

Actualización en la Evaluación y Tratamiento de los Hemangiomas de la Infancia

CARMEN ELENA KANNEE

Resumen

Los hemangiomas de la infancia son tumores vasculares benignos y frecuentes caracterizados por una fase proliferativa temporal seguida de una involución espontánea lenta. En muchos de los pacientes éste ciclo de vida se cumple sin dejar secuelas, por lo que por mucho tiempo se recomendó la observación y “no intervención” en el tratamiento, sin embargo el comportamiento de las lesiones es muy heterogéneo y en muchos casos pueden ocurrir complicaciones por obstrucción y compromiso de estructuras vitales, ulceración, deformidad permanente o incluso compromiso de la vida del paciente, demostrando que la conducta pasiva en el tratamiento no siempre es adecuada. Adicionalmente el término “hemangioma” ha sido utilizado en forma inapropiada para designar otras lesiones vasculares, con abordaje diagnóstico y terapéutico diferente, generando más confusión y controversia en la decisión de tratamiento. Se han empleado múltiples modalidades terapéuticas, con eficacia variable y efectos adversos significativos. Desde el año 2008, por un descubrimiento fortuito, se inició el uso de propranolol para el tratamiento de los hemangiomas de la infancia; por ser una alternativa eficaz y segura se ha convertido en la primera elección para los casos que lo necesiten. La presente revisión pretende ser una guía para orientar al especialista sobre cómo abordar en la actualidad la evaluación y tratamiento del paciente con hemangiomas de la infancia.

Palabras clave: *hemangioma de la infancia, diagnóstico, tratamiento, β -bloqueantes, propranolol, timolol.*

Hemangiomas of Infancy Abstract

Hemangiomas of Infancy are benign and common vascular tumors characterized by a temporal proliferative phase followed by slow involution. In many patients this life-cycle goes on leaving no consequence, so for many years a “wait and see” approach without therapeutic intervention was recommended. Nevertheless, lesion behavior can be very heterogeneous, and in many cases complications can occur such as obstruction and compromise of vital structures, ulceration, permanent disfigurement or even life-threatening events, showing that the passive approach is not always the best. In addition, the term “hemangioma” has been used improperly to denote other vascular lesions, which must be diagnosed and treated in a different way, generating more confusion and controversies over when to treat patients. Over the years many therapeutic options have been used, with variable efficacy and significant side effects. In 2008, after a serendipitous finding, propranolol was first used to treat infantile hemangiomas; showing to be a safe and effective choice and becoming the first line therapy when needed. The aim of this review is to offer a current guide in the management of patients with Hemangiomas of Infancy.

Key words: *hemangiomas of infancy, workup, treatment, β -blockers, propranolol, timolol.*

Pediatra-Dermatólogo
Ex coordinadora Consulta
Dermatología Pediátrica, Instituto
de Biomedicina, Caracas, Venezuela

Autor para correspondencia:
ckannee@yahoo.com

I. Introducción

Los hemangiomas de la infancia (HI) son los tumores de tejidos blandos más frecuentes en la infancia. Son tumores vasculares benignos que aparecen durante el primer mes de vida producto de la proliferación de células endoteliales inmaduras.

Se caracterizan por evolucionar de una forma predecible, que los hace únicos y permite diferenciarlos de otras lesiones vasculares de la infancia. Tienen una fase inicial proliferativa, de intensidad variable, más activa en los primeros meses de vida, seguida de una involución lenta que puede extenderse por meses hasta años, y en muchos casos terminan por desaparecer sin dejar secuelas. Sin embargo, los HI son muy heterogéneos respecto a su morfología, crecimiento, lesión residual que dejan y capacidad de producir complicaciones, por lo que la evaluación y tratamiento debe ser individualizada.

Existen otras lesiones vasculares en la infancia, que no deben ser confundidas con los HI. En 1982, Mulliken y Glowacki¹ propusieron por primera vez una clasificación que permitió dividir a las lesiones vasculares de la infancia en dos grandes grupos: hemangiomas y malformaciones vasculares. Esta clasificación fue modificada por la "International Society for the Study of Vascular Anomalies" (ISSVA) en 1996², para incluir a los tumores vasculares diferentes de los HI, y recientemente revisada en abril 2014.³

Los tumores vasculares, dentro de los cuales los HI son los más frecuentes, son producto de proliferación de células endoteliales. Los HI se deben diferenciar de otros tumores vasculares con comportamiento benigno como el hemangioma capilar lobulado o los hemangiomas congénitos, de tumores localmente agresivos como el hemangioendotelioma kaposiforme y de tumores malignos como el angiosarcoma. Las malformaciones son errores congénitos de la morfogénesis de los vasos, con poca o nula actividad mitótica de las células endoteliales, estando constituidas por una colección de vasos anómalos. Estos vasos pueden ser capilares, venas, arterias, linfáticos o combinaciones. Están siempre presentes al nacimiento y en vista de no haber proliferación de las células endoteliales, crecen en forma armónica con el crecimiento corporal del paciente por hipertrofia de sus células⁴. La clasificación actual detallada está disponible en issva.org/classification³.

La nomenclatura utilizada en esta clasificación debe ser la adoptada por todos los especialistas involucrados en el manejo de lesiones vasculares, para evitar confusiones en el diagnóstico y tratamiento.

En la última década los HI han sido objeto de una intensa investigación clínica y translacional, logrando avances en la caracterización de estas lesiones, subtipos, definir factores de riesgo predictivos de complicaciones y describir cuadros clínicos sindrómicos.

El médico responsable en evaluar y tratar pacientes con HI, debe estar actualizado con toda esta información para poder establecer el riesgo de complicaciones y necesidad de tratamiento para cada paciente.

II. Epidemiología

El HI es el tumor de tejidos blandos más frecuente en la población pediátrica⁵. En un estudio reciente de seguimiento de una cohorte de recién nacidos hasta los 9 meses de vida, la incidencia en general fue 4,5% y casi 10% en prematuros⁶. Son más frecuentes en la raza caucásica, mujeres (relación hembra:varón 1,8-2,4:1), prematuros y especialmente en recién nacidos con bajo peso al nacer^{7,8}. Otros factores de riesgo identificados para su aparición incluyen múltiples gestaciones, pre-eclampsia, edad materna avanzada y la presencia de anomalías placentarias^{7,8,9}.

III. Patogénesis

En la actualidad todavía no se comprende exactamente los mecanismos patogénicos involucrados en la aparición de los HI, pero en los últimos años se ha realizado investigación intensa en el área lo cual ha permitido avances significativos.

Un aspecto fundamental que ha logrado demostrarse es que los HI son producto tanto de la angiogénesis (formación de vasos a partir de la extensión y remodelación de vasos preexistentes), como de la vasculogénesis (formación de vasos "de novo" a partir de células madres precursoras)^{10,11}

Se postula en general que los hemangiomas son producto de la interacción de factores genéticos y ambientales¹². Aunque la mayoría de las lesiones son esporádicas se han reportado casos familiares, revelando una asociación con el cromosoma 5q31-33, donde se encuentran genes que codifican para factores involucrados en la regulación de la angiogénesis.¹³

Además de mutaciones germinales, también pueden ocurrir mutaciones somáticas, que afecten a las vías de señalización de los procesos de vasculogénesis y angiogénesis, y aumenten el riesgo al desarrollo de estas lesiones.^{10,14}

Estudios de histología e inmunohistoquímica han demostrado que estos tumores no están compuestos de capilares cutáneos normales, sino están formados por células endoteliales inmaduras (HemECs), pericitos (Hem-pericytes) y células precursoras [células madre progenitoras de hemangioma (Hem SCs) células madre mesenquimales (Hem-MSCs), y células progenitoras endoteliales (Hem EPCs)].¹¹

Una mutación somática en una célula precursora o la hipoxia tisular, la cual es un potente estímulo para la neovascularización, puede ser el desencadenante para que esta célula modifique la expresión de sus genes y secrete factores que promuevan la angiogénesis y la vasculogénesis, iniciándose un proceso de expansión clonal a partir de esta célula.^{10,14}

A nivel molecular, se han estudiado múltiples vías de señalización que intervienen en el desarrollo de los HI, regulando los procesos de angiogénesis y vasculogénesis y los procesos de supervivencia y crecimiento celular (vía del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF/VEGFR, vía Notch, cascada de señalización

β -adrenérgica, vía Tie-2/Angiopoyetina, cascada de señalización desencadenada por la producción del factor inducible por hipoxia HIF-alfa, vía PI3K/Akt/mTOR, vía PDGF-B/PDGFR- β -), las cuales no funcionan aisladamente sino están interconectadas.¹¹

Otro aspecto intrigante es la localización de las lesiones, la cual muestra una distribución anatómica "no al azar".¹⁵ La mayoría de los HI ocurren en la cara, donde muestran 2 patrones diferentes: lesiones tipo tumor focales y lesiones tipo placa segmentarias. Después de estudiar la localización de múltiples lesiones y hacer un mapa de ellas sobre un modelo del rostro humano donde se distinguen las prominencias faciales correspondientes al desarrollo embriológico, se observa que las lesiones focales corresponden a líneas de fusión embrionarias. Las lesiones segmentarias se distribuyen en 4 segmentos, aquellas ubicadas en el tercio inferior de la cara se corresponden con las prominencias embrionarias (segmento 2 con la prominencia maxilar y el segmento 3 con la prominencia mandibular), pero no existe correspondencia entre el segmento 4 con la prominencia frontonasal siendo más estrecha para la distribución de los HI segmentarios en ésta zona, ni para el segmento 1 frontotemporal, el cual no muestra relación con ningún segmento de desarrollo embriológico.^{15,16} Esta distribución "no al azar" sugiere que el origen de los HI está ligado a eventos tempranos en el desarrollo que pueden marcar dónde y cómo se producen las lesiones. Se postula que células de la cresta neural están involucradas en el desarrollo de las lesiones y apoyando esta hipótesis se ha encontrado que las células del HI muestran marcadores comunes con las células de la cresta neural.^{16,17}

Los eventos que inducen la involución de los HI son otra área de interés. Se ha demostrado que la involución ocurre por apoptosis, pero los mecanismos que la desencadenan no se conocen.¹⁰ En el proceso de involución el tejido vascular es sustituido por tejido fibro-adiposo, las células madre mesenquimales del hemangioma (Hem-MSCs), tienen la capacidad de diferenciarse a adipocitos.¹¹

La investigación sobre el origen de los HI y los mecanismos que regulan su proliferación e involución continúa y permitirá el desarrollo futuro de tratamientos más específicos.

IV. Características Clínicas

Los HI se localizan en el 60% de los casos en cabeza y cuello, 25% en el tronco y 15% en las extremidades.¹⁸

Respecto al aspecto clínico, tienen una morfología heterogénea por lo que se debe estar entrenado para reconocer las diferentes formas de presentación.

