



SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

# Consenso sobre Hemangiomas Infantiles 2016

## COORDINADORA

Susana Grees

## INTEGRANTES

María Eugenia Abad  
Valeria Angles  
Lidia Norma Barabini  
Andrea Bettina Cervini  
Mariangeles Domínguez  
Cecilia Farrero  
Pedro García Zubillaga  
Ana María Giachetti  
Fernanda Greco  
Silvina Jaime  
Agustina Lanoël  
Margarita Larralde  
Paula Luna  
Graciela Manzur  
Tamara Nijamin  
Florencia Scacchi  
Magdalena Sojo  
Mónica Yarza

## Diagnóstico por Imágenes

Lidia Blumenthal  
Alicia Fioravanti

## Revisión

María Eugenia Abad  
Lidia Norma Barabini  
Cecilia Mazas

## COMISIÓN DIRECTIVA 2015-2016

### **PRESIDENTE**

Mirta Fortino

### **VICE PRESIDENTE**

Julio Gil

### **SECRETARIA GENERAL**

Cristina Pascutto

### **PRO SECRETARIO GENERAL**

Ariel Sehtman

### **SECRETARIA CIENTÍFICA**

Graciela Pizzariello

### **PRO SECRETARIA CIENTÍFICA**

Lucila Donatti

### **TESORERO**

ItaloAloise

### **PRO TESORERO**

Miguel A. Mazzini

### **SECRETARIO DE ACTAS**

Marcelo Label

**VOCALES TITULARES:** Jorge Laffargue, Sonia Rodríguez Saa, Beatriz Gómez, Silvina C. González, Gabriela Álvarez Pérez, Miguel I. Fridmanis.

**VOCALES SUPLENTE:** Sergio R. Lombardi, Jorge Turienzo, Marcela Bozzini, Martín Lorient, Matías F. Stringa.

**ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN:** *TITULARES*, Mario A. Marini, Manuel F. Giménez, Miguel A.J. Allevato, *SUPLENTE*. Lilian Fossati, Marta La Forgia.

**SECCIONES:** **Ptes. Bahía Blanca:** Fátima Rénis, **Bonaerense:** Horacio Graffigna, **Chaco:** Alicia Quenardelle, **Comahue:** Pablo Pagano, **Córdoba:** Leandro Perrotat, **Corrientes:** Gladys C. Soto, **Jujuy:** Oscar C. Territoriale, **La Plata:** María A. Vereá, **Litoral:** Andrés de la Peña, **Mar del Plata:** Mariana Velocci, **Mendoza:** Lilliam Ruiz, **Misiones:** M. Gabriela González Campos, **Rosario:** Ana G. Molteni, **Salta:** Carolina Ledema, **San Juan:** Carlos González Díaz, **San Luis:** Sandra Ponce, **Sgo. del Estero:** María Florencia Rico, **Tucumán:** Beatriz Gómez.

## **PRÓLOGO**

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores benignos más frecuentes de la infancia, la consulta a dermatólogos, pediatras y médicos de familia es habitual, por lo que consideramos trascendente su conocimiento. El advenimiento de nuevas opciones de diagnóstico y tratamiento también nos han estimulado a hacer una amplia revisión de la literatura y los trabajos publicados por lo que hemos recurrido a bases de datos de Lilacs, Cochrane, Medline, Pub Med.

Nuestro objetivo es realizar una actualización de esta entidad, aportando además la experiencia de los diferentes profesionales y centros de referencia, convocados para este consenso.

## **Introducción:**

Según la clasificación de las anomalías vasculares propuesta por la Sociedad internacional para el estudio de las anomalías vasculares (*ISSVA-International Society for the Study of Vascular Anomalies*) en 2014, los hemangiomas Infantiles (HI) se ubican en el grupo de los tumores vasculares (Tabla 1).

