

## Tratamiento de hemangiomas infantiles con corticoides orales

Susana Mallo, Antonio Torrelo y Antonio Zambrano

Servicio de Dermatología. Hospital del Niño Jesús. Madrid. España.

**Resumen.**—*Introducción.* Actualmente, los corticoides orales son el tratamiento de primera línea en la mayoría de los hemangiomas infantiles, y deben ser utilizados en dosis elevadas. Sin embargo, el tratamiento con corticoides orales en altas dosis en neonatos o lactantes plantea la posibilidad del desarrollo de efectos secundarios inducidos por esta medicación, tanto a corto como a largo plazo.

*Material y métodos.* El objetivo ha sido describir los resultados obtenidos en pacientes con hemangiomas complicados que recibieron altas dosis de corticoides orales y analizar los efectos secundarios de esta medicación a corto y a largo plazo. Para ello se ha realizado estudio retrospectivo de 8 pacientes con hemangiomas tratados con corticoides orales, con edades comprendidas entre los 2 y 4 meses en el momento del inicio del tratamiento.

*Resultados.* Los resultados obtenidos con el tratamiento fueron satisfactorios, con disminución en el tamaño de los hemangiomas en todos los pacientes. Solamente un paciente presentó disminución en la curva de talla hasta niveles inferiores a P<sub>10</sub>. Solamente en una de las pacientes se observaron facies cushingoides e hirsutismo, que fueron transitorios y reversibles en pocos meses.

*Conclusión.* Los corticoides orales en dosis elevadas y durante periodos prolongados de tiempo son eficaces en el tratamiento de los hemangiomas. Esta medicación es bien tolerada, con escasos efectos secundarios a corto y largo plazo, que son transitorios en la mayoría de los casos.

**Palabras clave:** hemangiomas, angiomas, corticoides orales.

### TREATMENT OF HEMANGIOMAS IN CHILDREN WITH ORAL CORTICOSTEROIDS

**Abstract.**—*Background.* Oral corticosteroids are currently the first-line treatment for most hemangiomas in children, and high doses should be used. However, there is a possibility that short and long-term side effects induced by treatment with high doses of this medication may develop in newborns or infants.

*Material and methods.* The objective of this study is to describe the results obtained in patients with complicated hemangiomas who received high doses of oral corticosteroids, and to analyze the short and long-term side effects of this medication.

Retrospective study of eight patients with hemangiomas treated with oral corticosteroids, whose ages ranged between two and four months at the start of the treatment.

*Results.* The results obtained with the treatment were satisfactory, with a reduction in the size of the hemangiomas in all of the patients. Only one patient presented with a decrease in length to levels lower than p<sub>10</sub> on the growth chart. Only in one of the patients were Cushingoid facies and hirsutism observed, which were transient and reversible within a few months.

*Conclusions.* High doses of oral corticosteroids over extended periods of time are effective in the treatment of hemangiomas. This medication is well tolerated, with few short and long-term side effects, which in most cases are transient.

**Key words:** hemangiomas, angiomas, oral corticosteroids.

### INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas constituyen el tumor benigno más frecuente de la infancia. Se pueden identificar entre el 1,1 y el 2,6 % de los recién nacidos<sup>1-5</sup>. Esta tasa es mayor en recién nacidos prematuros y de tres a cinco veces más elevada en las niñas que en los niños<sup>5,6</sup>. Los hemangiomas infantiles pueden ser únicos o múltiples, y aparecen con mayor frecuencia en la cabeza y el cuello (60 %), pero también pueden afectar al tronco (25 %) y las extremidades (15 %)<sup>5,7</sup>.

