects	7	14.3
Dose omission	6	12.2
Wrong frequency of administration	5	10.2
Wrong medication labeling in preparation	2	4.1
Drug interactions	2	4.1
Clinic inefficacy	2	4.1
Discontinuation of therapy	1	2.0
Pharmacist's interventions		
Treatment adherence	7	20.0
Adjustment the dose	8	22.9
Change the frequency of the dose	5	14.3
Modified therapeutic regimen	5	14.3
Detection of adverse effects	4	11.4
Reduce voluntary noncompliance	6	17.1

propranolol were prepared for the 63 patients. Education was given to relatives of all patients.

Clinical Efficacy and Duration of Treatment

The efficacy of propranolol was evaluated according to the established scale. Overall, 95.2% of patients obtained a satisfactory response to treatment. In general, therapy ended when the patient had a good or excellent response. The duration of treatment was 9.1 ± 3.1 months, depending on the

location, type of IH, and therapeutic response of the patient.

Comparison Studies

There was no control group during the study because of the limited number of patients. The results were compared with those of a multicenter study conducted worldwide by Léauté-Labrèze et al. [6], Chang et al. [12], and a systematic review by Marqueling et al. [7] where there was no active participation of a pharmacist reported during therapy of patients. The comparative results are shown in Table 2.

DISCUSSION

Until 2008, therapy for patients with IH was limited to corticosteroids as first-line treatment and procedures like surgery and laser treatment [2]. After the discovery by Léauté-Labrèze, numerous studies have been conducted to evaluate the efficacy and safety of propranolol, becoming the treatment of choice in patients with IH [5, 11, 13, 14]. One disadvantage of this treatment is the lack of propranolol formulations adapted and available to the pediatric population. In Mexico and Latin American countries it is difficult and expensive to obtain the Hemangeol[®] solution marketed in Europe and the USA, so propranolol remains a limited treatment option in some countries. Currently, when propranolol is prescribed, commercial formulations for adults such as tablets or capsules are used, and the preparation and administration are done by parents at home. This increases the risk of inadequate dosage and might be a cause of non-adherence to prescribed treatment and treatment failure.

Table 2 Comparison of studies without pharmacist's participation reported vs pharmacist intervention in patients with infantile hemangioma treated with propranolol

Outcome	Pharmacist's participation <i>n</i> = 63	Without participation of the pharmacist reported [6] <i>n</i> = 456 ^a	Without participation reported systematic review [7] <i>n</i> = 31 ^b
Adherence to treatment	90.5%	79%	86%
Adverse reactions reported	12.3%	33%	31.2%
Successful response to treatment	95%	77.2%	82%
Regrowth of hemangioma	4.7%	14%	17%
Discontinuation of therapy	2%	10.5%	4%
Duration of treatment (months)	9.1	6.2	6.4
Dosage administered	0.5–2.5 mg/kg/day	1–3 mg/kg/day	1–4 mg/kg/day
Oral formulation	Extemporaneously compounded syrup	Hemangeol [®] oral solution	Oral solution, capsules, tablets

^a International study evaluating Hemangeol[®] in patients with infantile hemangioma [6]

^b Systematic review of propranolol use in hemangioma; analysis of 41 studies with average of 31 patients per study [7]

There are no published studies about the direct contribution of the pharmacist in the treatment of patients with IH. In the previous studies, intervention is limited to dispensing. This research emphasized the participation and intervention of the pharmacist, whose work included education of parents of the patients and the prevention of new and potential problems during treatment [15].

The extemporaneous preparation of propranolol syrup is one of the important functions of the pharmacist. With this formulation, treatment can be individualized, adapting the drug to the patient characteristics, which improves adherence. Additionally, this preparation results in a lower cost of US \$8 per month, compared with US \$245 for the patented formulation. This is a great benefit because most parents have limited economic resources. Another strategy to improve the therapy used in this study was the education of the parents and family members of patients, guiding them about the condition of the child

and the use of propranolol. The effectiveness of these strategies was reflected by the good results obtained.

Pharmacotherapy follow-up in pediatric patients is an effective method for identifying and preventing problems with medication [16–18]. Of the 49 problems identified, nine were inadequate dosage at the start of the study and attributed to the lack of information of dosing parameters in the Mexican population. Problems detected and reported by the pharmacist to the attending physician were accepted 92% of the time. Of the 49 problems detected, 40 (81.2%) were resolved. This implies that the participation of the pharmacist was effective. One of the problems detected was nonadherence due to the lack of commitment of parents to administer medication or poor acceptance by the child. In these patients, interventions facilitated continuous treatment without interruption, such as adding a flavoring to the syrup or providing a detailed dosing schedule. The use of the Dáder method for

pharmacotherapeutic follow-up and the simple medication adherence questionnaire (SMAQ) facilitated pharmacist intervention and served to improve assessment [14, 19, 20].

The efficacy of propranolol in patients in this study was shown by the decreased size and color of the IH in 95.2% of treated cases. This high efficacy rate is attributed to the continuous pharmacotherapy with propranolol without interruption (up to 13 months) as well as pharmacist monitoring and intervention. One of the main concerns after the end of therapy is the regrowth of the hemangioma. In this study only two cases of regrowth (4%) occurred, compared to studies in European countries, where the treatment duration was on average 7 months and the percentage of regrowth was up to 17% of cases [7, 12].

In previous studies [9] most of the adverse reactions occurring in pediatric patients were due to poor adherence, inadequate administration, dosage and unsuitable formulations, among others, so the pharmacist participation is important for avoiding these problems. The reported side effects of β -blockers include hypotension, bradycardia, hypoglycemia, pulmonary symptoms, sleep disturbances, somnolence, cold extremities, and gastrointestinal (GI) complaints [7]. These adverse reactions are reversible, dose-dependent, and usually not serious. In a systematic review of 41 studies of 1189 children, 371 cases (31.2%) had adverse reactions [7]. In our patients only 12.3% of patients had an adverse reaction, none of which were severe or reason for therapy discontinuation. For these patients an individualized plan was designed by the pharmacist to optimize their treatment. Pharmacist intervention was based on the prevention and early detection of adverse effects during therapy.