Los HI son los tumores benignos más frecuentes de la infancia, teniendo mayor incidencia en el sexo femenino. Afectan del 3% al 10% de los niños.

Suelen aparecer después del nacimiento, crecen rápidamente durante el primer año de vida e involucionan con lentitud durante los siguientes 5 a 7 años.

Si bien la mayoría son asintomáticos y de evolución benigna, un 10% a 20 % tienen riesgo de complicarse especialmente durante la fase proliferativa. Dentro de las complicaciones más frecuentes podemos destacar la ulceración, el daño irreversible de algunas funciones vitales o la deformación estética permanente.

En ocasiones los HI constituyen un desafío para el pediatra, por lo cual la interconsulta temprana con el dermatólogo infantil con experiencia en el manejo de las anomalías vasculares es recomendable en los casos pasibles de complicación.

## **Epidemiología:**

Los HI tienen una prevalencia del 1 al 3% en los primeros días de vida y alrededor del 10% en el primer año. Aparecen durante el primer mes de vida en el 90% de los casos. Las mujeres se afectan 3 veces más que los varones.

La incidencia general en recién nacidos pretérmino (RNPT) es del 13%, incrementándose de forma inversamente proporcional con el peso. En RNPT con peso menor a 1.500 g la prevalencia es de aproximadamente 16% y en aquellos con peso menor a 1.000 g, de 23%. En los RN con edades gestacionales entre 25 y 30 semanas es de 19%, entre 30 y 35 semanas del 11% y a las 35 semanas o más del 8%.

Los factores de riesgo para su aparición son: sexo femenino, raza caucásica, prematuridad, bajo peso al nacer, edad materna avanzada, familiar de primer grado con HI, productos de gestación múltiple o gemelar, antecedente de preeclampsia, placenta previa, y punción de vellosidades coriónicas o de líquido amniótico.

### **Etiopatogenia**

Los HI resultan de un crecimiento vascular benigno secundario a la proliferación de células endoteliales y pericitos.

La mayoría de los HI se presenta en forma esporádica. Sin embargo, existen reportes de familias con herencia autosómica dominante (AD). Han sido identificadas diferentes mutaciones como la del receptor integrina-like de tumores endoteliales y del factor de crecimiento vascular endotelial 2 (VEGF2). La existencia de HI como parte de síndromes como PHACE o SACRAL también sugiere mutaciones germinales o somáticas aunque no fue identificada ninguna mutación específica.

La patogenia del HI estaría vinculada a fenómenos de vasculogénesis y angiogénesis, mecanismos relacionados con vías de señalización celular que desarrollaremos a continuación. Dichos pasos tienen una importancia terapéutica para aquellos HI que lo requieren.

- *Factor de crecimiento vascular endotelial y su receptor (VEGFr):* La vía del VEGF es un punto de partida en la regulación de la angiogénesis y vasculogénesis. El aumento de la expresión del VEGF durante la fase proliferativa del HI, podría estar relacionado con el antecedente de hipoxia tisular.
- *Angiopoyetina (ANG) y Proteína Tirosina Quinasa (Tie2):* Las señales de ANG a través del receptor Tie2 regulan distintos pasos en la remodelación vascular, maduración venosa e inflamación vascular.
- *Vía Notch:* Esta vía ha sido implicada en la angiogénesis regulando la especificación de células endoteliales del sistema vascular venoso y arterial.

- *Vía mTOR (mammalian target of rapamycin)*: interviene en la organización del citoesqueleto, el transporte de membrana, la regulación del crecimiento, proliferación y apoptosis celular. El mTOR puede formar dos complejos de señalización: el mTORC1 y el mTORC2 y se une a la proteína Raptor (Regulatory Associated Protein of mTOR). El mTORC1 es sensible a la rapamicina.
- *Mastocitos*: Los mastocitos están presentes en los HI y predominan en la etapa proliferativa. Si bien su rol es poco conocido y se encuentra en estudio, la hipótesis de que intervengan en la regresión de los HI estaría descartada.
- *El sistema renina angiotensina* ha sido recientemente sugerido en la patogénesis y en la respuesta al propranolol. La angiotensina II podría regular la proliferación de las células endoteliales progenitoras a células mitóticamente activas que caracterizan al HI.