La mayor parte de los hemangiomas infantiles se desarrollan en los primeros días de vida a partir de una tenue mácula, experimentando un crecimiento muy rápido que se enlentece en pocas semanas. Sin embargo, los hemangiomas continúan creciendo a rit-

mo más moderado habitualmente hasta los 8 a 12 meses de vida. A partir de entonces, casi todos los hemangiomas infantiles experimentan una regresión parcial o total. Debido a este carácter autoinvolutivo, en la mayoría de los casos es suficiente una vigilancia periódica, pues el resultado final de la no intervención suele ser mejor que cualquier intervención sobre el hemangioma. Sin embargo, en ciertas ocasiones es necesaria una intervención terapéutica activa sobre el hemangioma. En general, las indicaciones de tratamiento de un hemangioma infantil son la afectación funcional severa de órganos vitales, las complicaciones locales graves por el hemangioma (ulceración, sangrado o infección), las complicaciones sistémicas (hemangiomas viscerales con compromiso de la función, insuficiencia cardíaca de alto gasto) o una predecible desfiguración estética. Las posibles intervenciones terapéuticas sobre los hemangiomas incluyen la administración de corticoides intralesionales u orales a altas dosis, interferón  $\alpha$ , láser, cirugía y otras. Actualmente, los corticoides orales son el tratamiento de primera línea para la mayor parte de los hemangio-

*Correspondencia:*

Antonio Torrelo. Servicio de Dermatología. Hospital del Niño Jesús. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España. atorrelo@aedv.es

Recibido el 16 de febrero de 2004.

Aceptado el 28 de abril de 2004.

mas, y deben ser utilizados a altas dosis en la fase de crecimiento rápido del hemangioma, con el fin de interrumpir su crecimiento y acelerar la involución<sup>5</sup>. El tratamiento debe mantenerse hasta la resolución de la incidencia que motivó el tratamiento y posteriormente durante un tiempo no definido para evitar que vuelva a producirse la misma complicación; de hecho, dado que el hemangioma puede seguir experimentando crecimiento durante varios meses, suele ser necesario mantener el tratamiento a lo largo de más de 6 meses.

El tratamiento con corticoides orales a altas dosis en neonatos o lactantes plantea la posibilidad del desarrollo de efectos secundarios inducidos por la medicación, tanto a corto como a largo plazo. Aunque algunos de los efectos adversos de esta medicación son reversibles, existe notable preocupación sobre los efectos no reversibles, en particular el retraso de la talla, en los niños tratados con dosis altas de corticoides orales durante largos periodos. En el presente estudio, se describen los resultados obtenidos en 8 pacientes con hemangiomas complicados que recibieron altas dosis de corticoides orales y se analizan los efectos secundarios de esta medicación observados a corto y a largo plazo.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo sobre los efectos secundarios a largo plazo de la administración de corticoides orales en dosis elevadas para hemangiomas infantiles. Se seleccionaron para el estudio todos los pacientes con hemangiomas tratados con corticoides orales durante un periodo mínimo de 6 meses y con un seguimiento posterior de al menos 6 meses tras suspender este tratamiento. Se recogió una muestra de 8 pacientes, compuesta por 7 niñas y 1 niño, con edades comprendidas entre los 2 y 4 meses en el momento del inicio del tratamiento. En todos los casos el diagnóstico fue clínico, mediante exploración física e historia clínica, y se realizaron estudios adicionales que incluían exploraciones oftalmológicas, neurológicas y cardiológicas, así como técnicas de imagen (ecografía o resonancia magnética [RM]), para descartar una posible afectación sistémica.

Para el presente estudio se recogieron variables clínicas (edad, sexo, localización de los hemangiomas, patología asociada), del tratamiento (dosis iniciales, periodo de duración del tratamiento, seguimiento posterior a la suspensión del mismo), y evolutivas (peso al nacer, peso y talla al inicio del tratamiento, peso y talla en la última visita de seguimiento tras suspender el tratamiento, presión arterial antes y durante el tratamiento y efectos secundarios clínicos a lo largo de éste). Aunque no fue un parámetro principal de medición de nuestro estudio, se recogió también el resultado clínico del tratamiento de los hemangiomas en nuestros pacientes.

## RESULTADOS

### Variables clínicas

Se incluyeron 8 pacientes (7 niñas y 1 niño), con edades en el momento del inicio del tratamiento comprendidas entre 2 y 4 meses. En 7 de los casos los hemangiomas se localizaban en cabeza y cara, en los que la indicación del tratamiento se basó en la incapacidad de conseguir una apertura ocular mínima. En la otra paciente las lesiones cutáneas eran pequeñas y dispersas, asociadas a varios hemangiomas hepáticos, de tamaño variable, motivo por el cual se indicó el tratamiento con corticoides orales. En tres de los pacientes los hemangiomas craneofaciales eran segmentarios y de gran tamaño, incluidos dentro de un síndrome PHACE (hemangioma, malformaciones de fosa posterior, coartación de aorta, anomalías cardiacas y anomalías oculares) (tabla 1).