The principal limitation of this study was the lack of a control group without pharmacist intervention; however, results were compared with previous studies published in European and worldwide populations [6, 7, 12] without reported clinical participation by a pharmacist. In our study, significant improvement in the therapeutic effect, better adherence, less regrowth of hemangioma, and less discontinuation of therapy were shown. The treating physicians in this study attributed the success of the patient treatments to the inclusion of a pharmacist on the health team.

Recently the death of a pediatric patient with IH treated with propranolol was reported in Canada [8]. For this reason it is important that physician consider following strict patient screening guidelines and to carefully assess the probabilities of harm and benefit before prescribing propranolol, and the pharmacist provide to the parents information and education about the correct use of propranolol during therapy, in order to obtain a better treatment for the patient [8, 11, 13].

CONCLUSIONS

Pharmacist monitoring and intervention as well as individualized preparation of propranolol syrup resulted in prevention of and solution to problems related to the use of propranolol. It also contributed to greater adherence to treatment which was reflected in the highly successful response to therapy. The success of treatment depended on continuous patient medical supervision and education of parents by the pharmacist, which facilitated outpatient treatment. We suggest that the role of the pharmacist is very important to increase the efficacy and safety of the used of propranolol in patients with IH.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to express their thanks to Hospital Infantil de las Californias, QFB; Hermila Gonzalez and Dr. Victor Leon Villanueva for help in the realization of this study; and Philip O. Anderson for review of the manuscript. No funding or sponsorship was received for this study or publication of this article. All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this manuscript, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given final approval for the version to be published.

Disclosures. Saul Castaneda, Esbeydy Garcia, Hermelinda De la Cruz, Samuel Melendez-Lopez, and Jose Sanchez-Palacio have nothing to disclose.

Compliance with Ethics Guidelines. All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964, as revised in 2013. Informed consent was obtained from all patients for being included in the study. The study was approved by the ethics committee of the Children's Hospital of the Californias, and the parents of the patients signed an informed consent after agreeing to participate.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link

to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

REFERENCES

1. Chen T, Eichenfield L, Fallon S. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics*. 2013;131:99–106.
2. Sánchez-Carpintero I, et al. Propranolol en hemangiomas infantiles: eficacia clínica, riesgos y recomendaciones. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:766–79.
3. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubi-che T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358:2649–51.
4. Beth A, Peter C. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131:128–40.
5. Ma X, Zhao T, Xiao Y, et al. Preliminary experience on treatment of infantile hemangioma with low-dose propranolol in China. *Eur J Pediatr*. 2013;172(5):653–9.
6. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautie J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372:735–40.
7. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, et al. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:182–91.
8. Infantile hemangioma treated with propranolol: learning opportunities from an infant death. *ISMP Can Safe Bull*. 1(1). February 18, 2016 [http://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/2016/ISMPCSB2016-01_propranolol.pdf. Accessed Apr 4, 2016].
9. Raspanti D, Fontana D, Soláuthurry N. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes pediátricos hospitalizados: adaptación de la metodología Dáder. *Farm Hosp*. 2003;27(2):78–83.
10. Ensom M, Kendrick J, Rudolph S, et al. Stability of propranolol in extemporaneously compounded suspensions. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(2):118–24.
11. Castaneda S, Garcia E, Sanchez-Palacio JL, et al. Therapeutic effect of propranolol in Mexican patients with infantile hemangioma. *Drugs Real World Outcomes*. 2016;3:25–31.

12. Chang L, et al. Is propranolol safe and effective for outpatient use for infantile hemangioma? A prospective study of 679 cases from one center in China. *Ann Plastic Surg.* 2016;76(5):559–63.
13. Martinez Roca C, et al. Oral propranolol in the treatment of infantile hemangioma: a case series of 50 infants. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2014;24:86–90.
14. Sorensen L, Stokes JA, Purdie DM, Woodward M, Elliot R, Roberts MS. Medication reviews in the community: results of a randomized, controlled effectiveness trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(3):376.
15. Isetts BJ, Schondelmeyer SW, Artz MB, et al. Clinical and economic outcomes of medication therapy management services: the Minnesota experience. *J Am Pharm Assoc.* 2008;48:203–14.
16. Sabater D, Fernandez-Llimos F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguimiento Farmacoterapéutico.* 2005;3(2):90–7.
17. McDonough RP, Doucette WR. Drug therapy management: an empirical report of drug therapy problems, pharmacist's interventions, and results of pharmacists' actions. *J Am Pharm Assoc (Washington DC).* 2003;43:511–8.
18. Charrois T, Durec T, Tsuyuki RT. Systematic reviews of pharmacy practice research: methodologic issues in searching, evaluating, interpreting, and disseminating results. *Ann Pharmacother.* 2009;43:118–22.
19. Sanchez A, Gallardo S, Pons N, et al. Intervención farmacéutica al alta hospitalaria para reforzar la comprensión y cumplimiento del tratamiento farmacológico. *Farm Hosp.* 2012;36(3):118–23.
20. Chemello C, Aguilera M, Calleja-Hernández MA, et al. Efecto del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con hiperparatiroidismo secundario tratados con cinacalcet. *Farm Hosp.* 2012;36(5):321–7.

Artículo 3: Uso de propranolol en el tratamiento clínico de hemangiomas infantiles. Revisión sistemática

Los hemangiomas infantiles son los tumores vasculares más frecuentes de la infancia, y se presentan en un 5 al 10% de los niños menores de un año. Pueden estar localizados en cualquier parte de la superficie corporal. Propranolol un β -bloqueador utilizado para tratamiento de la hipertensión y otros padecimientos cardiovasculares, recientemente se ha reportado su uso en la reducción de los tumores vasculares de la infancia, mostrando efectos superiores a los obtenidos con otros fármacos.

El propósito de esta revisión sistemática fue analizar estudios del efecto de propranolol en pacientes con este padecimiento, publicados a nivel mundial de 2010 a 2016.

En esta revisión se analizaron 15 estudios sobre el efecto farmacológico de propranolol en pacientes con hemangioma infantil; en los que se comparan dosis, inicio de la terapia, efecto terapéutico y efectos secundarios al tratamiento. En el 92% de los estudios el efecto del propranolol ha sido satisfactorio con la mínima incidencia de efectos secundarios.