## **CLÍNICA**

La mitad de los HI se presentan al momento del nacimiento como una lesión precursora (telangiectasias, mácula rojiza) apareciendo el resto en las primeras semanas de vida sobre piel sana.

Son tumores vasculares dinámicos, que en su evolución presentan 3 fases: proliferativa, meseta e involución. En la fase proliferativa se manifiestan habitualmente como tumores rojos "tipo fresa" con un rápido crecimiento en las primeras semanas de vida. En muy pocos casos esta etapa puede darse a nivel intrauterino y estar parcialmente desarrollados al nacer persistiendo hasta los 10 a 18 meses.

Existe un pequeño grupo de HI que presentan una fase proliferativa más breve denominados hemangiomas reticulares, abortivos, o con crecimiento mínimo o detenido; en ellos el componente proliferativo no supera el 25% de su superficie total; son observados en niños mayores de 2 meses de vida en la consulta inicial o que superan dicha edad en el tiempo de seguimiento.

En la fase involutiva se produce una detención gradual de la angiogénesis, observándose un aclaramiento, aplanamiento y disminución progresiva del tamaño de la lesión. Esta fase puede prolongarse hasta los 10 años.

Si bien se pueden localizar en cualquier parte del cuerpo, son más frecuentes en cara y cuello.

*Los HI se pueden clasificar:*

1. *Según la distribución:* localizados o focales (en líneas de fusión embrionaria), segmentarios (en áreas de prolongaciones mesodérmicas embrionarias), indeterminados y multifocales (más de un área corporal).
2. *Según su localización cutánea:* superficiales, profundos o mixtos.
3. *Según el patrón de crecimiento:* clásicos, reticular/abortivo/mínimo crecimiento.

Los HI superficiales son tumores aplanados o levemente lobulados, eritematosos y brillantes de consistencia similar a la goma. Los HI localizados en dermis profunda se presentan como masas blandas, calientes, no compresibles. Los HI mixtos presentan un componente superficial y profundo.

Después de la involución la piel muestra un aspecto casi normal o en ocasiones atrófica, de coloración amarillenta y con disminución de la elasticidad. Pueden dejar secuelas fibrograsas o anetodérmicas.

## **Complicaciones**

Si bien los HI suelen presentar un curso benigno, en un 10 al 20 % de los casos pueden presentar alguna de las siguientes complicaciones:

1. *Ulceración:* es la más frecuente especialmente en lesiones extensas de la región anogenital, labios y nariz. Ocurre principalmente en la fase proliferativa, en general en los hemangiomas segmentarios y en los localizados en áreas de roce y trauma.
2. *Infección y/o sangrado:* son complicaciones secundarias a la ulceración.
3. *Compromiso de funciones vitales* (más frecuentes en HI extensos y ubicados en polo cefálico) afectando el desarrollo de la visión, audición,

respiración, alimentación y fonación. También pueden generar secuelas estéticas.

4. *Compromiso visceral*: si bien es raro, los HI pueden afectar hígado, tubo digestivo, pulmón, sistema nervioso central y ojos. Los hemangiomas hepáticos pueden ser silentes o causar hepatomegalia e ictericia. Los hemangiomahepáticos y los de gran tamaño, pueden ocasionar hipotiroidismo y falla cardíaca. Pueden corresponder a lesiones únicas o encontrarse en el contexto de hemangiomatosis (definida como la presencia de 5 o más lesiones).
5. *Malformaciones estructurales*: ver síndromes asociados (PHACES, PELVIS, LUMBAR)