Tipos de HI

Según la **profundidad de la lesión** en la dermis-tejido celular subcutáneo se pueden presentar como superficiales, profundos y mixtos.¹⁹

Superficiales: comprometen la dermis superficial. Se presentan como pápulas/placas de color rojo intenso, que aumentan en grosor a medida que avanza la fase proliferativa. Corresponden a los antiguamente llamados "hemangiomas en fresa" (Fig. 1,3,4,5)

Profundos: comprometen la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo. La epidermis conserva su grosor normal, y aparecen como tumores con un tinte azul-violáceo en su superficie o del color de la piel, con o sin telangiectasias. Denominados antiguamente "hemangiomas cavernosos"

Mixtos: comprometen toda la dermis y el subcutáneo, apareciendo clínicamente como lesiones que mezclan las 2 morfologías anteriores, con un componente profundo, encima del cual se observa el componente superficial (Fig. 2)

Tomando en cuenta la **distribución de la lesión** pueden ser focales, segmentarios o indeterminados.²⁰

Focales: lesiones confinadas espacialmente a un área específica. Pueden ser superficiales, profundos o mixtos (Fig. 1,2)

Segmentarios: lesiones que comprometen un territorio anatómico, con un patrón lineal o geográfico. Casi siempre, corresponden a HI superficiales, aunque se pueden presentar lesiones mixtas (Fig. 4)

Indeterminados: la extensión de la lesión es intermedia entre una lesión focal y una segmentaria (Fig. 3)

Multifocales: presencia de varias lesiones focales; se suele reservar este término cuando se encuentran en un número ≥ 5 , ya que en ese caso se debe descartar hemangiomas viscerales. (Fig. 5)



Figura 1. Hemangioma de la Infancia Superficial Focal



Figura 2. Hemangioma de la Infancia Mixto Focal



Figura 3. Hemangioma de la Infancia Superficial Indeterminado



Figura 4. Hemangioma de la Infancia Superficial Segmentario



Figura 5. Hemangioma de la Infancia Multifocal asociado a Hemangiomas Hepáticos Multifocales

V. Historia Natural y Características del Crecimiento

Los HI no están presentes al momento del nacimiento como un tumor ya formado. Cuando aparecen en el nacimiento lo hacen como una lesión precursora. La lesión precursora puede tener diferentes morfologías:²¹

- Mácula violácea, simulando una lesión traumática
- Zona de palidez con telangiectasias en su superficie
- Mácula eritematosa con telangiectasias
- Pequeña fisura o ulceración

La lesión propia del HI, aparece dentro de los primeros días después del nacimiento y a partir de este momento se inicia una fase de crecimiento o fase proliferativa. Desde esta etapa temprana ya el HI marca su territorio y va a crecer más en volumen que en extensión dentro de su área. La fase proliferativa se puede mantener durante el primer año de vida, pero no se comporta de forma ascendente, sino que el crecimiento primordial ocurre dentro de los primeros 3-5 meses de vida, incluso con más intensidad entre el 1-2 mes, con una velocidad de crecimiento muy variable en cada caso; para la edad de 5 meses los HI han alcanzado el 80% de su tamaño.²² (Fig. 6)

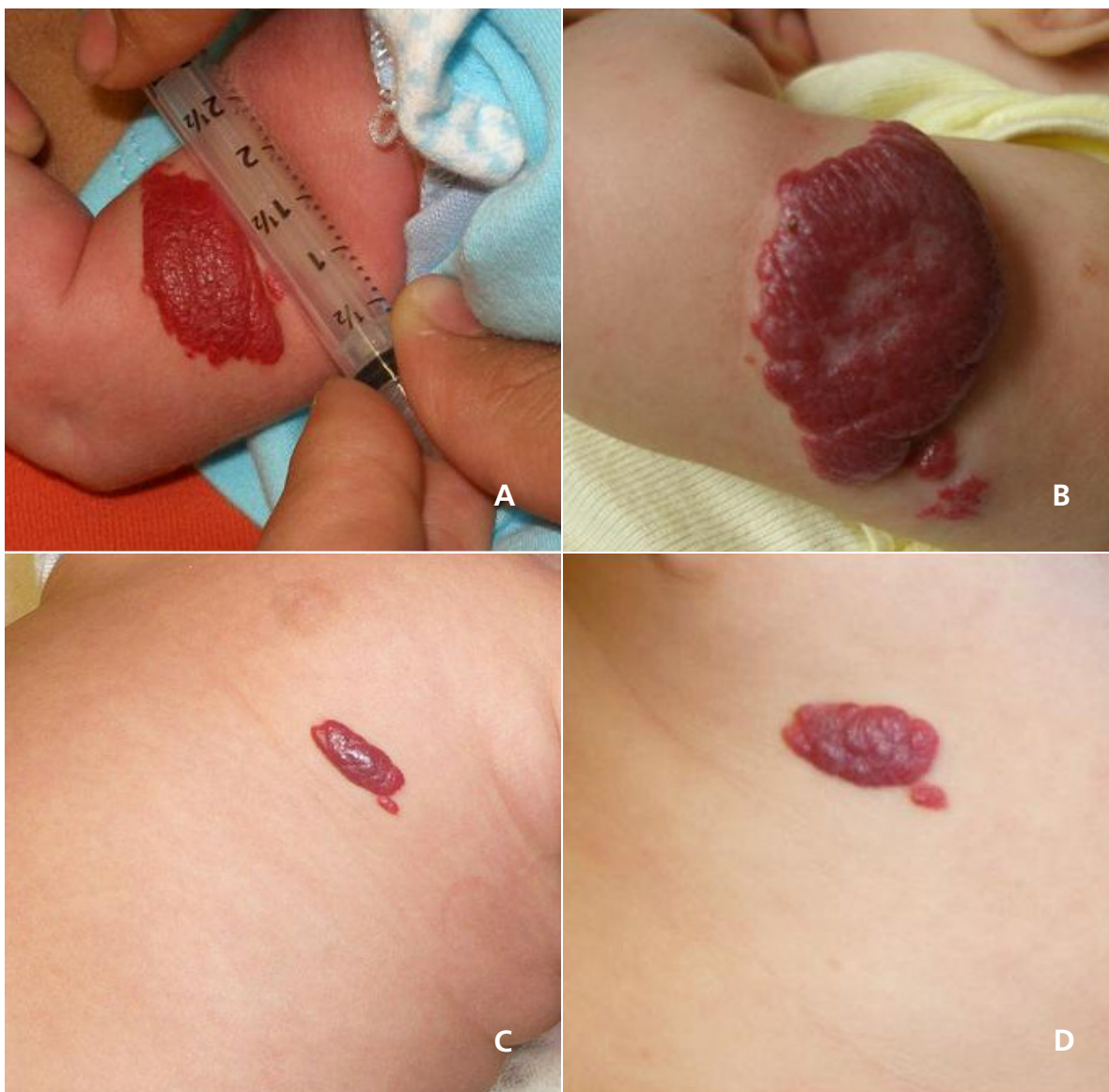


Figura 6. Variabilidad de la Fase Proliferativa de los Hemangiomas de la infancia
A. Lactante de 1 mes de vida con HI superficial indeterminado en brazo, desde el inicio muestra tendencia a crecimiento rápido
B. El mismo paciente un mes después, presenta gran aumento de tamaño y una coloración blanca central sugestiva de próxima ulceración
C. Lactante de 3 meses de vida con HI superficial indeterminado, mostrando proliferación mínima en etapa precoz
D. El mismo paciente, un año después, la lesión se mantuvo estable

Existen algunas variantes en esta etapa proliferativa:

- **Los HI de tipo profundo** empiezan a crecer y son notados en forma más tardía y pueden crecer por un tiempo más prolongado, incluso hay reportes de casos donde el crecimiento se ha extendido hasta los 2 años.²³
- **Los hemangiomas superficiales segmentarios** pueden mantener su crecimiento posterior a los 3-5 meses de la fase proliferativa acelerada.²³
- **HI abortivos o mínimamente proliferativos**, están presentes al nacimiento con mayor frecuencia, más comunes en extremidades y tronco, caracterizadas clínicamente por placas eritematosas con telangiectasias en su superficie. Se ha demostrado por histología e inmunohistoquímica que son verdaderos HI pero no muestran la fase proliferativa característica. Pueden permanecer sin ningún crecimiento o mostrar proliferación mínima desarrollando máculas puntiformes color rojo o pequeñas pápulas rojo vino confluentes.^{24,25} (Fig.7)



Figura 7. Hemangioma de la Infancia Mínimamente Proliferaivo o Abortivo

La fase proliferativa es seguida por una fase involutiva lenta que se puede extender desde meses hasta años. Según el tipo de HI y el tamaño alcanzado, la involución puede no dejar secuelas, quedar sólo telangiectasias residuales, piel atrófica, o dejar un saco de tejido fibroadiposo redundante (Fig.8). Si durante el crecimiento hubo ulceración quedará una cicatriz. En los HI superficiales la involución suele estar precedida de un cambio en la coloración de rojo vivo a un rojo opaco a grisáceo, lo cual empieza en el centro de la lesión y se va extendiendo hacia la periferia. En el caso de HI mixtos, es posible que el componente superficial empiece a mostrar signos de involución, mientras el

componente profundo siga creciendo. En los HI profundos a medida que involucionan se muestran menos azules y más fácilmente compresibles a medida que son sustituidos por tejido fibroadiposo.¹⁸

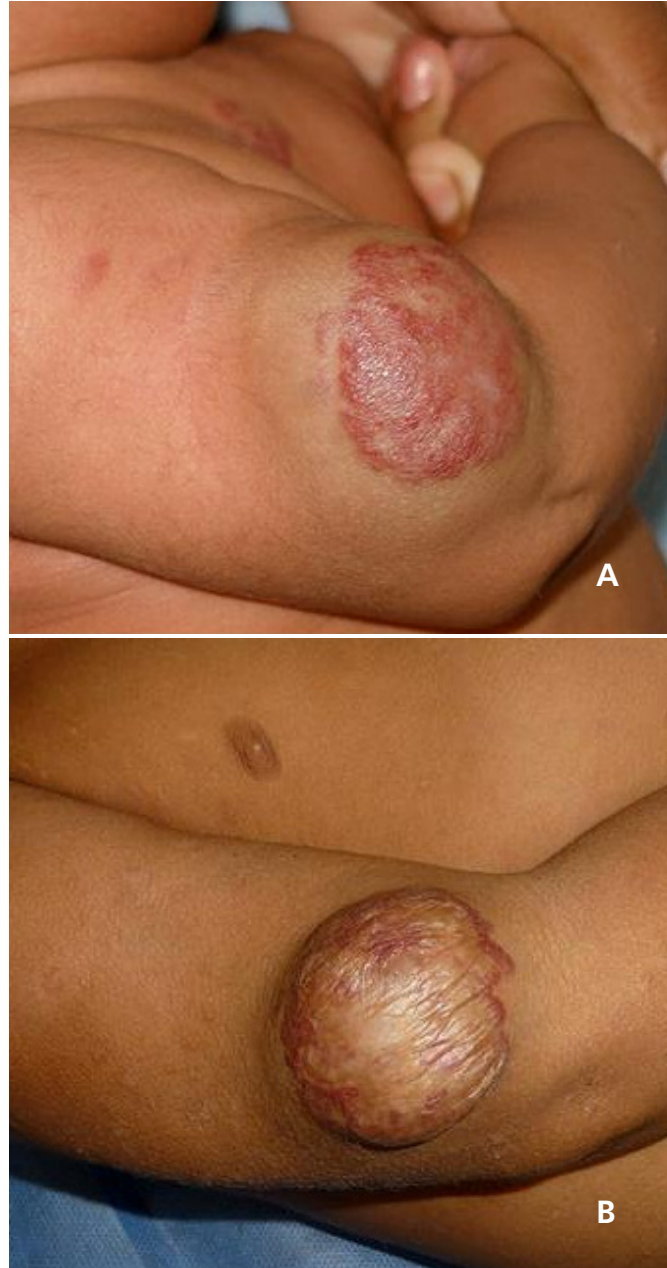


Figura 8. Fase Involutiva de los Hemangiomas de la infancia
A. Lactante de 5 meses de vida con hemangioma focal mixto en brazo de gran tamaño
B. A los 2 años de vida, lesión en involución, dejando saco de tejido fibroadiposo residual estéticamente inaceptable

VI. Aproximación Diagnóstica

Los HI tienen un aspecto clínico y evolución característicos que permiten realizar el diagnóstico con sólo la anamnesis y el examen físico en la mayoría de los casos siempre que el médico tenga el entrenamiento adecuado.