Palabras clave: **Propranolol, hemangioma infantil, efecto propranolol.**

Uso de propranolol en el tratamiento clínico de hemangiomas infantiles. Revisión sistemática

Rev. OFIL 2016, 26;4:322-329

Fecha de recepción: 08/01/2016 - Fecha de aceptación: 25/10/2016

CASTAÑEDA HERNÁNDEZ S^{1,3}, DE LA CRUZ DURÁN H^{1,3}, GARCÍA LÓPEZ IE², PÉREZ MORALES ME¹, SÁNCHEZ PALACIO JL¹
 1 Facultad Ciencias Químicas e Ingeniería. Universidad Autónoma de Baja California. Tijuana B.C. (México)
 2 Departamento de Dermatología Hospital Infantil de las Californias. Tijuana B.C. (México)
 3 Departamento de Farmacia. Hospital Infantil de las Californias. Tijuana B.C. (México)

RESUMEN

Los hemangiomas infantiles son los tumores vasculares más frecuentes de la infancia, y se presentan en un 5 al 10% de los niños menores de un año. Pueden estar localizados en cualquier parte de la superficie corporal. Propranolol un β -bloqueador utilizado para tratamiento de la hipertensión y otros padecimientos cardiovasculares, recientemente se ha reportado su uso en la reducción de los tumores vasculares de la infancia, mostrando efectos superiores a los obtenidos con otros fármacos.

Palabras clave: **Propranolol, hemangioma infantil, efecto propranolol.**

El propósito de esta revisión sistemática fue analizar estudios del efecto de propranolol en pacientes con este padecimiento, publicados a nivel mundial de 2010 a 2016. En esta revisión se analizaron 15 estudios sobre el efecto farmacológico de propranolol en pacientes con hemangioma infantil; en los que se comparan dosis, inicio de la terapia, efecto terapéutico y efectos secundarios al tratamiento. En el 92% de los estudios el efecto del propranolol ha sido satisfactorio con la mínima incidencia de efectos secundarios.

Propranolol in clinical treatment of infantile hemangioma. Systematic review

SUMMARY

Infantile hemangiomas are the most frequent vascular tumors of infancy they are present in 5-10 percent of children under one year of age; can be located on any part of the body surface. Propranolol is a β -blocker used to treat hypertension and other

cardiovascular diseases, recently has been reported the use in reducing vascular tumors of childhood, showing superior effects to those obtained with other drugs.

The purpose of this systematic review was to examine studies of the propranolol effect in patients with this illness,

Key Words: **Propranolol, infantile hemangioma, propranolol effect.**

published worldwide of 2010 to 2016. In this review 15 studies published about the pharmacological effect of propranolol in patients with infantile hemangioma; were analyzed, where dose, onset of therapy, therapeutic effect and side effects to treatment are compared. In it 92% of the studies the effect of propranolol has been satisfactory with low incidence of side effects.

Correspondencia:
 Saúl Castañeda Hernández
 C/Piedra Luna, 1
 Fracc. Eco-chumá
 21440 Tecate B.C (México)
 Correo electrónico: saulcashe@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores vasculares benignos más frecuentes de la infancia, con una incidencia al año de edad del 5-10%. Tienen una mayor frecuencia en raza blanca y en niños prematuros de peso inferior a 2 kg, con una predominancia tres veces mayor en pacientes femeninos que en masculinos. Pueden estar localizados en cualquier parte de la superficie corporal¹.

Los HI se pueden clasificar de acuerdo a la profundidad en: superficiales (60%), profundos (15%) y mixtos (25%). Los hemangiomas superficiales afectan la dermis papilar, los profundos se encuentran dentro de la piel, y los mixtos, una combinación de los anteriores². En la mayoría de los casos los HI afectan a la cabeza y cuello. Otras áreas comprometidas en orden de frecuencia son tronco, miembros inferiores y miembros superiores, mucosas orales y genitales. Según su distribución corporal los HI se dividen en: focales (70%), segmentarios e indeterminados (30%)³.

En su historia natural los HI constan de tres etapas. La etapa de proliferación se inicia durante las primeras semanas de vida, aquí los hemangiomas entran en una fase de crecimiento rápido que suele durar habitualmente de 3 a 6 meses; ésta se caracteriza por un aumento de volumen y la formación de una placa rojiza. Al final del primer año de vida suele iniciarse la fase de meseta, cuya duración es variable, en la que se observa una pérdida de la intensidad del color de las lesiones, y una pérdida evidente de volumen. Por último se inicia la etapa de involución que sucede lentamente y se caracteriza por la desaparición del HI. La duración puede ser de hasta cinco años^{4,5}.

La causa de aparición de los hemangiomas no es conocida, existen diversas teorías sobre su etiología; varios descubrimientos han avanzado en el conocimiento de los HI, se identificó al transportador de Glucosa1 (GLUT-1) como marcador inmunohistoquímico expresado en los HI, con independencia de la etapa, GLUT-1 no se expresa en otros tumores y malformaciones vasculares, por lo que es un marcador específico y útil para identificación de los HI⁶.

Storch y Hoeger (2010) plantearon hipótesis en cuanto a la formación de los HI:

Factores de crecimiento: existe un aumento de Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el Factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) los cuales estimulan la señalización de la angiogénesis, y la formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que produce el crecimiento del hemangioma.

La mayoría de los HI se presentan sin complicaciones, aun así más del 30% de los casos requieren de intervención médica. Las indicaciones para el tratamiento varían desde las complicaciones en vías respiratorias potencialmente mortales, ulceración, riesgo periorbital o la existencia de algún peligro en la función de algún órgano. Por lo tanto, los objetivos del tratamiento y los puntos finales difieren dependiendo de la indicación y el sitio de la participación del HI (por ejemplo, reducción de volumen o indicación para un HI ulcerado)⁸.

Entre los tratamientos farmacológicos utilizados se encuentran: corticoides intralesionales y tópicos, corticosteroides orales, β -bloqueadores orales, β -bloqueadores tópicos, Imiquimod tópico, interferón- α y ciclofosfamida¹⁰.

Para aquellos casos en los que no es posible el uso de medicamentos se describen otros procedimientos como: láser pulsante, cirugía y la no-intervención activa⁹.

Uso de propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles

Los β -bloqueadores orales, como propranolol, se consideran desde su primera publicación en el año 2008 como una opción más en el tratamiento de los HI cuando Léauté-Labrèze y colaboradores observaron de forma incidental la notoria eficacia del propranolol en el tratamiento de los hemangiomas infantiles, previamente desconocida¹⁴. El mecanismo de cómo el propranolol realiza la disminución del HI aun no es claro. Varios mecanismos de acción han sido sugeridos.