#### **Hemangiomas con compromiso extracutáneo:**

- **Hemangiomatosis multifocal o hemangiomatosis neonatal difusa**: La presencia de 5 o más hemangiomas debe alertar la pesquisa de compromiso hepático (hemangiomatosis hepática) o menos frecuentemente cerebral. Se debe solicitar en estos pacientes ecografía doppler color hepática y transfontanelar y pesquisar los niveles de hormona tiroidea ya que la presencia de hemangiomas hepáticos está relacionada a una excesiva expresión de iodotironinadeodinasa, desencadenando un hipotiroidismo por consumo que puede requerir suplementación con hormona tiroidea.
- **Hemangiomas de la región mandibular y del cuello**: también descriptos como “hemangiomas de la barba”, pueden ser un marcador de hemangiomas de la vía área superior, principalmente de hemangiomas subglóticos. Clínicamente el paciente puede presentar tos, estridor inspiratorio o bifásico, ronquera o apneas obstructivas durante el sueño. La laringoscopia es el estudio de elección para poner en evidencia estos hemangiomas y tratarlos en forma URGENTE por la alta morbimortalidad que presentan.
- **Hemangiomas y anomalías estructurales**: Existen en la actualidad dos síndromes bien descriptos asociados a compromiso estructural extracutáneo, uno asociado a hemangiomas segmentarios faciales

(síndrome PHACE) y otro asociado a hemangiomas de la infancia localizados en la línea media lumbosacra LUMBAR (SACRAL/PELVIS):

**Síndrome PHACE (S):** su acrónimo se refiere a **P:** anomalías de la fosa posterior (Complejo Dandy Walker y/o hipoplasia o disgenesia cerebelosa); **H:** hemangiomas segmentarios faciales; **A:** anomalías arteriales intra o extracraneales; **C:** defectos cardíacos o aórticos (la coartación de aorta es la más frecuente); **E:** anomalías oculares; **S:** rafe supraumbilical o agenesia esternal.

Los hemangiomas segmentarios a nivel facial suelen seguir 4 patrones (S1 o segmento fronto-temporal, S2 o segmento maxilar, S3 o segmento mandibular, S4 o segmento nasal frontal). Cuando el hemangioma segmentario se localiza en **S1** está más frecuentemente asociado a anomalías cerebrales; si la lesión está localizada en el **S3** la asociación más frecuente es con alteraciones cardiovasculares del síndrome y la agenesia esternal o del rafe supraumbilical. No se debe olvidar descartar el compromiso de la vía aérea en los hemangiomas de esta localización.

Ante la presencia de un hemangioma segmentario facial es importante descartar estas asociaciones solicitando RMN cerebral sin y con contraste, angioresonancia, ecocardiograma y ecografía doppler de los vasos del cuello, evaluación oftalmológica, ecografía abdominal para evaluar la presencia de hemangiomas hepáticos.

Se ha propuesto el acrónimo **LUMBAR** para describir la asociación entre **L:** hemangiomas cutáneos de la parte inferior del cuerpo; **U:** malformaciones urogenitales, **U:** ulceración, **M:** mielopatía, **B:** deformidades óseas; **A:** malformaciones anorrectales, **A:** anomalías arteriales y **R:** anomalías renales.

El acrónimo **PELVIS**, se refiere a **P:** hemangiomas perineales; **E:** malformaciones de los genitales externos; **L:** lipomielomeningocele; **V:** malformaciones vesicorenales; **I:** ano imperforado; **S:** skin tag.

El acrónimo **SACRAL** hace referencia a **S**: disrafismo espinal; **A**: anomalías anogenitales; **C**: anomalías cutáneas; **R**: alteraciones renales y urológicas y **Angioma de localización Lumbosacra**

En síntesis, todo neonato que presenta un hemangioma segmentario en el área perineal o de la línea media lumbosacra, aunque se encuentre neurológicamente asintomático debe ser evaluado con RMN de columna y médula espinal.