El término "hemangioma" se ha utilizado e incluso se sigue utilizando en forma inapropiada para designar cualquier lesión vascular. Es indispensable un conocimiento sólido de la definición de HI y de la clasificación actual de las lesiones vasculares, ya que el abordaje diagnóstico y terapéutico de otros tumores y malformaciones vasculares es totalmente diferente.

El otro aspecto fundamental en la aproximación diagnóstica ante un paciente con HI es reconocer cuando se debe sospechar la presencia de hemangiomas extracutáneos y/o malformaciones estructurales asociadas y solicitar los estudios paraclínicos pertinentes.

Diagnósticos Diferenciales

Aunque en la mayoría de los casos el diagnóstico de HI es clínicamente sencillo, existen casos particulares donde se pueden presentar dudas, planteando diagnóstico diferencial con otras lesiones vasculares: tumores o malformaciones, o incluso con otros tumores de tejidos blandos, no vasculares.²⁶⁻²⁸ A continuación se destacan los diagnósticos diferenciales considerados más comunes en la práctica clínica.

HI vs Malformaciones Vasculares

Los HI superficiales segmentarios, en su fase inicial o aquellos llamados mínimamente proliferativos u abortivos (Fig 7), pueden confundirse con malformaciones vasculares capilares. Los HI profundos o mixtos de predominio profundo, pueden presentar confusión con malformaciones venosas o arterio-venosas o incluso con algunas linfáticas.

La evaluación clínica permite conocer el momento de aparición, patrón de crecimiento, y la distribución anatómica, con lo que podemos hacer el diagnóstico correcto en la mayoría de los casos.

En el caso de las malformaciones vasculares capilares vs HI superficiales segmentarios o HI abortivos, señalamos dos casos particulares:²⁶⁻²⁸

1. "Mancha en vino de Oporto", puede ser un diagnóstico diferencial difícil en las etapas iniciales. La mancha en vino de Oporto está presente siempre desde el nacimiento y crece armónicamente con el crecimiento corporal, evolucionando a una lesión tipo placa con el tiempo, a diferencia del HI que aparece después del nacimiento y muestra una fase proliferativa precoz. Puede ser necesario un seguimiento cercano para observar estas diferencias, en el debut de las lesiones.

2. "Mancha salmón" o "Nevus simplex", su aspecto clínico y distribución (párpados, glabella, nariz, filtrum, región occipital-nuca, ocasionalmente tórax posterior) es tan típico, que resulta fácilmente diferenciable con el examen físico. Este tipo de malformación tiende a desaparecer en la mayoría de los casos totalmente, o persistiendo sólo en la región occipital-nuca, muy raro en cara.

En casos de duda los estudios de imagen nos permite distinguirlas ya que las malformaciones vasculares capilares, venosas y linfáticas son lesiones de bajo flujo, en tanto que los HI son lesiones de alto flujo. En el caso de las malformaciones arterio-venosas, que también son lesiones de alto flujo, se pueden diferenciar por la presencia de shunts arterio-venosos.⁴

HI vs otros tumores de tejidos blandos (vasculares y no vasculares)

Los hemangiomas con componente profundo también deben diferenciarse de tumores de tejidos blandos, vasculares y no vasculares. En estos casos la evolución clínica y estudios de imagen complementarios, o incluso en casos atípicos, donde el diagnóstico no es claro la biopsia de la lesión, pueden aclarar el diagnóstico.

Tumores vasculares como el **angioma en penacho** y el **hemangioendotelioma kaposiforme** tienen características clínicas diferentes a los HI que hace sospechar el diagnóstico y plantear la biopsia de la lesión. Es importante resaltar que el fenómeno de Kasabach-Merrit o coagulopatía por consumo, complicación que puede ser mortal, está asociada con éste tipo de tumores y no con los HI.²⁶⁻²⁸

Dentro de los tumores vasculares, los **hemangiomas congénitos** representan un diagnóstico diferencial particular. Estos tumores, a diferencia de los HI están totalmente formados al nacimiento y no muestran la evolución natural típica de los HI. Se describen 2 tipos, designados con acrónimos en inglés: rápidamente involutivos (RICH = Rapidly Involuting Congenital Hemangiomas), los cuales desaparecen espontáneamente antes del año de vida y no involutivos, que no desaparecen (NICH = Non Involuting Congenital Hemangiomas) (Fig.9). Clínicamente, además de la diferencia de estar presentes desde el nacimiento y no mostrar la fase proliferativa seguida de involución lenta, tienen una morfología particular. Los NICH pueden presentarse como placas o nódulos de color mezclado entre rojo, azul y blanco y telangiectasias en su superficie, con un halo pálido perilesional típico (Fig. 10). Los RICH se pueden presentar como tumores violáceos con venas dilatadas, tumores grisáceos con múltiples telangiectasias pequeñas y un halo de palidez perilesional, o como tumores infiltrativos violáceos tipo placa. Desde el punto de vista inmunohistoquímico son negativos en el marcaje para GLUT-1 (transportador de glucosa tipo 1), a diferencia de los HI.



Figura 9. Hemangioma Congénito No Involutivo (NICH)
 A. RN de 25 días de vida al momento del diagnóstico
 B. 18 meses de vida, lesión sin cambios

Tumores malignos de tejidos blandos no vasculares, que se presentan en la infancia, como **fibrosarcomas** y **rabdomyosarcomas**, también pueden ser confundidos con un HI profundo e incluso en la angioresonancia, por ser muy vascularizados, pueden presentar elementos vasculares hemangiomatosos en su estructura que puede simular a los HI, por lo que el estudio histopatológico es indispensable para aclarar el diagnóstico.^{26-28,31}

Histopatología-Imunohistoquímica

Excepcionalmente es necesario hacer una biopsia para el diagnóstico de un HI. Los hallazgos histopatológicos varían según la fase en que se encuentra el hemangioma dentro de su ciclo de vida. Las lesiones en fase proliferativa inicial muestran áreas compactas de células de apariencia endotelial uniformes, agrupadas en cordones y nódulos, con o sin lumen. A medida que entran en fase involutiva el lumen se ensancha, las células endoteliales se aplanan y se deposita tejido fibroso, dando una arquitectura lobular. Los HI ya involucionados se observan escasos vasos tipo capilares y venas de drenaje con endotelio aplanado en un estroma de tejido fibroadiposo. Además de las células tipo endoteliales, se observan pericitos, fibroblastos, y mastocitos.³²

En la inmunohistoquímica muestran positividad fuerte, en todas las fases de su evolución, para un marcador conocido como GLUT-1, un transportador de glucosa expresado normalmente en el endotelio de barreras hemato-tisulares, como cerebro, placenta y retina, pero no en la piel normal, lo que permite diferenciarlo de otros tumores y malformaciones vasculares.³³

Estudios de Imagen en la Evaluación de los HI

Como mencionábamos anteriormente, el diagnóstico de la mayoría de los HI se realiza clínicamente y no siempre es necesario solicitar estudios para confirmar el diagnóstico. Sólo en casos atípicos, en los que queremos hacer el diagnóstico o cuando se trata de lesiones que por su localización (ej. cabeza, cuello), o una fase proliferativa muy acelerada queremos evaluar la extensión a estructuras vecinas, podemos complementar con estudios de imagen.

Podemos resumir la indicación de los estudios de imagen de la siguiente forma:

- Confirmar el diagnóstico clínico
- Evaluar la extensión de la lesión
- Evaluar la presencia de malformaciones asociadas

Los estudios indicados para estos casos son el ECO Doppler Color y/o la Angioresonancia.^{4,29,31}

Es indispensable una comunicación fluida entre el clínico y el radiólogo, y el uso de la misma nomenclatura, regido por la clasificación de la IVSSA, para obtener la información requerida

ECO Doppler Color en la Evaluación de los HI

El ultrasonido con efecto Doppler es un método no invasivo y de menor costo para confirmar el diagnóstico de HI cuando sea requerido, sin embargo, tiene la limitación de ser operador dependiente.^{4,34-35}

Durante la fase proliferativa, los HI se muestran en la ultrasonografía como una masa bien circunscrita de ecogenicidad variable, con efecto doppler color se observa una alta densidad de vasos dentro y en la periferia de la lesión.^{4,34,35} Utilizados como criterios diagnósticos, la alta densidad de vasos (5/cm²) y pico alto arterial Doppler shift (>2 kHz), muestran una sensibilidad de 84% y un especificidad de 98%.³⁵

Angioresonancia en la Evaluación de los HI

En caso de ser necesario evaluar la extensión, profundidad e irrigación de una lesión, la angioresonancia es el estudio de elección. Los HI preauriculares con componente profundo, son un ejemplo de ésta indicación, donde es indispensable realizarla para descartar compromiso de la glándula parótida.

Durante la fase proliferativa, los HI se muestran como masas lobuladas hiperintensas en relación al músculo en las secuencias T2 e isointensas al músculo en las secuencias T1. Típicamente presentan venas de drenaje prominente, así como vasos de alto flujo tanto en el centro como en la periferia de la lesión. Posterior a la administración de contraste se observa una captación intensa y difusa en toda la lesión; en la fase involutiva los HI adquieren un aspecto de masa heterogénea, con menos captación de contraste y áreas de hiperintensidad en relación al músculo en T1, debido a la presencia de tejido fibroadiposo en sustitución de los vasos sanguíneos.³¹

En el caso de HI donde sospechamos que puede existir malformaciones estructurales asociadas, se solicitan estudios de imagen específicos según el caso. Es importante tener en cuenta que para la realización de Angioresonancia en niños se requiere sedación, por lo que se debe tener claro cuáles estudios se tienen que solicitar y ordenarlos en un solo tiempo para evitar procedimientos (anestesia) múltiples.