1.- La vasoconstricción: se atribuye a una disminución de la liberación de óxido nítrico, β -bloqueadores tales como propranolol, inhiben la vasodilatación mediada por adrenalina, provocando la contracción de los capilares, y reduciendo el flujo de sangre al hemangioma.

2.- La disminución de la expresión de genes proangiogénicos: propranolol reduce la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), e inhibe la tubulogénesis, lo que impide la angiogénesis de las células endoteliales micro vasculares; retrasando el crecimiento del HI.

3.- La activación de la apoptosis: la regresión del tumor producido por células endoteliales no diferenciadas se produce principalmente durante la fase de involución y se acelera por el bloqueo β -adrenérgico^{7,11}. Otros posibles mecanismos de acción incluyen la inhibición de la matriz metaloproteinasas, la baja regulación de la interleucina-6 y modulación de la diferenciación de células madre^{12,13}.

En la mayoría de los centros se indican como el tratamiento de primera elección, superando la respuesta farmacológica óptima de los corticosteroides, con una menor cantidad de efectos adversos en pacientes pediátricos¹⁵. Estos resultados se han ido confirmando en posteriores series clínicas y en estudios analizados en revisiones anteriores¹⁶. Hay numerosas publicaciones que muestran la seguridad de propranolol en la edad infantil, sin que se hayan constatado complicaciones graves, incluso en prematuros tratados por otras causas. Tampoco hay hasta la fecha ninguna complicación grave en niños con HI tratados con β -bloqueadores por lo que puede afirmarse que es un fármaco seguro para esta población¹⁷.

El propósito de esta revisión sistemática fue analizar estudios del efecto de propranolol en pacientes con hemangioma infantil, publicados a nivel mundial en las bases de datos de MEDLINE/Pub-Med, SciELO, EBSCO y Elsevier de 2010 a 2016.

METODOLOGÍA

Se revisaron todos los artículos originales encontrados en inglés y español publicados en las bases de datos MEDLINE/Pub-Med, SciELO, EBSCO y Elsevier de 2010 a 2016.

Los criterios de inclusión fueron: estudios retrospectivos, prospectivos, o estudios clínicos en idioma inglés y español, sobre el efecto farmacológico de propranolol en pacientes pediátricos con hemangioma infantil, administrado vía oral. Se realizó una búsqueda con palabras clave: "propranolol", "efecto de propranolol", "infantil hemangioma", "propranolol in infantile hemangioma", "adverse effect of propranolol in hemangioma", "side effects of propranolol".

Los criterios de exclusión fueron: efecto farmacológico de propranolol en otras patologías. Estudios con una can-

tividad menor a 10 pacientes, terapia combinada de propranolol con otro beta-bloqueador o corticosteroides. Propranolol administrado por vía tópica.

Descripción de los estudios

Entre los estudios más recientes referentes a propranolol se encuentran Léauté-Labrèze *et al.* (2015). Realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que evaluó la eficacia y seguridad de una solución propranolol oral en pacientes pediátricos con HI, en diferentes poblaciones pediátricas. La dosis fue de 3 mg/kg/día. Fueron tratados 460 pacientes en un periodo de 6 meses, la eficacia se demostró en el 88% de los pacientes. 10% de los niños tratados tuvieron un rebrote después de la suspensión del tratamiento. 12% de los pacientes presentaron efectos secundarios, principalmente hipoglucemia, hipotensión y broncoespasmo⁴¹.

Castaneda S. *et al.* (2015). Realizaron un estudio prospectivo abierto en pacientes mexicanos con HI tratados de manera ambulatoria con propranolol vía oral con dosis de 0,5-2,5 mg/kg/día, mediante una formulación extemporánea 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 adversos³⁹.

Las características generales de los estudios se describen en la tabla 1. Los estudios son heterogéneos, difieren en varios aspectos, incluyendo dosis, intervalo de dosificación, duración del tratamiento y forma farmacéutica administrada. Aun así permiten conocer el efecto terapéutico de propranolol en las diferentes poblaciones pediátricas a nivel mundial, datos demográficos, tipos de hemangiomas tratados y efectos secundarios presentados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la búsqueda electrónica se encontraron 585 artículos relacionados. Con el límite de fecha de publicación del 2010 al 2016 y aplicando los criterios de exclusión, se seleccionaron 41 artículos potenciales, los cuales fueron leídos y analizados; eliminando 26 artículos que no cumplían con los criterios. Finalmente fueron incluidos 15 estudios que cumplieran con los requisitos para su revisión sistemática (Figura 1).

Desde el descubrimiento de propranolol en el tratamiento de los HI en 2008, más de 200 artículos se han publicado al respecto. En esta revisión sistemática se incluyen estudios realizados con un mínimo de 28 pacientes a un máximo de 174²⁸. Las características generales de los estudios se describen en la tabla 1. Los estudios son heterogéneos, difieren en varios aspectos, incluyendo dosis, intervalo de dosificación, duración del tratamiento y forma farmacéutica administrada. Aun así permiten conocer el efecto terapéutico de propranolol en las diferen-

tes poblaciones pediátricas a nivel mundial, datos demográficos, tipos de hemangiomas tratados y efectos secundarios presentados.

Información de los pacientes

El 71% de los pacientes tratados fueron del sexo femenino, 29% masculino. La edad promedio de los pacientes fue de 5,6 meses de edad. La aparición del HI se registró en las primeras cuatro semanas de vida del paciente.

Las indicaciones principales para el tratamiento fueron riesgo de desfiguración, deterioro funcional, y ulceración. Otras indicaciones especificadas incluyen rápido crecimiento, complicaciones potencialmente mortales, estrés psicosocial, insuficiencia de corticosteroides sistémicos, y evitar procedimientos quirúrgicos^{21-24,30}. Los datos clínicos de los HI tratados en los estudios se indican en la tabla 2.

Parámetros de tratamiento

Solo Martínez *et al.*³⁰, Szychta *et al.*²⁹, Hogeling *et al.*²⁰ mencionaron la forma farmacéutica (solución oral de propranolol 1 mg/ml) utilizada durante el periodo de estudio. La vía de administración fue exclusivamente oral en todos los estudios.