### **Diagnóstico:**

El diagnóstico de los HI es básicamente clínico. Solo se requiere de estudios complementarios cuando existan dudas diagnósticas, para evaluar la extensión y profundidad y/o para descartar compromiso visceral o malformaciones asociadas.

La necesidad de confirmación anatomopatológica es infrecuente. Sus características histológicas consisten en masas bien definidas, con células endoteliales aumentadas de tamaño y pericitos. Se puede realizar inmunomarcación con Glut 1 (proteína 1 transmembrana transportadora de glucosa) cuya positividad lo diferencia de otras lesiones vasculares. También existen otras proteínas marcadoras vasculares como: Fc gama RII, merosina y antígeno Y de Lewis.

Solicitaremos estudios complementarios cuando son múltiples (más de 5), en el contexto de un síndrome, o si son extensos, segmentarios y/o si se sospecha compromiso visceral, raquimedular o de SNC.

El primer método diagnóstico, también útil para el seguimiento es la ecografía y el eco Doppler con transductor de alta frecuencia de más de 10 mhz. Es útil para evaluar localización, compromiso de tejidos profundos, delimitación, crecimiento y respuesta al tratamiento. Con el doppler se evidencia el tipo de componente arterial o venoso e índice de resistencia (bajo en los periodos de proliferación y alto en remisión). Como limitación, los HI profundos generalmente presentan límites difusos.

Las características ecográficas varían de acuerdo al estadio:

- Fase proliferativa: imagen isoécogénica, de estructura mixta con vasos de flujo rápido, con shunts AV distribuidos en toda la superficie.
- Fase de meseta comienzan a aparecer islotes ecogénicos sin vascularización pero persisten los flujos rápidos, finalmente en la
- Fase de involución se reemplaza el tejido vascularizado por estructura ecogénicaavascular especialmente en la región central.

La resonancia magnética se solicita en HI muy extensos, segmentarios, para descartar disrafismo espinal o cuando se sospecha pueden ser sindrómicos. En zona ocular es útil para valorar grado de compromiso orbitario. En muchos casos se deberá complementar con angioresonancia para realizar el diagnóstico de certeza y visualizar si existe comunicación con otros vasos.

De acuerdo al momento evolutivo se encontrarán distintas imágenes.

En fase de proliferación observamos en T1: masa en partes blandas, iso o hipointensa con respecto al músculo. Señal de baja intensidad. Con contraste intensificación profunda y uniforme. En T2 masa en partes blandas lobulada. Señal de alta y baja intensidad, vasos de flujo elevado en el interior y alrededor de la masa de partes blandas.

### **Tratamiento**

La gran mayoría de los HI no requiere tratamiento y se aguarda su involución espontánea. Sin embargo existe aproximadamente un 12% de HI que deben ser referidos al especialista.

**Indicaciones de tratamiento:** HI que ocasionen disfunción de un órgano vital, ya sea por compromiso ocular o por obstrucción de la vía aérea, que presenten sangrado, ulceración o riesgo de desfiguración permanente, como los localizados en la cara (especialmente labios, nariz, orejas), escote y glándula mamaria. Requieren intervención urgente aquellos HI que comprometen la vida del paciente.

**Tratamiento sistémico:** Hasta el año 2008 los corticoides representaron la primera línea de tratamiento de los hemangiomas. Progresivamente los

corticoides cedieron espacio al propranolol. Actualmente el mismo constituye la primera línea de tratamiento; corticoides, atenolol, nadolol, acebutolol, captopril, vincristina y rapamicina son otras opciones.

El mecanismo molecular de la respuesta de los hemangiomas a los betabloqueantes todavía no está claramente definido. Posibles mecanismos de acción incluyen vasoconstricción, inhibición de la angiogénesis e inducción de la apoptosis. El propranolol aumentaría la contractilidad de los pericitos del hemangioma provocando disminución del flujo sanguíneo dentro del tumor.