HI indicativos de anomalías asociadas

Los HI en la piel pueden ser indicativos de hemangiomas viscerales o anomalías estructurales asociadas que pueden ser causa de complicaciones graves o incluso mortales.

La distribución anatómica y el tipo de HI nos orienta sobre cuáles anomalías subyacentes debemos sospechar y así orientar las evaluaciones que se deben solicitar para realizar el diagnóstico en forma precoz. A continuación enumeramos los diferentes cuadros clínicos donde se ha establecido ésta asociación:

HI segmentario facial/Síndrome PHACE/S (Fig. 10)

PHACE es un síndrome neuro-cutáneo-vascular, que afecta a un 1/3 de los pacientes con HI segmentarios faciales extensos⁴. El nombre es un acrónimo en idioma inglés:^{36,37} Posterior fossa abnormalities [P]=malformaciones de fosa posterior, Hemangioma (large facial) = hemangioma facial extenso, Arterial anomalies= anomalías arteriales, Cardiac defects = defectos cardíacos, Eye anomalies= anomalías oculares. Sternal defects, Supraumbilical rafe= defectos en el esternón, rafe supra umbilical. Este último componente se añadió posteriormente a la descripción original

Se han propuesto criterios diagnósticos para definir éste síndrome en forma más precisa. La presencia de una hemangioma segmentario facial o en cuero cabelludo es un criterio indispensable para el diagnóstico, sin embargo, se reconoce que es posible, aunque no frecuente, la ocurrencia del síndrome con HI segmentarios en cuello, tronco, brazo, o incluso sin la presencia de HI.³⁷



Figura 10. Síndrome PHACES
Lactante menor de 3 meses con HI segmentario hemifacial extenso (comprometiendo labio inferior y parte de la región maxilar inferior) y microftalmía. Se debe realizar un plan de trabajo completo para descartar la presencia de otras anomalías (PHACES) y HI en vía aérea.

Dentro de las manifestaciones cardiovasculares, las anomalías del arco aórtico son las más frecuentes, y se asocian a menudo con anomalías de las arterias subclavas. Con menos frecuencia se presentan las manifestaciones oculares (7-17%) y defectos en el desarrollo de la línea media ventral (5-25%) . En forma rara se ha reportado anomalías endocrinas secundarias a defectos estructurales de la hipófisis (hipopituitarismo, hipotiroidismo, deficiencia de hormona de crecimiento y diabetes insípida) e hipotiroidismo asociado a HI extenso.^{38,40}

En todos los pacientes con HI facial segmentario se debe sospechar síndrome PHACES, y solicitar los estudios necesarios para descartarlo, incluyendo resonancia magnética/angioresonancia de cabeza y cuello, evaluación cardiovascular con ecocardiograma, evaluación oftalmológica y pruebas tiroideas.

**HI segmentario lumbo-sacro/
Síndrome LUMBAR (PELVIS/ SACRAL)**

Los HI en el área lumbosacra son marcadores cutáneos de disrafismo espinal oculto, incluyendo médula anclada, lipomiomeningocele, lipoma intraespinal y filum terminal engrosado.^{41,42}

Adicionalmente, se ha reportado otras anomalías estructurales asociadas a la presencia de HI segmentarios en el área lumbosacra,

o incluso en otras áreas que involucren la mitad inferior del cuerpo, las cuales se han agrupado bajo el acrónimo en idioma inglés "LUMBAR"⁴³

Lower body hemangioma= HI en la mitad inferior del cuerpo y otros defectos cutáneos. Los HI corresponden generalmente al tipo segmentario o de gran tamaño, están ubicados en la región lumbo-sacra, perineo y pueden involucrar las extremidades inferiores

Urogenital anomalies= anomalías urogenitales, arterial anomalies

Myelopathy= mielopatía,

Bony defects= defectos óseos,

Anorectal malformations and Arterial anomalies= malformaciones anorectales y anomalías arteriales

Renal anomalies= malformaciones renales

Graff y colaboradores,⁴⁴ proponen un plan de trabajo para descartar el síndrome LUMBAR: en todo lactante menor de 3 meses con HI que comprometa región lumbosacra/perineo realizar ultrasonido de abdomen, pelvis y columna lumbosacra, si éste estudio resulta normal, se debe realizar resonancia magnética de columna lumbo-sacra entre los 3-6 meses de vida para estar seguro de no pasar por alto un disrafismo espinal oculto. Ante la presencia de anomalías renales, urogenitales y/o intraespinales, realizar estudio urodinámico

HI segmentario "área de la barba"/ HI vía aérea superior

Los HI segmentarios ubicados en la región preauricular, labio inferior, mentón, maxilar inferior y cara anterior del cuello "área de la barba" pueden ser indicativos de la presencia de HI en la vía aérea superior, incluso con lesiones pequeñas (Fig11)

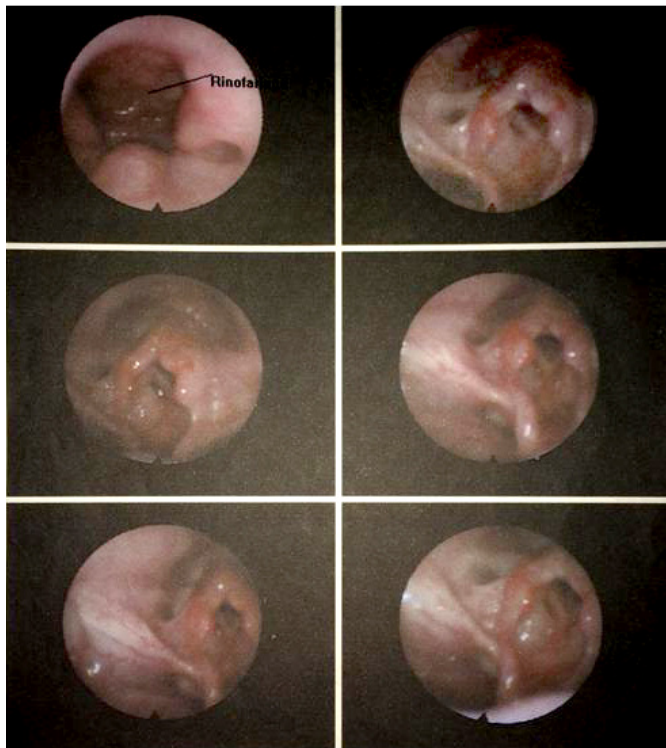


FIGURA 11. A. Hemangioma de la Infancia segmentario hemifacial izquierdo comprometiéndolo región maxilar inferior y labio inferior. Los estudios para descartar anomalías asociada al síndrome PHACES fueron negativos. **B.** Clínicamente presentaba estridor diagnosticado erróneamente como Laringotraqueítis, en el estudio de nasofaringolaringoscopia se observa HI en vía aérea.

Según dos estudios retrospectivos, los HI en "área de la barba" se asociaron con HI en la vía aérea en 29-63 % de los casos.^{45,46} En la morfología de la lesiones en la vía aérea se observa con mayor frecuencia múltiples áreas involucradas más que un nódulo focal. Pueden estar localizados a nivel subglótico o supraglótico.⁴⁶

Los pacientes afectados se presentan con respiración ruidosa, llanto ronco o estridor bifásico, con mayor frecuencia entre los 4-12 meses de vida. Estos síntomas son similares a los que se producen por inflamación y obstrucción de la vía aérea superior por causas infecciosas (laringotraqueítis o "croup"), por lo que los pacientes con HI pueden ser erróneamente diagnosticados si no se mantiene un alto índice de sospecha.

Los HI en la vía aérea pueden causar obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior, poniendo en riesgo la vida del paciente, por ello todo lactante con HI segmentario que comprometa el "área de la barba" debe ser vigilado clínicamente y observar si desarrolla síntomas tipo "croup", y en el caso de que ocurra ser evaluado inmediatamente con laringoscopia directa por un especialista en ORL.

HI multifocal (≥5)/ Hemangiomas Viscerales (hepáticos)

Anteriormente, se ha utilizado el término de hemangiomatosis neonatal difusa para designar los casos de HI multifocales con asociación de hemangiomas viscerales y hemangiomatosis neonatal benigna, para aquellos donde sólo están presentes los HI multifocales cutáneos. Para la hemangiomatosis neonatal difusa se describía múltiples sitios de compromiso extracutáneo (hígado, tracto gastrointestinal, pulmón, cerebro), complicaciones hemorrágicas y una alta mortalidad, sin embargo, la revisión de los casos con esta designación ha revelado que muchos no correspondían a HI multifocales sino a una entidad conocida como linfangio-endoteliomatosis multifocal con trombocitopenia, cuyo comportamiento es mucho más agresivo y con alta mortalidad.⁴⁷

Aclarado éste punto, la presencia de HI multifocales (≥5) si puede ser indicativo de hemangiomas viscerales, principalmente hepáticos (Fig. 5) y en tracto gastrointestinal.⁴⁸

Los HI hepáticos asociados a HI multifocales cutáneos se presentan con mayor frecuencia con un patrón multifocal. Por lo general son asintomáticos, pero pueden cursar con falla cardíaca de alto gasto. Más raro también se ha reportado HI hepáticos difusos, que pueden llegar a ser obstructivos y causar falla multiorgánica.⁴⁸⁻⁴⁹

En vista de la potencial morbi-mortalidad de los HI hepáticos es indispensable solicitar ultrasonido abdominal en todos los pacientes con HI multifocales cutáneos

HI de gran tamaño-HI hepáticos/Hipotiroidismo

Los HI de gran tamaño, principalmente los hepáticos, pueden cursar con hipotiroidismo debido a la producción por el tumor de la enzima iodotironina deiodinasa tipo 3, la cual causa una

inactivación acelerada de la hormona tiroidea. El hipotiroidismo sin tratamiento cursará con retardo mental y falla cardíaca por lo que ante la sospecha, se debe solicitar TSH sérica para evitar pasar por alto el diagnóstico.⁵⁰

VII. Tratamiento

Decisión de Tratamiento vs Conducta Expectante

El comportamiento heterogéneo de los HI, con mucha variabilidad en la capacidad de proliferar y producir complicaciones hace imposible establecer pautas de tratamiento únicas. La decisión sobre iniciar tratamiento y la elección de la opción terapéutica debe ser siempre individualizada.

Hasta la actualidad, no existen estudios clínicos controlados que soporten decisiones terapéuticas utilizando medicina basada en evidencia, el médico responsable de tratar pacientes con HI debe evaluar el riesgo beneficio de iniciar un tratamiento determinado versus decidir una conducta expectante según la situación clínica particular utilizando su juicio clínico basado en su experiencia.⁵¹

En éste complejo escenario, el análisis de ciertas características clínicas del paciente y de la lesión, nos permiten predecir cuáles son las lesiones con mayor riesgo de complicación y así orientarnos al momento de decidir tratamiento inmediato vs conducta expectante. En la tabla 1 se señalan preguntas claves que se deben responder para decidir si es necesario la intervención terapéutica.