El intervalo de la dosis de tratamiento de propranolol utilizado va desde 0,5 mg/kg/día²² hasta 3 mg/kg/día¹⁸ con una dosis media de 2 mg/kg/día, con poca variabilidad entre los estudios. Szychta *et al.*²⁹ describieron la utilización de escalada de dosificación, en la que se va aumentando la dosis gradualmente hasta observar el efecto terapéutico deseado. En el estudio de Andersen *et al.*³¹ la dosificación se realizó solo al aumento de peso del niño. En cuanto al manejo de los pacientes, Hogeling *et al.*²⁰, El Ezzi *et al.*³³ manejaron terapia con hospitalización en un lapso de 48 horas, en las que se monitorizó a los pacientes para cualquier efecto grave que impidiera el tratamiento. En el estudio realizado por Krämer *et al.*¹⁹ la terapia fue de manera ambulatoria desde el inicio de la prescripción. Los protocolos descritos por la mayoría de los autores, como Ma *et al.*²⁴ en el que indican que antes del inicio del tratamiento deben realizarse estudios básicos como electrocardiogramas, presión sanguínea, glucosa capilar y radiografía de tórax, para descartar contraindicaciones durante la terapia²⁶.

La medicación se inicia a una media de 5,5 meses de edad en la que el HI la mayoría de las veces está muy avanzado. A pesar de esto, la alta tasa de respuesta apoya aún más las publicaciones previas que han documentado la eficacia de propranolol en el tratamiento de HI más allá de la fase proliferativa^{31,36}. El protocolo y uso de propranolol se describe en la figura 2.

Respuesta al tratamiento

El 92% de los pacientes que recibieron propranolol durante los estudios analizados respondieron satisfactoriamente al tratamiento, con una disminución significativa de la coloración, densidad y tamaño del hemangioma.

En general, sólo el 2% de los pacientes en los estudios analizados en esta revisión fueron considerados con una respuesta inadecuada al propranolol. Estas estadísticas incluyen casos donde los autores mencionan respuesta lenta, pobre o nula^{24,27,30}. Martínez *et al.*³⁰ describieron cuatro casos de pacientes a los que se les aumentó la dosis, y no hubo respuesta adecuada, considerando que se debe al tipo de hemangioma y a la edad de inicio de la terapia.

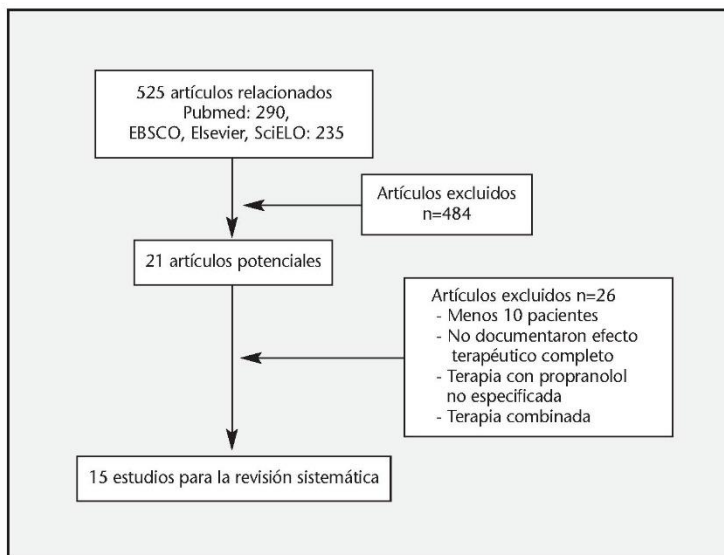
Tabla 1
Descripción de estudios del efecto de propranolol en pacientes con hemangioma infantil

Artículo	Diseño del estudio	Número de pacientes	Edad promedio de inicio de tratamiento (meses)	Dosis administradas	Duración promedio de la terapia (meses)	Efectos secundarios
Holmes <i>et al.</i> ¹⁸ Reino Unido (2010)	Prospectivo	31	4,5	1-3 mg/kg/día	6	Hipotensión Insomnio
Krämer <i>et al.</i> ¹⁹ Chile (2010)	Descriptivo observacional	30	4	2 mg/kg/día	7	Irritabilidad Insomnio
Hogeling <i>et al.</i> ²⁰ Australia (2011)	Estudio clínico aleatorizado	40	6	2 mg/kg/día	6	Bronquiolitis Insomnio Caries dental Gastroenteritis
Schupp <i>et al.</i> ²¹ Alemania (2011)	Retrospectivo	55	4	2 mg/kg/día	6	Hipotensión Hipoglucemia Insomnio
Bertrand <i>et al.</i> ²² Canadá (2012)	Retrospectivo	35	3,5	0,5 mg-3 mg/kg/día	8,9	Hipotensión Bradicardia Irritabilidad Diarrea
Georgountzou <i>et al.</i> ²³ Grecia (2012)	Prospectivo	28	5,6	2 mg/kg/día	7,5	Hipotensión Insomnio
Ma <i>et al.</i> ²⁴ China (2013)	Estudio prospectivo	89	3,5	0,75-1 mg/kg/día	13,6	Diarrea Insomnio Hipoglucemia
Stănculescu <i>C</i> ²⁵ Rumania (2013)	Prospectivo	34	5,4	1-2 mg/kg/día	8	Hipotensión Hipoglucemia
Laranjo <i>S</i> ²⁷ Portugal (2013)	Prospectivo	30	6	1-3 mg/kg/día	12	Insomnio Hipotensión
Hermans <i>et al.</i> ²⁸ Dinamarca (2013)	Prospectivo	174	4,8	0,7-2,5 mg/kg/día	10,7	Hipotensión Insomnio Disfagia
Szychta <i>et al.</i> ²⁹ Reino Unido (2013)	Prospectivo	60	4	0,5-1 mg/kg/día	12	Hipotensión Diarrea Rash cutáneo
Martínez <i>et al.</i> ³⁰ España (2014)	Retrospectivo	50	6,7	0,5 mg-2 mg/kg/día	9	Insomnio Bronquiolitis
Andersen <i>et al.</i> ³¹ Holanda (2014)	Retrospectivo	37	4,1	1-2 mg/kg/día	6,7	Insomnio Diarrea Broncoespasmo
Léauté-Labrèze <i>et al.</i> ⁴² Multinacional (2015)	Estudio aleatorio controlado	456	3,7	1-3 mg/kg/día	6	Bradicardia Hipotensión Insomnio
Castaneda S. <i>et al.</i> ³⁹ México (2015)	Prospectivo	31	5,6	0,5-2-5 mg/kg/día	10,5	Diarrea Insomnio Hipotensión