**Propranolol:** La dosis efectiva es de 1 a 3 mg/kg/día, usualmente se utiliza a 2 mg/kg/día. Se recomienda comenzar con una dosis baja e ir progresando en forma escalonada dividida en tres dosis diarias.

La hospitalización para el inicio está sugerida en los siguientes casos:

- Lactantes menores de 8 semanas de edad corregida
- Niños de cualquier edad con soporte socioeconómico inadecuado
- Niños de cualquier edad con condiciones de comorbilidad que afectan el sistema cardiovascular, respiratorio, incluyendo HI de la vía aérea sintomáticos o con dificultad para el mantenimiento del nivel de glucemia.

El inicio ambulatorio con monitoreo debe ser considerado para niños mayores de 8 semanas de edad gestacional corregida con soporte social adecuado y sin condiciones de comorbilidad significativas.

El propranolol se debe administrar durante las horas del día coincidiendo con la alimentación del niño. Los padres deben ser instruidos para evitar ayunos prolongados. En niños saludables, el riesgo de hipoglucemia es dependiente de la edad y comienza después de las 8 horas de ayuno, en niños de 0 a 2 años. Los bebés menores de 6 semanas deben ser alimentados por lo menos cada 4 horas; entre 6 semanas y 4 meses deben ser alimentados por lo menos cada 5 horas; y los mayores de 4 meses de edad al menos cada 6 a 8 horas. El propranolol se debe discontinuar durante enfermedades intercurrentes, especialmente en el contexto de ingesta oral restringida.

Se debe tener especial cuidado en el uso de propanolol en recién nacidos prematuros, en los pacientes que reciben otros medicamentos asociados a hipoglucemia o con condiciones médicas que provoquen hipoglucemia.

La revisión de 41 estudios con 1264 pacientes en el año 2013 por Marqueling y colaboradores, nos da información en cuanto a eficacia, tasa de recidiva, duración de tratamiento, dosis utilizada y efectos adversos encontrados.

La eficacia reportada del propanolol es del 98% (82-100%). Estos estudios son mayormente, series de casos retrospectivos y prospectivos, y solo dos fueron doble ciego, controlado y randomizado de propanolol versus placebo. Se analizó eficacia de propanolol versus corticoides, siendo la de propanolol mucho más alta.

Cabe remarcar, que si bien, las tasas de eficacia relatadas son muy altas, no impide la aparición de secuelas fibrograsas o anetodérmicas. Por supuesto que el tratamiento temprano con propanolol reduce significativamente las mismas, no pudiendo establecerse las tasas de respuestas totales, parciales o las secuelas de la involución.

No hay un protocolo uniforme de la evaluación pretratamiento requerida y del esquema de monitoreo. El médico a cargo debe obtener una historia clínica completa, documentando antecedentes de patología pulmonar u otras enfermedades asociadas, realizar un examen físico y un examen cardiovascular que incluya medición frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial (TA).

Contraindicaciones para el tratamiento con Propanolol:

- Shock cardiogénico
- Bradicardia sinusal
- Hipotensión
- Bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado
- Insuficiencia cardíaca
- Asma bronquial
- Hipersensibilidad al hidrocloreuro de propanolol

El pedido del ECG para todos los niños con HI, debería ser parte del pretratamiento en cualquier paciente cuando:

1. La FC es menor de la normal para la edad, según los percentilos correspondientes a ese grupo etario.
2. La FC es menor de la normal para la edad, según los percentilos correspondientes a ese grupo etario.
  - a. RN (<1 mes) 70 por min.
  - b. Lactantes (1-12 meses) 80 por min.
  - c. Niños (> 12 meses) 70 por min.

Aconsejamos realizar evaluación clínica y cardiológica en pacientes con FC en percentilo 3 o menor para su edad.