Es importante recordar que la fase proliferativa más intensa ocurre tempranamente, durante los primeros 5 meses de vida, desafortunadamente la mayoría de las veces el paciente es referido para ser evaluado por el especialista posterior a ésta fase.²¹ El médico responsable en evaluar pacientes con HI en el debut, correspondiendo generalmente al pediatra, debe estar capacitado para reconocer éstas lesiones de más alto riesgo y así tratarlo o referirlo precozmente cuando se requiera, para prevenir complicaciones o deformidad permanente.

Características clínicas para estratificar el Riesgo de los HI y decidir Inicio de Tratamiento. 12,32, 51-53

1. Edad del Paciente/Rapidez de la Fase proliferativa

El conocimiento que la fase proliferativa más intensa ocurre precozmente, nos orienta en el momento de tomar decisiones. La fase proliferativa es muy variable, tenemos por un lado lesiones que prácticamente no crecen y otras que por el contrario crecen aceleradamente. Por ejemplo, debemos considerar en un extremo tratar agresivamente un HI en fase proliferativa evidente en un paciente menor de 5 meses en una localización peligrosa vs tratamiento menos agresivo/conducta expectante en un paciente mayor de 5 meses en la misma localización en quién el HI no mostró mayor proliferación y que ya sabemos que por la edad no crecerá mucho más. En otro ejemplo, un paciente de 2 meses de vida con un HI en una localización no peligrosa pero con una fase proliferativa acelerada probablemente debe ser tratado, porque el HI continuará creciendo y el riesgo de deformidad es importante.

2. Localización

La ubicación del HI nos puede indicar una complicación establecida o potencial por varias razones:

- Obstrucción/potencial de obstrucción Periorifíciales

Todo HI de ubicación periorifíciales (periorbitario, periauricular, perioral, perinasal, anogenital) puede obstruir una estructura vital y comprometer su función.

Dentro de los HI periorifíciales merece especial mención los HI periorbitarios por el riesgo de compromiso de la visión e incluso ceguera permanente. La posibilidad de desarrollar ambliopía se explica no sólo por la obstrucción del eje visual, sino también en casos de que no ocurra obstrucción se puede producir ambliopía anisométrica por astigmatismo, producto de un efecto compresivo del globo ocular y más raro, secundario a estrabismo por efecto directo en los músculos extraoculares. Es necesario intervenir antes de que esto ocurra y realizar evaluaciones oftalmológicas periódicas. (Fig.12).



Figura 12. Hemangiomas de la Infancia Periorbitarios.

Figura 13. A. HI periorbitario con fase proliferativa muy acelerada causando obstrucción total del eje visual y ulceración

B. HI periorbitario de crecimiento más lento aunque no obstruya el eje visual la compresión del globo ocular puede producir astigmatismo y llevar a ambliopía

Otro caso particular son los HI parotídeos ya que tienden a cursar con una fase proliferativa intensa y pueden causar obstrucción del conducto auditivo externo o de la región subglótica por compresión extrínseca. (Fig. 13)

- Riesgo de deformidad (glabella, punta nasal, región mamaria, pabellón auricular, labio)
- Riesgo de ulceración (ano-genitales, pliegues, labio)





Figura 13. Hemangioma de la Infancia Mixto Indeterminado Preauricular con compromiso de la Glándula Parótida en Angioresonancia.

- A. Pre-tratamiento 5 meses de vida
- B. Posterior a 3 meses de tratamiento con prednisona 3 mg/Kg/día, días alternos, con estabilización en el crecimiento pero sin regresión
- C. 15 meses de vida posterior a embolización intraarterial
- D. 2 años y 3 meses de vida inicio de propranolol 2mg/kg/día
- E. Posterior a 5 meses de tratamiento con propranolol, mostrando excelente respuesta incluso durante fase involutiva

nente dérmico grueso incluso si son pequeños, pueden dejar lesión residual cosméticamente inaceptable, a tomar en cuenta especialmente si se localizan en cabeza y cuello. Lo ideal es tratamiento precoz para evitar la proliferación y el daño que produce en la dermis el estiramiento excesivo. (Fig. 14)

3. Tipo de Hemangioma

Aunque la fase proliferativa es variable para todas las lesiones, se ha determinado que ciertos tipos de HI tienen mayor probabilidad de complicarse:

HI segmentario: puede crecer más prolongado, tiene mayor riesgo de ulcerarse

HI con componente profundo (único o mixto) tienden a crecer más prolongado y dejar saco de tejido fibroadiposo si no son tratados. Los mixtos tienen mayor riesgo de ulceración

HI exofítico, estas lesiones sésiles o pediculadas, con un compo-

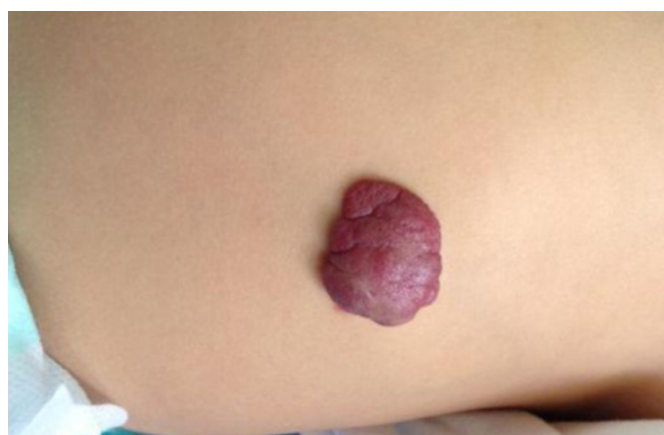


Figura 14. Hemangioma de la Infancia Superficial Focal Exofítico. La lesión residual que dejará esta lesión requerirá tratamiento quirúrgico.

4. Presencia o potencial de Ulceración

Un HI ulcerado produce dolor, puede infectarse secundariamente y mientras más progrese más cicatriz dejará como secuela, por lo que es una urgencia tratarlo. (Fig. 15). En algunos casos se puede observar una coloración blanco-grisácea en el centro de la lesión, similar a lo que ocurre antes de la involución, pero a una edad más precoz, anunciando la ulceración.⁵⁴ (Fig.6,16)

Como mencionábamos en la sección de tipo y localización de los HI, las lesiones segmentarias y mixtas de gran tamaño, y los ubicados en pliegues, ano-genitales y labio tienen mayor riesgo de ulceración, por lo que se debe poner especial atención a la rapidez de proliferación en estos casos, y así dar tratamiento precoz cuando sea necesario para prevenir o minimizar su ocurrencia

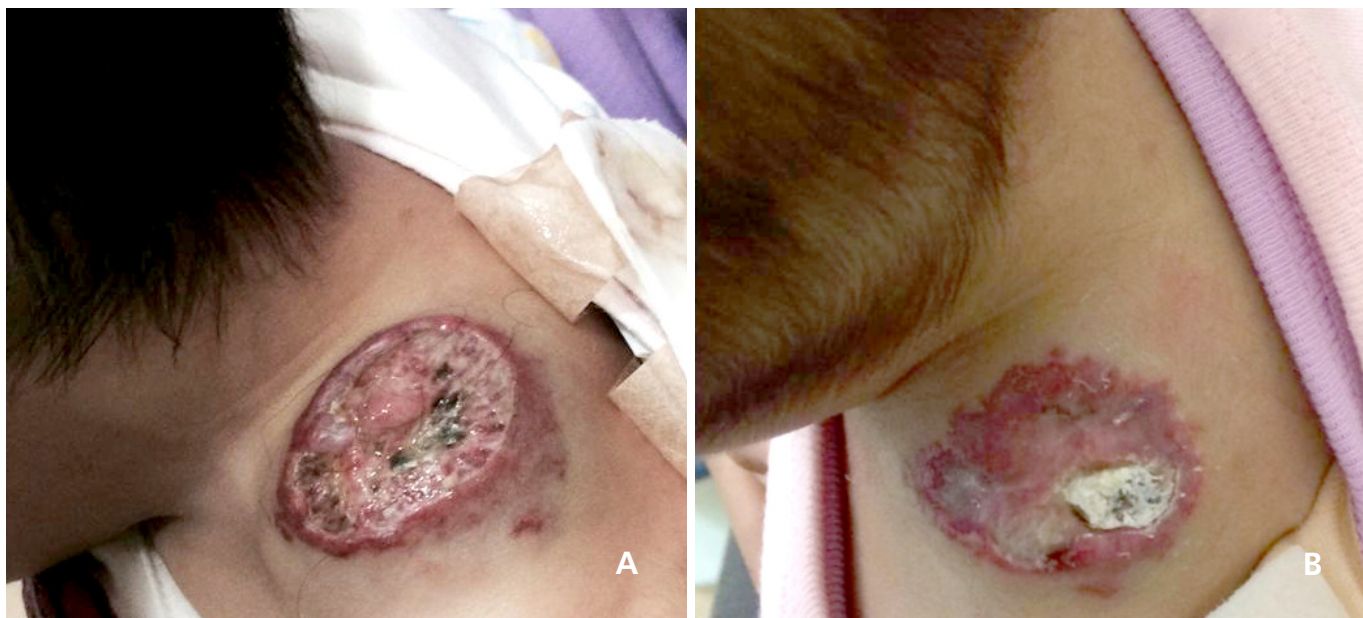


Figura 15. Hemangioma de la Infancia Mixto Focal Ulcerado
A. Pre tratamiento
B. 1 mes posterior a tratamiento con medidas tópicas y propranolol 2mg/Kg/día VO



Figura 16. Hemangioma de la Infancia Superficial Segmentario Ulcerado
A. Blanqueamiento central anunciando ulceración
B. Ulceración
C. Posterior a tratamiento con medidas tópicas y propranolol 2mg/Kg/día VO

5. Sospecha de HI extracutáneos que pongan en riesgo la vida del paciente

- HI en área de la barba existe la posibilidad de asociación con HI de la vía aérea
- HI multifocales (>5): posibilidad de hemangiomas hepáticos que de ser sintomáticos pueden causar ICC y también están asociados a hipotiroidismo

Al analizar estos factores en forma conjunta, existen indicaciones obvias y formales de tratamiento por la presencia o alto riesgo de complicaciones que comprometan la función de un órgano vital o incluso la vida, sin embargo en otros casos la decisión de tratar puede ser sólo para prevenir una lesión residual por razones cosméticas. El verdadero reto se convierte en la decisión de cuando debemos tratar considerando siempre el riesgo-beneficio de la intervención para el paciente. En la tabla 2 se resumen los escenarios clínicos donde es necesario la intervención terapéutica inmediata y cómo sospecharlo según las características del HI.

Tabla 1.
Preguntas Claves para evaluar el riesgo y necesidad de Tratamiento de HI

1. ¿Qué edad tiene el paciente?
2. ¿Ya completó la fase proliferativa?
3. ¿Con que rapidez crece la lesión?
4. ¿Está ulcerado?
5. ¿Dónde está ubicado el HI y cuál es su tipo clínico?