Las fotografías seriadas del HI fueron adoptadas por todos los autores para evaluar el efecto terapéutico y la regresión del HI. Otros métodos para determinar la respuesta fue medición de los hemangiomas, mediante una cinta de grado médico, la cual presenta un sesgo de error, pero es mencionado como un método estándar para determinar el área y volumen de los HI³⁷. Stănculescu *et al.*²⁵ llevaron un control de medidas con cinta métrica en una muestra de sus pacientes, con el cual observó la disminución y la

relación con el tiempo de tratamiento. El ultrasonido en escala de grises y color combinado de ecografía Doppler es otro método para calcular el volumen de HI con mayor exactitud. Szychta *et al.*²⁸ determinaron el volumen del HI antes y después del tratamiento, correlacionando el tiempo de tratamiento con la disminución del hemangioma; este tipo de medición es más exacta pero solo se reserva para los casos de hemangiomas internos ubicados en el hígado^{23,31}.

Figura 1
Proceso de selección de artículos para revisión sistemática



La buena respuesta de los pacientes fue determinada cuando el crecimiento del hemangioma se detuvo y permaneció invariable durante un cierto tiempo. Una buena respuesta consistió en una mejora significativa de la lesión, con una reducción de más del 50% del volumen inicial, y una disminución del color o su desaparición completa³⁹.

La edad de inicio de tratamiento fue mencionado por Andersen *et al.*²⁷ como un factor importante para la respuesta a la terapia. Aquellos pacientes que inician antes de los 5 meses de edad tienen una alta probabilidad de una buena respuesta y menor porcentaje de un rebrote del tumor, en comparación con aquellos que inician después de los 6 meses, ya que el HI infantil está más desarrollado y necesitará de más tiempo e incluso incrementos de dosis.

La duración del tratamiento aun no queda establecida, en esta revisión el promedio fue de 8,5 meses. En el estudio realizado por Schupp *et al.*²¹ la duración de la terapia fue de 6 meses, mientras en el estudio de Ma *et al.*²⁴ fue de 13,6 meses. 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^{17,38}.

Rebote del HI

Un recrecimiento de la lesión, incluyendo cambios en su color o el volumen, la presencia de deterioro funcional, y/o ulceración 3 meses posteriores a la terminación del tratamiento con propranolol en los casos en que anteriormente habían respondido se considera una recurrencia³⁵. Aproximadamente el 3% de los pacientes tratados presentan un rebote después de la suspensión de la terapia. Este efecto se puede observar dentro de los primeros 2 meses después del término de la medicación²⁹. Andersen *et al.*³¹ mencionan en

su estudio el caso de cuatro pacientes, en los que después de la cesación del tratamiento presentaron un rebrote del HI considerable, asociado a la edad de inicio de tratamiento o la falta de tratamiento continuo de la terapia, estos pacientes requirieron terapia con propranolol por siete meses más.

Efectos secundarios

Otro punto importante en la revisión de estos estudios, más allá del efecto terapéutico, es la documentación de los efectos secundarios que presentaron los pacientes en terapia con propranolol. Algunos de los efectos ya conocidos en pacientes pediátricos son hipotensión, hipoglucemia, bradicardia.

En esta revisión el 29% de los pacientes tratados con propranolol presentaron efectos secundarios. El más común que se observa son los trastornos del sueño, o insomnio en el 21% de los casos,

mencionado en la mayoría de los estudios^{18-22,24,28}. El papel del propranolol en la alteración del sueño puede deberse al hecho de que el receptor β -1 adrenérgico en la glándula pineal desempeña un papel importante en la estimulación de la melatonina. El bloqueo de este receptor se ha asociado con la disminución de los niveles de melatonina y la interrupción del ritmo circadiano³².

Se presenta hipotensión en el 20% de los casos, hipoglucemia 18% y bradicardia 15%. Otros efectos secundarios comunes reportados son: irritabilidad, diarrea, complicaciones gastrointestinales, broncoespasmo, extremidades frías y caries dental^{18,20,27,33}.

Georgountzou *et al.*²³ describen que estos efectos se presentan en los pacientes a los cuales se les aumenta drásticamente la dosis, y pueden ser reversibles al ajustar la posología de acuerdo al peso y edad, con un monitoreo adecuado de la presión arterial y glucosa capilar.

Entre los efectos adversos al tratamiento se menciona el caso de pacientes que presentaron taquipnea, infecciones respiratorias, asma^{18,22,34}. De los pacientes que presentaron efectos adversos, el 2% tuvo que abandonar el tratamiento debido a que tuvieron que recibir tratamiento secundario. No hubo muertes atribuidas al tratamiento con propranolol.