3. Antecedente o hallazgo de arritmia
4. Historia familiar de alteraciones cardíacas congénitas o arritmias (por ej: bloqueo cardíaco, síndrome de QT prolongado, muerte súbita) o historia materna de enfermedad del tejido conectivo.

Ante un paciente con hallazgos clínicos normales, no es necesario realizar ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento, debido a que no se ha asociado enfermedad funcional cardíaca con HI no complicados.

El mayor efecto del propranolol oral sobre la FC y la TA se observan luego de 1 a 3 horas de su administración. Los pacientes deben ser monitoreados a la primera y segunda hora luego de recibir la dosis inicial, y luego de un incremento significativo en la dosis (0,5 mg/kg/día). Si la FC y la TA son anormales, el niño debería ser monitoreado hasta que los signos vitales se normalicen. La respuesta es usualmente más dramática luego de la primera dosis, por lo cual no hay necesidad de repetir el monitoreo cardiovascular para la misma dosis a menos que el niño sea muy pequeño o tenga condiciones de comorbilidad que afecten el sistema cardiovascular o respiratorio, incluyendo hemangiomas que comprometen la vía aérea.

No se recomienda solicitar dosaje de glucemia de rutina.

La duración del tratamiento es variable con una media de 7 meses, pudiendo extenderse hasta los 16 meses. La duración variable de la fase de crecimiento del HI, que es mayor en los segmentarios, profundos y mixtos, implica también

una mayor duración de tratamiento. En el año 2014 Giachetti y colaboradores realizaron un trabajo retrospectivo que incluía 30 pacientes con HI tratados con propanolol, en el cual se concluyó que el tratamiento prolongado por más de 8 meses (en general 12 meses) tendría una baja tasa de recurrencia (5%). A diferencia de pacientes tratados por un tiempo menor a 8 meses en los cuáles las tasas de recurrencia llegaron hasta el 95%.

La tasa de recidiva referida en la bibliografía después de suspender el tratamiento promedia el 12%. Los factores de riesgo para presentar rebote al suspender el tratamiento son: la suspensión temprana del mismo y los hemangiomas parotídeos, segmentarios y mixtos. Ante un episodio de rebote, se reinicia el tratamiento del mismo modo que si fuese la primera vez que se trata al paciente.

Los potenciales efectos adversos incluyen bradicardia e hipotensión. Estudios retrospectivos del uso de propanolol en amplio número de pacientes con hemangiomas no mostraron efectos adversos serios.

Love y colaboradores hicieron una revisión del uso de betabloqueantes en niños menores de 6 años y no han documentado casos de muerte o morbilidad cardiológica en 40 años. Otros efectos adversos potenciales son: hipotensión, frialdad de extremidades, síntomas gastrointestinales como diarrea, insomnio, pesadillas, somnolencia, agravamiento del broncoespasmo e hipoglucemia.

La medicación debe ser suspendida ante dificultad respiratoria, durante interurrencias que lleven a mala actitud alimentaria o ante cualquier procedimiento en el que el niño deba permanecer en ayunas. Los padres deben estar alertados ante los primeros signos de hipoglucemia tales como palidez o sudoración.

#### **Otros tratamientos sistémicos: Otros B bloqueantes**

##### Atenolol

Es un  $\beta$ Bloqueante cardiosselectivo hidrófilo, que actúa principalmente sobre los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos. Presenta menor riesgo de broncoespasmo e hipoglucemia por bloqueo de receptores  $\beta_2$ , y al no atravesar barrera

hematoencefalica; disminuye el riesgo de efectos adversos en sistema nervioso central.

Está siendo utilizado como tratamiento de HI, a una dosis de 1 a 3 mg/kg/día; y se informan buenos resultados. Presenta como ventaja que se administra solo una vez al día, condición que mejora la adherencia.

Abarzua-Araya y colaboradores no encontraron diferencias significativas en la respuesta de los HI entre propanolol y atenolol.