Tabla 2.
Escenarios Clínicos en pacientes con HI que requieren tratamiento inmediato y cómo sospecharlo clínicamente por el tipo de lesión cutánea

Evento	Característica Clínica del HI
Obstrucción de estructura vital	HI Periorificiales
Ambliopía, astigmatismo	HI periorbitario
Ulceración	HI segmentarios, anogenitales, pliegues, labio, mixtos con componente profundo grande, crecimiento acelerado
Deformidad	HI exofíticos, componente profundo importante, glabella, punta nasal, región mamaria, pabellón auricular, labio
Síndrome tipo "Croup"	HI "área de la barba"-HI en vía aérea
Insuficiencia Cardíaca de alto gasto (por HI hepático sintomático)	HI multifocal (≥5)-HI hepático sintomático
Hipotiroidismo	HI hepático multifocal o difuso HI segmentarios muy extensos

Opciones terapéuticas

a. Conducta expectante "observación activa"

La mayoría de los HI se comportan de forma benigna, no son agresivos en su crecimiento y no dejan secuelas por lo que pueden ser manejados bajo ésta conducta. Sin embargo, no se debe plantear como observación pasiva, por el contrario, debe ser un seguimiento cercano, documentado con fotografías, y dar el soporte necesario a los padres. Lo más importante es tener el conocimiento y experiencia para decidir cuáles lesiones son susceptibles de seguimiento sin causar complicaciones inmediatas o a futuro.⁵¹

b. Sistémico

En el caso de HI que estén causando o tengan el potencial de causar complicaciones que pongan en riesgo el funcionamiento de un órgano, causen deformidad, ulceración o pongan en riesgo la vida del paciente es necesario una intervención terapéutica efectiva y segura para detener el crecimiento y minimizar la secuelas.

b.1 β-bloqueantes vía oral

La utilidad de los β bloqueantes en el tratamiento de los HI se descubrió en forma fortuita con el uso efectivo de propranolol en un caso reportado en el año 2008.⁵⁵ La disponibilidad de un tratamiento médico efectivo, de fácil administración, seguro, y de bajo costo, era una necesidad en el tratamiento de los HI, es por ello que el descubrimiento de la efectividad del propranolol en ésta indicación revolucionó el tratamiento de éstas lesiones.

En vista de su rapidez de acción, efectividad y pocos efectos secundarios, mejor en comparación a tratamientos previos, y el antecedente de haber sido utilizado por años en la población pediátrica con otras indicaciones, el uso de propranolol se extendió rápidamente a nivel mundial.⁵⁶⁻⁶⁰

Posterior al reporte del primer caso, múltiples casos y reportes de casos confirmaron su eficacia y posteriormente se han ido completando estudios clínicos controlados con rigidez científica que han respaldado su uso,⁵⁶⁻⁶⁰ hasta obtener la aprobación por la FDA en marzo 2014, con una presentación comercial Hemangirol®(4mg/mL), ya disponible comercialmente en Europa y EEUU.⁶¹

El propranolol es un β-bloqueante sintético no selectivo, actuando sobre receptores adrenérgicos β1 y β2. Las respuestas cronotrópicas, inotrópicas y vasodilatadoras disminuyen proporcionalmente al bloqueo de los receptores, resultando en disminución de la FC y de la TA.

El mecanismo de acción del propranolol en el tratamiento de los HI no se conoce exactamente pero existen diferentes hipótesis para explicar su efectividad:

1. Vasoconstricción, lo cual explica el efecto de aclaramiento del componente superficial los primeros días de tratamiento.⁶²

2. Inhibición de factores pro-angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF).⁶²
3. Inhibición de la vasculogénesis, impidiendo la diferenciación de células madres precursoras a células endoteliales del hemangioma. En un estudio reciente se demostró que los β -bloqueantes (tanto los no selectivos como los selectivos β_1 y β_2) fueron capaces de inhibir la vasculogénesis en células madre embrionarias mediante la disminución de la producción de óxido nítrico e interferencia en la cascada de señalización VEGF.⁶³
4. inducción de apoptosis de las células endoteliales, por lo que puede ser efectivo incluso cuando se inicia durante la fase involutiva.^{62,64}
5. Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona.⁶⁵

En la mayoría de los casos los efectos secundarios con el uso de propranolol para el tratamiento de HI son leves o inexistentes⁵⁷⁻⁶¹; eventos fatales aislados sólo han ocurrido posterior a sobredosis y en el contexto de administración endovenosa.⁶⁶

Respecto a los efectos adversos severos, es posible la aparición de bradicardia, hipotensión, hipoglicemia y broncoespasmo.

Según los estudios reportados hasta la actualidad la bradicardia e hipotensión son infrecuentes y asintomáticas.⁵⁶⁻⁶⁰

La hipoglicemia se produce porque los β -bloqueantes no selectivos como el propranolol bloquean la glucogenólisis, neoglucogénesis y lipólisis, inducidas por catecolaminas, y además existe el agravante que se puede ver bloqueada la respuesta simpática compensadora, enmascarando los síntomas iniciales. Los casos reportados de hipoglicemia han sido en relación a la administración del medicamento en el contexto de hiporexia por enfermedad concomitante o en ayuno prolongado, es por ello que se debe insistir en dar el medicamento posterior a las comidas y asegurar una ingesta de alimentos frecuente.⁶⁷⁻⁶⁸

La aparición de broncoespasmo puede observarse asociado a una enfermedad viral intercurrente, en cuyo caso se puede suspender temporalmente, sin embargo la presencia de broncoespasmo persistente amerita la suspensión definitiva.⁵⁶ Los antecedentes familiares de atopia nos deben alertar para la vigilancia de este efecto adverso.

En el mes de diciembre de 2011, un grupo de expertos se reunió para realizar una conferencia consenso sobre el uso de propranolol para tratamiento de HI, el resultado de éste consenso fue publicado en el año 2013.⁶⁹ Analizaron la evidencia científica hasta el momento recolectada, aclarando que las recomendaciones realizadas tienen una perspectiva conservadora y serán revisadas y modificadas a medida que se obtenga mayor información proveniente de estudios clínicos controlados de calidad.

Las recomendaciones respecto a dosis, forma de administración y monitorización del tratamiento se resumen en la tabla 3

Las contraindicaciones para el uso de propranolol se resumen en la tabla 4

Tabla 3.
Recomendaciones para el uso de Propranolol en el tratamiento de HI

Dosis: 1-3 mg/Kg/día (2 mg/Kg/día) TID (min c/6hr), posterior a la comida, asegurar ingesta frecuente de alimentos
Formulación: jarabe dulce 4mg/mL (sin sacarosa para evitar caries dental)
Aumentar la dosis semanalmente (0,5mg/semana) desde 1mg/kg/día hasta llegar a dosis de mantenimiento
Evaluación cardiovascular previa
Iniciar intrahospitalario en < 2 meses, ambulatorio > 2 meses sano
Monitorizar FC y TA (predosis, 1hr, 2hr post-dosis) en cada aumento de dosis
Entrenar a los padres a reconocer síntomas de hipotensión-hipoglicemia
Suspender en caso de enfermedad intercurrente que impida la ingesta de alimentos

Tabla 4.
Contraindicaciones al Tratamiento con Propranolol*

Shock Cardiogénico
Bradicardia sinusal
Hipotensión
Bloqueo auriculo-ventricular de 2do o 3er grado
Insuficiencia cardíaca
Asma Bronquial
Hipersensibilidad al propranolol

*En pacientes con síndrome PHACES la presencia de anomalías cerebrovasculares severas, en especial si se asocian a anomalías cardiovasculares, el uso de propranolol puede aumentar el riesgo de accidente cerebro-vascular isquémico. Se debe utilizar sólo si el beneficio es mayor que el riesgo, a la menor dosis posible, y con monitorización estricta, en conjunto con cardiología y neurología.⁶⁹

Además del propranolol se han utilizado otras drogas β -bloqueantes, como atenolol^{70,71} y nadolol,⁷² con una ventaja teórica de menos efectos adversos (ambos son hidrofílicos y no pasan al SNC, y el atenolol al ser selectivo tiene menor riesgo de hipoglicemia). Se están realizando estudios clínicos que permitan definir en un futuro si el uso de otros β bloqueantes para tratar HI, tiene la misma efectividad al propranolol con un mejor perfil de seguridad.

b.2 Corticoesteroides vía oral/Vincristina/Interferón α

Antes del descubrimiento de la efectividad del propranolol para el tratamiento de los HI, los esteroides orales constituían la primera línea de tratamiento para lo HI alarmantes o complicados, sin embargo, la respuesta terapéutica es variable, lográndose estabilización en 40%, regresión en 30 % y ninguna respuesta en 30% de los casos.⁷³ Además durante el tratamiento se pueden presentar múltiples efectos adversos como cambios en la personalidad, hiperglicemia, HTA, miocardiopatía hipertrófica, inhibición del eje hipotálamo-hipófisis adrenal, riesgo de infecciones, detención del crecimiento e interferencia con el esquema de inmunizaciones, que si bien en general son reversibles al finalizar el tratamiento⁷⁴, son molestos y causan preocupación a los padres.

Como alternativa a los casos refractarios al tratamiento con esteroides vía oral surgieron drogas como interferon alfa, cuyo uso se vio limitado por la aparición de casos de diplejía espástica secundaria al tratamiento⁷⁵ y vincristina la cual puede causar neuropatía periférica y alteraciones hematológicas entre otros efectos adversos y además requiere una vía central para su administración.⁷⁶

Aunque afortunadamente ya se dispone de la alternativa de los β -bloqueantes para el tratamiento de los HI que lo requieran, éstas otras opciones se deben mantener en mente para aquellos casos en los que su uso esté contraindicado, o cuando no se logre la respuesta deseada.

c. Corticoesteroides Intralesional

La inyección de esteroides intralesional puede ser efectiva en tratar el componente profundo de una lesión focal pequeña.⁷⁷ La forma más utilizada es la triamcinolona en concentración de 10mg/mL y la dosis no debe exceder 3-5 mg/Kg por sesión, a intervalos de 3-6 semanas, se requieren varios tratamientos para alcanzar y mantener la respuesta.³² Otros autores recomiendan utilizar una mezcla en partes iguales de triamcinolona 40mg/mL y fosfato sódico de betametasona.⁷⁸

Aunque el uso inicial fue descrito en la literatura oftalmológica para tratamiento de HI periorbitarios, la posibilidad de ceguera por oclusión de la arteria central de la retina limitó su uso. Otros efectos adversos incluyen atrofia cutánea, necrosis, ulceración, infección, anafilaxis y supresión adrenal.³²

Además de los potenciales efectos adversos, la inyección de esteroides resulta dolorosa, y no siempre efectiva, por lo que está siendo desplazada por el uso de β -bloqueantes.

d. Tópico

La posibilidad de un tratamiento tópico efectivo para tratar HI ha sido siempre atractiva, considerando que la lesión ésta expuesta en la piel. En vista de la poca penetración de los productos tópicos ésta alternativa se ve limitada al uso en lesiones superficiales de poco grosor.