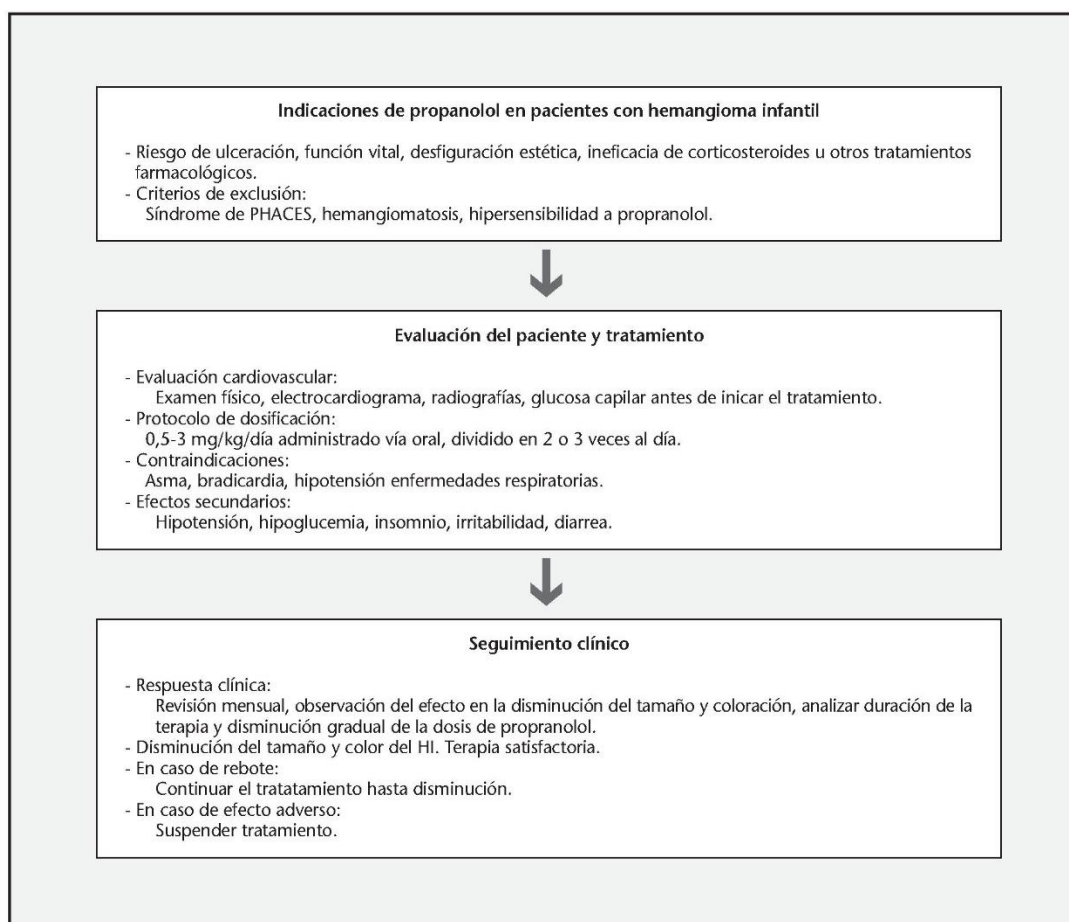
El papel del fármaco clínico en la terapia

En la actualidad existen dos estudios publicados en los que se reporte la contribución directa del fármaco en el tratamiento de pacientes con hemangioma infantil, y su intervención se limita a la dispensación, en uno la participación se limita a la dispensación de la solución oral de propranolol (Hemangiol[®]) Martínez M³⁰ y en el estudio de Castaneda S y col.⁴³ se enfatiza la participación e intervención del fármaco dentro del equipo de salud; basando su intervención en la educación de los familiares de los pacientes, preparación del jarabe extemporáneo de propranolol y en su seguimiento farmacoterapéutico.

Tabla 2
Datos clínicos de hemangiomas infantiles tratados en estudios revisados

Tipo		Localización	
Focal	65%	Cabeza y cuello (80%)	
Segmentario	35%	Mejillas, labios	49,40%
		Periorbital	19,50%
Clasificación		Nariz	6,70%
Míxto	71%	Cabeza	4,40%
		Tronco y extremidades (17%)	
Superficial	18%	Espalda	4,20%
		Brazos y piernas	12,80%
Profundo	11%	Genitales (2,2%)	
		Viscerales (hígado) (0,8%)	

Figura 2
Protocolo descrito por American Consensus para el tratamiento de propranolol en pacientes con hemangioma infantil



Además el autor destaca que con estas intervenciones del farmacéutico se optimiza la terapia y aumenta a adherencia de los pacientes. Se menciona también que este tipo de preparaciones contribuye a un ahorro económico de los pacientes, ya que los costos son 30 veces menores a los de la formulación patentada.

Una de las estrategias que se discute en este estudio y que fue utilizada por el farmacéutico para mejorar la terapia fue la educación continua a los padres y familiares de los pacientes, orientándolos acerca del padecimiento del niño, y el manejo y administración de la formulación de propranolol, esto se realizó a través de entrevistas, folletos informativos y pláticas educativas continuas con el fin de implicarlos más en el cumplimiento del tratamiento. El uso de estas estrategias se reflejó con los resultados satisfactorios obtenidos.

La importancia del farmacéutico clínico en estudios clínicos en pacientes pediátricos tiene un papel muy importante, especialmente en el uso de medicamentos de nuevas aplicaciones terapéuticas, sus intervenciones facilitan la adherencia al tratamiento con resultados satisfactorios, además de colaborar en el equipo de salud para mejorar la calidad de vida de los pacientes⁴³.

Limitaciones

La falta de estudios en los que se cuantifiquen concentraciones plasmáticas que correlacionen el efecto terapéutico con las dosis y duración del tratamiento, serían de gran importancia para responder algunas preguntas como la duración ideal del tratamiento, cuando disminuir gradualmente la dosis de propranolol, que aún son desconocidos, y como se relacionan con el tamaño, la ubicación, y el subtipo de HI que está siendo tratado.

La presencia de un profesional farmacéutico que apoye al equipo médico en la terapia de este tipo de pacientes, es de importancia para mejorar la adherencia y el efecto terapéutico en los pacientes con HI. Estudios recientes hacen énfasis en el cuidado que se debe tener en la terapia, y la importancia del equipo multidisciplinario.

Propranolol fue aprobado por la FDA para el tratamiento de hemangiomas infantiles⁴⁰, pero el protocolo de tratamiento óptimo no se conoce todavía. En 2015 fue publicado un estudio multicéntrico a nivel mundial, en el que se evaluó el uso de una solución de propranolol comercial, donde se comprueba su efecto superior al placebo y otros fármacos utilizados anteriormente, y el cuidado que se debe tener para evitar los efectos adversos graves⁴¹.

CONCLUSIONES

Propranolol es un β -bloqueador utilizado por más de 40 años en pacientes pediátricos para tratamiento de hipertensión arterial sin efectos secundarios significativos, ha revolucionado el campo de la dermatología, desplazando a fármacos como corticosteroides en el tratamiento de los tumores vasculares de la infancia.

Las publicaciones actuales realizadas a nivel mundial demuestran que propranolol es el fármaco de primera elección en pacientes con diferentes tipos de hemangioma infantil desde la etapa inicial hasta la proliferativa; con un efecto terapéutico significativo sobre la disminución del tamaño y coloración del hemangioma en el 92% de los pacientes tratados a una dosis promedio de 2 mg/kg/día, y una duración promedio de tratamiento de 9 meses; y una mínima incidencia de efectos adversos.