### Variables del tratamiento

La dosis inicial de prednisona administrada por vía oral fue de 4 mg/kg/día en 6 de los 8 pacientes. En los dos restantes, se administraron dosis de 3 y 3,5 mg/kg/día, respectivamente. En función de la respuesta clínica obtenida, se procedía de forma gradual a una pauta de administración a días alternos y posteriormente, a una disminución lenta y progresiva de la dosis administrada, con una duración total del tratamiento de entre 6 y 10 meses hasta su suspensión. Se realizó un seguimiento tras la suspensión del tratamiento que varió entre 6 meses y 5 años.

### Variables evolutivas

En la tabla 2 se recogen los datos del peso al nacer y peso y talla antes del inicio del tratamiento y en la última visita de seguimiento, entre 6 meses y 5 años después de haberse suspendido el tratamiento con corticoides. Tres pacientes presentaron bajo peso ( $p < 10$ ) en el momento del nacimiento. Sólo en un paciente

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES**

Caso n.º	Sexo	Localización	Dosis prednisona (mg/kg/día)
1	M	Cara (PHACE)	3
2	V	Cara y cuello (PHACE)	4
3	M	Cara y tórax (PHACE)	4
4	M	Cara	4
5	M	Hemangiomas múltiples y hepáticos	4
6	M	Párpado superior	4
7	M	Cara, cuello	3,5
8	M	Párpado superior	4

**TABLA 2.** PERCENTILES DE PESO Y TALLA ANTES DEL TRATAMIENTO Y DE 6 MESES A 5 AÑOS DESPUÉS DE HABER SUSPENDIDO EL MISMO

Caso n.º	Peso RN	Peso		Talla		Complicaciones
		Antes	Después	Antes	Después	
1	P <sub>90</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>95</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>95</sub>	
2	P <sub>50</sub>	P <sub>10</sub>	P <sub>25</sub>	P <sub>20</sub>	P <sub>3</sub>	
3	P <sub>50</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>97</sub>	P <sub>50</sub>	
4	P <sub>75</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>25-50</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>90</sub>	
5	P <sub>3</sub>	P <sub>25</sub>	P <sub>10</sub>	< P <sub>3</sub>	P <sub>25</sub>	Cushing, hirsutismo
6	P <sub>5</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>60</sub>	P <sub>35</sub>	
7	P <sub>10</sub>	P <sub>30</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>60</sub>	P <sub>50</sub>	
8	P <sub>90-97</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>75-90</sub>	

(paciente 2) se registró una disminución en la curva de talla hasta niveles inferiores a P<sub>10</sub>, aunque dicho paciente fue diagnosticado por el servicio de Endocrinología de nuestro hospital de déficit de hormona del crecimiento, que también estaba presente en un hermano sano del paciente.

**Resultados del tratamiento**

Una vez finalizado el tratamiento con corticoides, los resultados obtenidos fueron satisfactorios, con disminución en el tamaño de los hemangiomas en todos los pacientes (figs. 1A y B). En los casos de afectación ocular, se logró apertura palpebral con recuperación de la visión y sin secuelas posteriores, mientras que en el caso de los hemangiomas hepáticos, se pudo constatar su regresión mediante técnicas de imagen.

**Efectos secundarios clínicos del tratamiento**

Solamente en una de las pacientes (paciente 5) se observaron efectos secundarios, en forma de facies

cushingoide e hirsutismo, que sin embargo fueron transitorios y reversibles en meses.