Para el tratamiento de HI superficiales pequeños se utilizó esteroides tópicos ultrapotentes (clobetasol), sin embargo, la eficacia era muy limitada por lo que lo hacían una alternativa prácticamente inútil.⁷⁹ Posteriormente se reportó, el uso de imiquimod crema al 5% con una mayor eficacia sin embargo, luego hubo reportes de reacciones inflamatorias severas con cicatrices deformantes permanentes⁸⁰

β -bloqueante tópico (Timolol gel 0,5%)

Con la llegada del propranolol VO para el tratamiento de los HI, surge la posibilidad de su eficacia por vía tópica, sin embargo al ser el timolol 4-10 veces más potente que el propranolol y estar disponible comercialmente en presentación oftalmológica, se empezó a utilizar timolol en lugar de propranolol tópico.⁸¹

El timolol tópico ha demostrado ser efectivo y seguro para el tratamiento de HI superficiales pequeños y de poco grosor.⁸²⁻⁸⁵

Es importante tener claro cuál es la indicación y recordar que no puede sustituir tratamiento sistémico cuando éste se requiera. Tomando en cuenta que la efectividad es limitada a lesiones superficiales de poco grosor es importante que el inicio de tratamiento sea precoz para que pueda ser exitoso. El inicio de acción es más lento que con el propranolol vía oral, en promedio 3-4 meses, por lo que se debe mantener el tratamiento para observar la respuesta.⁸²⁻⁸⁴

La presentación preferida es la solución formadora de gel (GFS) al 0,5%, por su mayor viscosidad, que facilita la aplicación y por el menor potencial de absorción.⁸¹ La dosis recomendada es de 1-2 gotas sobre el área (suficiente para cubrir la lesión) 2-4 veces al día.⁸¹⁻⁸⁴

Respecto a los efectos adversos si se utiliza en la piel intacta son prácticamente nulos, salvo la posibilidad de irritación local, sin embargo, existe la posibilidad de absorción sistémica si se utiliza en mucosas, áreas ulceradas, con la oclusión (ej pañal), y en recién nacidos prematuros (menor volumen de distribución, metabolismo inmaduro); en estos casos los efectos secundarios serían equiparables a los descritos con el uso de β -bloqueantes vía oral.^{82,85}

e. Láser

El uso de láser de luz de colorante pulsado (dye laser) para el tratamiento de malformaciones vasculares capilares (mancha en vino de Oporto) está bien establecido, sin embargo, su uso para tratamiento de HI en fase proliferativa genera controversia. Su capacidad de penetración es limitada (1-1,3mm)^{12,18,86} por lo que sólo permite tratar HI superficiales, o para el componente superficial de HI mixto. El resultado será más favorable mientras más precoz se inicien las sesiones, pero no está claro si los pacientes tratados con éste método obtengan mejores resultados cosméticos en comparación con el resultado obtenido sin intervención, dejando que las lesiones sigan su involución natural.⁵³ Existe la posibilidad de efectos adversos como cicatrices, cambios pigmentarios, ulceración difusa y adicionalmente tiene la desventaja de ser un procedimiento doloroso y costoso, pero tiene la ventaja de no tener efectos secundarios sistémicos. El uso actual de piezas de mano con enfriamiento integrado, disminuyen el daño térmico a la epidermis y hacen el procedimiento menos doloroso y con menos efectos adversos locales, siempre que sea manejado por personal experimentado.⁸⁶ Existe consenso para su uso en el tratamiento de las telangiectasias residuales posterior a la involución y existe evidencia de que puede acelerar la reepitelización y mejorar el dolor en HI ulcerados, por un mecanismo desconocido.^{12-18,86}

Láseres ablativos como el CO₂ fraccionado y el Er:YAG, han sido utilizados para mejorar la apariencia y textura de las cicatrices atróficas residuales posterior a la involución.⁸⁷

f. Tratamiento Endovascular

Por ser un tratamiento invasivo, con efectos adversos serios y el requerimiento de un especialista entrenado y experimentado para su realización, se reserva su uso para aquellos casos de HI alarmantes o complicados, sobre todo aquellos hipervasculares (parotídeos, área de la barba), donde no se observa respuesta o está contraindicado el tratamiento médico. Afortunadamente con la aparición de los β -bloqueantes como un tratamiento médico efectivo, se hace menos necesario recurrir a su uso

El objetivo del tratamiento es reducir el flujo y volumen tumoral. Se puede utilizar como una técnica para disminuir el tamaño del tumor antes de la cirugía. Se utilizan diferentes materiales para rellenar el canal vascular y provocar su destrucción. La introducción del material se puede hacer por vía intraarterial o percutánea y requiere de control fluoroscópico. Los efectos secundarios reportados son dolor, necrosis cutánea, reversión del flujo a anastomosis arteria-arteria de la circulación intracraneana y parálisis de pares craneanos por daño en vasa nervorum.⁸⁸

g. Cirugía

La indicación aceptada del uso de cirugía en HI es para eliminar el tejido fibroadiposo residual posterior a la involución.¹² En aquellos casos donde es evidente que la lesión dejará un tejido redundante posterior a la involución, como sucede con los HI tipo exofíticos o pediculados, (Fig. 14) se puede considerar realizar la cirugía a una edad más temprana, para prevenir evitar el impacto psicológico que puede tener si la lesión se mantiene cuando se inicia la escolaridad.⁵² En éste caso se recomienda realizar una exéresis circular cerrando el defecto con una sutura en jareta o "bolsa de tabaco" en lugar de exéresis en "ojal" para lograr una cicatriz más pequeña.⁸⁹

La exéresis de HI durante la fase proliferativa se puede considerar en aquellos casos con compromiso funcional o con

complicaciones que pongan en riesgo la vida, si no están respondiendo al tratamiento médico.¹²

Tratamiento de los Hemangiomas Ulcerados

La ulceración es la complicación más frecuente de los HI, por lo que se debe estar preparado para su tratamiento.

El cuidado local de la herida es indispensable, se puede utilizar cremas de barrera emolientes con óxido de zinc o petrolato en conjunto con gasas no adherentes, apósitos hidrocoloides o gasas impregnadas en petrolato. La formación de costra es un medio de cultivo para la colonización bacteriana que puede causar infección secundaria y no deja que la herida reepitelice por lo que es importante eliminarla durante la limpieza de la herida para lo cual se puede utilizar solución de acetato de aluminio o solución fisiológica. La infección bacteriana secundaria no es frecuente pero si se sospecha se debe tomar muestra para cultivo bacteriológico e iniciar antibiótico tópico y si fuera necesario antibiótico vía oral guiado por el antibiograma. Se debe prestar atención al manejo del dolor con analgésicos vía oral y tópico. En la vía tópica se debe tomar en cuenta la posibilidad de efectos adversos por absorción sistémica.^{12,51,90}

En los casos que no respondan a éstas medidas tópicos convencionales se puede utilizar becaplermina (factor de crecimiento derivado de plaquetas) en gel como segunda línea de tratamiento.^{12,51,90} Recientemente la FDA ha colocado una advertencia respecto al riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes adultos con úlceras tratadas con becaplermina, sin embargo, el riesgo en la población pediátrica no se conoce.⁹¹ El alto costo y la disponibilidad limita su uso en países del tercer mundo.

Todo paciente con HI ulcerado debe recibir tratamiento sistémico, el propranolol ha demostrado ser efectivo en acelerar la reepitelización y ha pasado a ser el tratamiento de elección, además de las medidas tópicos ya mencionadas, en estos casos.⁹²⁻⁹⁴ (Fig. 15,16,17)



FIGURA 17. Hemangioma de la Infancia en labio inferior Ulcerado Tratado con Propranolol VO
A. 2 meses de vida, antes del inicio de propranolol
B. Posterior a 3 meses de tratamiento
C. 15 meses de vida, al finalizar el tratamiento

VII. Conclusiones

Los HI son tumores vasculares benignos pero de comportamiento muy variable por lo que no se puede establecer guías generales de evaluación o tratamiento, la conducta debe ser siempre individualizada

La investigación clínica sobre HI ha avanzado en los últimos años, proporcionando información sobre la clasificación de las lesiones vasculares, características clínicas y tipos de HI, descripción de factores de riesgo predictivos de complicación y de cuadros clínicos sindrómicos asociados.

El especialista involucrado en la evaluación y tratamiento de HI debe estar actualizado con ésta información, para poder realizar diagnósticos correctos y tratamientos individuales según el riesgo de cada paciente.

El uso de β -bloqueantes como un tratamiento efectivo y seguro ha abierto una nueva ventana en la terapéutica. La investigación creciente en el área de la vasculogénesis y angiogenesis permitirá en el futuro conocer el mecanismo de producción de éstas lesiones y nuevos blancos para su tratamiento.