Se considera que el rol que juega el farmacéutico en este tipo de padecimientos en pacientes pediátricos es de suma importancia para la adherencia en el tratamiento, seguridad y eficacia terapéutica.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klaus Wolff. Dermatología en Medicina General. 7ª Ed. Argentina. Editorial panamericana; 2010 pág. 1164.
2. Bologna Jean. Dermatología. 1a Ed. España. Editorial Elsevier; 2003, p. 1585.
3. Guzmán M, Kizlansky V. Hemangiomas infantiles. Arch Argent Dermatología. 2013;63:36-44.
4. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. J Pediatr. 2007; 150:291-294.
5. Phung T, Hochman M, Mihm M. Current knowledge of the pathogenesis of infantile hemangiomas. Arch Facial Plast Surg. 2005;7:319-321.
6. Chen T, Eichenfield L, Fallon S. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Therapy. Pediatrics. 2013;131:99-106.
7. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile Hemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. Br J Dermatology. 2010;163:269-274.
8. Sánchez I, Ruiz R, López J. Propranolol en hemangiomas infantiles: eficacia clínica, riesgos y recomendaciones. Actas Dermosifiliogr. 2011;102:766-779.
9. González M, Ramos L, Yáñez J. Uso sistémico de Propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles. Revista Mexicana de Oftalmología. 2011;85(4):205-214.
10. Uriarte B. Víctor, Trejo F. Sergio. Farmacología Clínica. 1a Ed. México. Editorial Trillas; 2003, p. 309.
11. Bingham M, Saltzman B, Perkins JA, et al. Propranolol reduces infantile hemangioma volume and vessel density. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;147:338-44.
12. Greenberger S, Bischoff J. Infantile Hemangioma Mechanism(s) of Drug Action on a Vascular Tumor. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;1:a006460.
13. Sommers S, Smith D. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2002;38:298-304.
14. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, et al. Propranolol for severe Hemangiomas of infancy. N Engl J Med. 2008;358:2649-2651.
15. Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. Arch Dermatol. 2011;147:1371-1376.
16. Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA, et al. Propranolol therapy for infantile hemangiomas: Review of the literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010; 74:338-342.
17. Beth A, Peter C. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. Pediatrics. 2013;131:128-140.
18. Holmes WJ, Mishra A, Gorst C, Liew SH. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile Hemangiomas. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011; 64:445-51.
19. Krämer D, Muñoz P, Alfaro P. Propranolol en el Tratamiento de los Hemangiomas de la Infancia. Rev Chil Pediatr. 2010;81(6):523-530.
20. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. Pediatrics. 2011;128(2):259-266.

21. Schupp CJ, Kleber J-B, Gunther P, et al. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:640-644.
22. Bertrand J, Sammour R, McCuaig C, et al. Propranolol in the treatment of problematic infantile hemangioma: review of 35 consecutive patients from a vascular anomalies clinic. *J Cutan Med Surg.* 2012;16:115-121.
23. Georgountzou A, Karavitakis E. Propranolol treatment for severe infantile hemangiomas: a single-centre 3-year experience. *Acta Paediatr.* 2012;101:469-474.
24. Ma X, Zhao T, Xiao Y, et al. Preliminary experience on treatment of infantile hemangioma with low-dose propranolol in China. *Eur J Pediatr.* 2013;172(5):653-659.
25. Stănculescu C, Popoiu CM, Popoiu A. Propranolol Treatment of Infantile Hemangioma: Our Preliminary Results. *Jurnalul Pediatriei.* 2013;16:61-67.
26. Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr.* 2011;170:493-501.
27. Laranjo S, Costa G, Paramés F. The role of propranolol in the treatment of infantile hemangioma. *Rev Port Cardiol.* 2014;33(5):289-295.
28. Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):837-843.
29. Szychta P, Stewart K, Anderson W. Treatment of infantile hemangiomas with propranolol: clinical guidelines. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(4):852-862.
30. Martínez C, Rodríguez M, et al. Oral propranolol in the treatment of infantile hemangioma: a case series of 50 infants. *Eur. J. Pediatr. Dermatol.* 2014;24:86-90.
31. Andersen I, Rechnitzer C, Charabi, B. Effectiveness of propranolol for treatment of infantile haemangioma. *Dan Med J.* 2014;61(2):A4776.
32. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:111-115.
33. El Ezzi O, Hohfeld J, De Buys Roessingh A. Propranolol in infantile haemangioma: simplifying pretreatment monitoring. *Swiss Med Wkly.* 2014;7:144-159.
34. Hassan BA, Shreef K. Propranolol in treatment of huge and complicated infantile hemangiomas in Egyptian children. *Dermatology Research and Practice.* 2014; 8:115-120.
35. Shehata N, Powell J, Dubois J, et al. Late rebound of infantile hemangioma after cessation of oral propranolol. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:587-591.
36. Orozco L, García E, Sáez M, et al. Características clínicas y demográficas en una cohorte de niños mestizos mexicanos con hemangioma infantil. *Dermatol Rev Mex.* 2014;58:215-224.
37. Sans V, De la Roque Berk D, Berk, BA, Bruckner A. A Novel Method for Calculating the Volume of Hemangiomas. *Pediatric Dermatology.* 2011;28(4):478-482.
38. Zhang L, Mai H, Zheng J, et al. Preliminary study on plasma RPN concentration of patients with infantile hemangioma treated with Propranolol. *Int J Clin Exp Med.* 2013;6(5):342-345.
39. Castaneda S, Garcia E, De la Cruz H, Ramirez O, Melendez S, Sanchez-Palacio J. Therapeutic Effect of Propranolol in Mexican Patients with Infantile Hemangioma. *Drugs - Real World Outcomes.* 2015; DOI 10.1007/s40801-015-0052-3
40. Talaat A, Elbasiouny M, Elgendy D, Elwakil T. Propranolol treatment of infantile hemangioma: clinical and radiologic evaluations. *J Pediatr Surg.* 2012;47:707-714.
41. Food drug and administration EUA. Aprobación de propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drug/satfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> [Acceso 26-Agosto-2014].
42. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautie J, et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *N Engl J Med* 2015; 372:735-740.
43. Castaneda S, Melendez-Lopez S, Garcia E, De la Cruz H, & Sanchez-Palacio J. (2016). The Role of the Pharmacist in the Treatment of Patients with Infantile Hemangioma Using Propranolol. *Advances in Therapy,* 33(10),1831-1839.