**DISCUSIÓN**

La utilidad de los corticoides en el tratamiento de los hemangiomas es conocida desde hace más de 30 años, pero debido a la ausencia de estudios prospectivos y ensayos controlados, no se conoce con precisión la dosis idónea de corticoides ni la pauta de tratamiento a considerar en cada caso particular. Inicialmente, se indicaban dosis de prednisona de 1 a 3 mg/kg de peso y día, al ser ésta la pauta habitual en niños con síndrome nefrótico y asma<sup>8</sup>, pero posteriormente se comenzaron a utilizar dosis superiores con buenos resultados<sup>9,10</sup>. Algunos autores recomiendan la administración de una dosis única matutina de 2-3 mg/kg de peso de prednisona o prednisolona<sup>11</sup>, mientras que en otros se aconseja comenzar con 3-5 mg/kg/día<sup>10</sup>, con posterior disminución progresiva de las dosis. La dosis utilizada en nuestro estudio ha sido de 4 mg/kg/día

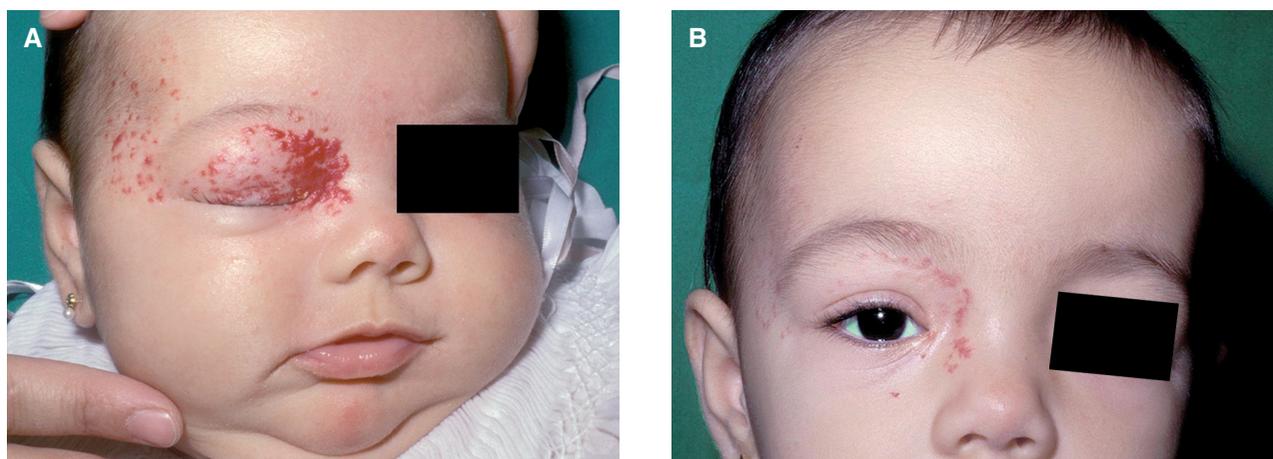


Fig. 1.—Caso 6. Antes (A) del tratamiento y después (B) del tratamiento.

en 6 de los 8 pacientes, y de 3 y 3,5 mg/kg/día en los dos restantes, obteniéndose buenos resultados en todos los casos.

La tasa de respuesta en los diferentes estudios varía fundamentalmente en relación a la dosis administrada. Enjolras et al<sup>12</sup> obtuvieron buenos resultados en el 30 % de los pacientes, con una dosis de 1-3 mg/kg/día, mientras que Boon et al<sup>13</sup> trataron 62 hemangiomas con dosis de 2-3 mg/kg/día con respuesta favorable en un 78 % del total. En una revisión reciente, en la que se administra una dosis media de prednisona de 2,9 mg/kg/día durante un periodo de 1,8 meses previo al inicio de su descenso, se refiere una tasa de respuesta total al tratamiento de un 84 %<sup>11</sup>. Sadan y Wolach<sup>10</sup> trataron 60 pacientes con dosis de 3-5 mg/kg/día, con una tasa de respuesta de un 93 %. Además, dosis iniciales de 5 mg/kg/día parecen ser más efectivas que las dosis de 3 mg/kg/día. La respuesta al tratamiento es dependiente de la dosis, de forma que los fracasos terapéuticos probablemente se deban a dosis insuficientes, a problemas en la absorción del fármaco o bien a que el tratamiento se haya iniciado una vez finalizada la fase proliferativa del hemangioma<sup>5</sup>.