Referencias

- Mulliken J, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endotelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69(3):412-20.
- Enjolras O, Mulliken J. Vascular tumors and vascular malformations (New issues). *Adv Dermatol* 1997; 13:375-423.
- Clasificación de las Lesiones Vasculares. International Society for the Study of Vascular Anomalies, aprobada en abril 2014, Disponible en: issva.org/classification
- Lowel L, Marchant T, Rivard D, Scherbel A. Vascular Malformations: Classification and Terminology the Radiologist Needs to Know. *Semin Roentgenol* 2012;47(2):106-17
- Kilcline C, Frieden I. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(2):168-73.
- Kanada K, Merin M, Munden A, Friedlander S. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr* 2012; 161(2):240-5.
- Hemangioma Investigator Group, Haggstrom A, Drolet B, Baselga E, Chamlin S, Garzon M, Horii K, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007;150(3):291-4
- Drolet B, Swanson E, Frieden I, Baselga E, Chamlin S, Garzon M, et al. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr* 2008; 153(5):712-15.
- Munden A, Butschek R, Tom W, Marshall J, Poeltler D, Krohne S, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 2014; 170 (4):907-13.
- Ritter M, Butschek R, Friedlander M, Friedlander S. Pathogenesis of infantile haemangioma: new molecular and cellular insights. *Expert Rev Mol Med* 2007;9(32):1-19
- Ji Y, Chen S, Li K, Li L, Xu C, Xiang B. Signaling pathways in the development of infantile hemangioma. *J Hematol Oncol* 2014;31;7(1):13
- Holland K, Drolet B. Approach to the patient with an infantile hemangioma. *Dermatol Clin*. 2013;31(2):289-301
- Walter J, Blei F, Anderson J, Orlov S, Speer M, Marchuk D. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *Am J Med Genet* 1999; 82(1):77-83.
- Boye E, Olsen B. Signaling mechanisms in infantile hemangioma. *Curr Opin Hematol* 2009;16(3):202-8
- Waner M, North P, Scherer K, Frieden I, Waner A, Mihm M Jr. The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2003; 139(7):869-75.
- Haggstrom A, Lammer E, Schneider R, Marcucio R, Frieden I. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics*. 2006; 117(3):698-703.
- Spock C, Tom L, Canadas K, Sue G, Sawh-Martinez R, Maier C, et al. Infantile Hemangiomas Exhibit Neural Crest and Pericyte Markers. *Ann Plast Surg*. 2014 Mar 28. [Epub ahead of print]
- Bruckner A, Frieden I. Hemangiomas of Infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:477-93
- Drolet B, Esterly N, Frieden I. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999;341(3):173-181
- Chiller K, Passaro D, Frieden I. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138(12):1567-76.
- Hidano A, Nakajima S. Earliest features of the strawberry mark in the newborn. *Br J Dermatol* 1972; 87(2): 138-144.
- Tollefson M, Frieden I. Early Growth of Infantile Hemangiomas: What Parents' Photographs Tell Us. *Pediatrics* 2012;130(2):e314-20
- Chang L, Haggstrom A, Drolet B, Baselga E, Chamlin S, Garzon M, Horii K, Lucky A, Mancini A, Metry D, Nooper A, Frieden I Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics* 2008;122(2):360
- Martin-Santiago A, Bauzá A, Del Pozo L, Carrillo P. Abortive or Minimal-Growth Hemangiomas. A Review of 14 Cases. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103(3):246-50
- Corella F, Garcia-Navarro X, Ribe A, Alomar A, Baselga E. Abortive or minimal-growth hemangiomas: Immunohistochemical evidence that they represent true infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(4):685-90
- Frieden I, Rogers M, Garzon M. Conditions masquerading as infantile haemangioma: Part 1. *Australasian Journal of Dermatology* 2009;50(2):77-99
- Frieden I, Rogers M, Garzon M. Conditions masquerading as infantile haemangioma: Part 2. *Australas J Dermatol* 2009;50(3):153-68
- Perman M, Castelo-Soccio L, Jen M. Differential Diagnosis of Infantile Hemangiomas. *Ped Ann* 2012;41(8):1-7
- Berenguer B, Mulliken J, Enjolras O, Boon LM, Wassef M, Josset P, et al. Rapidly involuting congenital haemangioma: clinical and histopathologic features. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6(6):495-510.
- Lee P, Frieden I, Streicher J, McCalmont T, Haggstrom A. Characteristics of noninvoluting congenital hemangioma: a retrospective review. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(5):899-903.
- Moukaddam H, Pollak J, Haims A. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiol* 2009; 38(6):535-49
- Bruckner A, Frieden I, Hemangiomas of Infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(4):477-96
- North P, Waner M, Mizeracki A, Mihm M. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31(1):11-22.
- Mulligan P, Prajapati H, Martin L.G, Patel T. Vascular anomalies: classification, imaging characteristics and implications for interventional radiology treatment approaches. *Br J Radiol* 2014;87(1035):20130392
- Dubois J, Patriquin H, Garel L, Powell J, Filiatrault D, David M, Grignon A. Soft-tissue hemangiomas in infants and children: diagnosis using Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 1998; 171(1):247-52.
- Frieden I, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol*. 1996;132(3):307-311
- Metry D, Heyer G, Hess C, et al. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics* 2009; 124(5):1447-56.
- Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications. *Am J Med Genet A* 2006; 140(9):975-86.
- Hess CP, Fullerton HJ, Metry DW, et al. Cervical and intracranial arterial anomalies in 70 patients with PHACE syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31(10):1980-6.
- Haggstrom A, Garzon M, Baselga E, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics* 2010; 126(2):e418-26.
- Girard C, Bigorre M, Guillot B, et al. PELVIS syndrome. *Arch Dermatol* 2006; 142(7):884-8.
- Stockman A, Boralevi F, Taieb A, et al. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology* 2007; 214(1):40-5.

43. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr* 2010; 157(5):795–801.e1–7.
44. Graaf M, Pasmans SG, van Drooge AM, Nievelstein RA, Gooskens RH, Raphael MF, Breugem CC. Associated anomalies and diagnostic approach in lumbosacral and perineal haemangiomas: case report and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66(1):e26–8.
45. Orlow S, Isakoff M, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a “beard” distribution. *J Pediatr* 1997; 131(4):643–6.
46. O T, Alexander R, Lando T, Grant N, Perkins J, Blitzer A, et al. Segmental hemangiomas of the upper airway. *Laryngoscope* 2009; 119(11):2242–7.
47. Glick Z, Frieden I, Garzon M, Mully T, Drolet B. Diffuse neonatal hemangiomatosis: an evidence-based review of case reports in the literature. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(5):898–903.
48. Hemangioma Investigator Group. Horii K, Drolet B, Frieden I, Baselga E, Chamlin S, Haggstrom A, et al; Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2011; 28(3):245–53.
49. Dickie B, Dasgupta R, Nair R, Alonso M, Ryckman F, Tiao G et al. Spectrum of hepatic hemangiomas: management and outcome. *J Pediatr Surg* 2009; 44(1):125–33.
50. Huang SA, Tu HM, Harney JW, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343(3):185–9.
51. Maguiness SM, Frieden IJ. Current management of infantile hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Jun;29(2):106–14
52. Frieden I. Risk Stratification in Hemangiomas of Infancy. *Lymphat Res Biol* 2003;1(4):313–6
53. Frieden I, Haggstrom A, Drolet B, Mancini A, Friedlander S, Boon L, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7–9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol* 2005; 22(5):383–406.
54. Maguiness S, Hoffman W, McCalmont T, Frieden I. Early white discoloration of infantile hemangioma: a sign of impending ulceration. *Arch Dermatol* 2010; 146(11):1235–9.
55. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358(24):2649–51
56. Sans V, Dumas E, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report. *Pediatrics* 2009; 124(3):e423–e431.
57. Manunza F, Syed S, Laguda B, Linward J, Kennedy H, Gholam K, et al. Propanolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. *British Journal of Dermatology* 2010;162(2):466–468
58. Cordisco M, Lanoel A, De La Fuente V, Martín Pierini A. Nuestra experiencia con propranolol en el tratamiento de los hemangiomas. *Dermatol Pediatr Lat* 2009;7(3):11–19
59. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011;128(2):e259–66
60. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Nacka F, Abouelfath A, Grenier N, Rebola M, et al. Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants <4 months of age. *British Journal of Dermatology* 2013;169(1):181–232
61. Brooks M. FDA OKs Propranolol Hydrochloride for Infantile Hemangioma. *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/822115>.
62. Storch C, Hoeger P. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010; 163(2):269–74.
63. Sharifpanah F, Saliu F, Bekhite M, Wartenberg M, Sauer H. β -adrenergic receptor antagonists inhibit vasculogenesis of embryonic stem cells by downregulation of nitric oxide generation and interference with VEGF signalling. *Cell Tissue Res* 2014; 358(2):443–52.
64. Steel R, Day D. Increased apoptosis and secretion of tryptase by mast cells in infantile haemangioma treated with propranolol. *Pathology*. 2014; 46(6):496–500.
65. Itinteang T, Brasch H, Tan S, Day D. 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.
66. Love J, Litovitz T, Howell J, Clancy C. Characterization of fatal beta blocker ingestion: a review of the American Association of Poison Control Centers data from 1985 to 1995. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(4):353–359
67. Lawley L, Siegfried E, Todd J. Propranolol Treatment for Hemangioma of Infancy: Risks and Recommendations. *Pediatric Dermatology* 2009; 26(5):610–614.
68. Holland K, Frieden I, Frommelt P, Mancini A, Wyatt D; Drolet B. Hypoglycemia in Children Taking Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma. *Arch Dermatol*. 2010;146(7):775–778
69. Drolet B, Frommelt P, Chamlin S, Haggstrom A, Bauman N, Chiu Y. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013; 131(1):128–40.
70. Raphaël M, de Graaf, M, Breugem C, Pasmans S, and Breur J. Atenolol: a promising alternative to propranolol for the treatment of hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(2): 420–421
71. Abarzúa-Araya, Álvaro et al Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: A randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(6):1045–49
72. Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, Maki E, Weinstein M. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *Br J Dermatol*. 2013; 168(1):222–4.
73. Enjolras O, Riche M, Merland J, Escande J. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics* 1990;85(4):491–8
74. Boon L, Mc Donald D, Mülliken J. Complications of systemic corticosteroid therapy for cutaneous hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 1999;104(6):1616–1623
75. Greinwald J, Burke D, Bonthius D, Bauman N, Smith R. An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(1):21–27
76. Enjolras O, Breviere G, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E, et al. Vincristine treatment for function and life threatening infantile hemangiomas. *Arch Pediatr* 2004;11:99–107
77. Chen M, Yeong E, Horng S. Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of 155 cases. *J Pediatr Surg* 2000; 35(3):420–3.
78. Reyes BA, Vazquez-Botet M, Capo H. Intralesional steroids in cutaneous hemangioma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15(8):828–32.
79. Garzon M, et al. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(2):281–6.
80. Ho N, et al. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(1):63–8.
81. Mc Mahon P, Oza V, Frieden I. Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Putting a Note of Caution in “Cautiously Optimistic”. *Pediatr Dermatol* 2012;29(1):127–130
82. Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of Timolol Maleate Gel for Superficial Infantile Hemangiomas in 5- to 24-Week-Olds. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1739–47
83. Yu L1, Li S, Su B, Liu Z, Fang J, Zhu L, et al. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: Evaluation of short-term efficacy and safety in infants. *Exp Ther Med*. 2013 Aug; 6(2):388–390.
84. Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden I, Siegfried E, Lara-Corrales I, Lam J, et al. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr Dermatol*. 2012; 29(1):28–31.
85. Berk D. On topical timolol gel-forming Solution for infantile hemangiomas. *Pediatric Dermatology* 2013;30(1):160–161
86. Admani S, Krakowski A, Nelson J, Eichenfield L, Friedlander S. Beneficial Effects of Early Pulsed Dye Laser Therapy in Individuals with Infantile Hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2013;30(1):160–161
87. Sánchez Carpintero I, Mihm M, Waner M. Laser and intense pulsed light in the treatment of infantile haemangiomas and vascular malformations. *An Sist Sanit Navar*. 2004; 27 Suppl 1:103–15.
88. Song J, Niimi Y, Berenstein A. Endovascular treatment of hemangiomas. *Neuroimaging Clin N Am* 2007; 17(2):165–73
89. Mulliken JB, Rogers GF, Marler JJ: Circular excision of hemangioma and purse-string closure: The smallest possible scar. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109(5):1544–1554

90. McCuaig C, Cohen L, Powell J, Hatami A, Marcoux D, Maari C, et al. Therapy of ulcerated hemangiomas. *J Cutan Med Surg*. 2013; 17(4):233-42.
91. Frieden IJ. Addendum: commentary on becaplermin gel (Regranex) for hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(6):590.
92. Hong E, Fischer G. Propranolol for recalcitrant ulcerated hemangioma of infancy. *Pediatr Dermatol*. 2012; 29(1):64-7.
93. Hermans D, Van Beynum I, Schultze Kool L, Van de Kerkhof P, Wijnen M, Van der Vleuten C. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64(5):833-8.
94. Saint-Jean M1, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw-Hautier J, Bodak N, Hamel-Teillac D, Kupfer-Bessaguet I, et al. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64(5):827-32.