Existen numerosos trabajos que describen los efectos secundarios de los corticoides orales para el tratamiento prolongado de trastornos como el síndrome nefrótico, el asma, la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide<sup>13-15</sup>. Estos efectos adversos se presentan con dosis elevadas (superiores a 40 mg/día de prednisona), en tratamientos de más de un año de duración, e incluyen retención hidrosalina, irritabilidad, retraso en el crecimiento, úlcera péptica, necrosis aséptica de la cadera, glaucoma, hipertensión arterial, infecciones y miopatía<sup>14</sup>. Por lo tanto, el tratamiento de los hemangiomas complicados debería realizarse con la dosis necesaria y efectiva, pero durante periodos de tiempo lo más cortos posible. El retraso en el crecimiento es una complicación importante, ya que los niños crecen rápidamente durante el primer año de vida. Parece que el riesgo de esta complicación aumenta de cuatro a cinco veces si se inicia el tratamiento antes de los 3 meses de edad o si se trata durante periodos de tiempo superiores a los 6 meses<sup>13</sup>. Se han descrito otros efectos secundarios a corto plazo por el tratamiento de hemangiomas, como facies cushingoide (71 %), disminución de ganancia ponderal (42 %), disminución de ganancia de altura (35 %), cambios de personalidad (29 %), irritabilidad gástrica (21 %) e infección fúngica (6 %). Otros efectos secundarios descritos incluyen supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, hipertensión arterial y miopatía<sup>13</sup>. En otra serie<sup>11</sup> se detectaron efectos adversos en un 35 % de los casos, incluyendo cambios en la personalidad, irritabilidad, facies cushingoide, trastornos gastrointestinales y retraso transitorio del crecimiento.

Tan sólo un paciente de los 8 casos presentados desarrolló una facies cushingoide e hirsutismo atribui-

bles al tratamiento corticoideo, efectos que fueron transitorios. La proporción (12,5 %) es inferior a la referida en la literatura médica. Por otra parte, no se observaron en nuestro estudio efectos secundarios reseñables a largo plazo. En nuestros pacientes no detectamos trastornos importantes del crecimiento debidos al tratamiento con corticoides transcurridos al menos 6 meses después de la suspensión. Solamente un paciente presentó un percentil de talla inferior a P<sub>25</sub>, pero presentaba un déficit de hormona del crecimiento que justificaba su retraso del crecimiento. En otras series<sup>11,13</sup> se han observado ocasionalmente disminuciones de la talla final del paciente en número variable.

En conclusión, los corticoides orales son eficaces en el tratamiento de los hemangiomas complicados, administrados en dosis elevadas y durante periodos prolongados de tiempo. Este tipo de medicación es bien tolerada por los pacientes, presentando escasos efectos secundarios a corto y largo plazo, transitorios en la mayoría de los casos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pratt AG. Birthmarks in infants. *Arch Dermatol* 1953;67:302-5.
2. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 1976;58:218-22.
3. Jacobs AH. Strawberry hemangiomas: The natural history of the untreated lesion. *Calif Med* 1957;86:8-10.
4. Holmahl K. Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants. *Acta Paediatr* 1955;44:370-9.
5. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:477-93.
6. Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg* 2000;37:519-84.
7. Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: Clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 1983;18:894-9.
8. Siberry GK, Iannone R, editors. *The Harriett Lane Handbook: A Manual for Pediatric House Officers*. 15th ed. St Louis, Mo: Mosby-Year Book, 2000; p. 284.
9. Pongprasit P. Corticosteroid treatment of extensive hemangiomas: analysis of 22 cases in children. *J Med Assoc Thai* 1992;75:671-9.
10. Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *J Pediatr* 1996;128:141-6.
11. Bennett ML, Fleischer AB, Chamlim SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas. *Arch Dermatol* 2001;137:1208-13.
12. Enjolras I, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: A review of 25 cases. *Pediatrics* 1990;85:491-8.
13. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of Systemic Corticosteroid Therapy for Problematic Hemangioma. *Plast Reconstruct Surgery* 1999;104:1616-23.
14. Seale JP, Compton MR. Side-effects of corticosteroid agents. *Med J Aust* 1986;144:139.
15. Hughes IA. Steroids and growth. *BMJ (Clin Res Ed)* 1987;295:683.