De Graff y colaboradores publicaron que atenolol pareciera presentar menor cantidad de efectos adversos.

Los efectos terapéuticos de atenolol parecen ser similares a los del propanolol y se asocia menos frecuentemente con efectos secundarios graves. Son necesarios más ensayos clínicos controlados y aleatorizados para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con atenolol en HI.

Nadolol :

Es un Bloqueante no selectivo hidrófilo, con menor actividad depresora miocárdica y vida media más larga (12-24 hs), que el propanolol.

La dosis indicada es 2mg/kg/día, dividido en dos tomas diarias.

Pope y colaboradores en su estudio concluyeron que nadolol tuvo un efecto más rápido y más favorable comparado con el propanolol.

Acebutolol:

Hay pocos reportes acerca de acebutolol y HI. Es un Bloqueante  $\beta_1$ -selectivo y se usa una dosis de 8-10 mg/kg/día.

Ha sido propuesto por Bianchet y colaboradores como tratamiento de primera línea para los HI subglóticos.

## Captopril

La proliferación y diferenciación de los los HI serian regulados por el sistema de renina-angiotensina (ras) lo que motivó a proponer los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ieca) como terapéutica potencial.

Tan publicó en 2012 un trabajo que incluía 8 niños de 5 a 22 semanas de vida tratados con captopril (ieca) a 1,5 mg/kg/día cada 8 horas en dosis creciente comenzando con 0,1 mg/kg/día, la respuesta fue excelente en 3 pacientes, moderada en 2 y regular en 3, se observó involución durante el período de seguimiento de 8-19 meses siendo interrumpido a los 14 meses edad sin recidivas. Christou en 2012 presentó una serie de 17 casos tratados con corticoides y captopril, al suspender el corticoide oral el captopril no logró mantener la respuesta .En la actualidad se necesitan más estudios controlados aleatorizados y doble ciego para evaluar el tratamiento con este fármaco.

**Corticoides:** Actualmente los corticoides se usan en los casos infrecuentes en que el propanolol está contraindicado o no es efectivo. La dosis usual de inicio es 2-3mg/kg/día de prednisona oral por la mañana, con el desayuno. Asociada a ranitidina u omeprazol. Deben contraindicarse las vacunas a virus atenuados, pudiendo indicarlás tres meses después de la suspensión de la droga. Si a los 7-10 días se evidencia respuesta, la dosis plena debe mantenerse por un mes y luego descenderla en forma gradual, realizando controles mensuales.

Los efectos adversos de los corticoides son escasos cuando se utilizan por poco tiempo. Al mes del tratamiento a esta dosis, que es inmunosupresora, el niño suele presentar aspecto cushingoide, disminución de la curva de crecimiento (talla), aumento de apetito y peso, alteración del desarrollo madurativo, hirsutismo, alteraciones del comportamiento como irritabilidad e insomnio, e hipertensión transitoria. El glaucoma o miocardiopatía hipertrófica no suelen presentarse si el tratamiento no se extiende más allá de 3 meses. El efecto adverso más importante es la supresión del eje hipófiso-adrenal que presentan casi todos los pacientes, por lo cual la familia tiene que estar entrenada para el reconocimiento de insuficiencia adrenal. Deberán establecerse pautas de alarma, debiendo consultar al médico ante

episodios febriles, traumas o cirugías, ya que estos niños requieren administración de corticoides antistress.

**Vincristina:** Es actualmente considerada droga de primera línea para niños con hemangiomas severos que no responden a propanolol y/o corticoides. Es un alcaloide de la vinca e interfiere en la formación de los microtúbulos mitóticos e induce apoptosis de las células tumorales. Existe evidencia de que este agente es antiangiogénico a baja dosis. La droga debe ser administrada por vía endovenosa y supervisada por un hematólogo-oncólogo. La dosis usual es de 0,05 mg/kg en niños con un peso menor a 10 kg y de 1 mg/m<sup>2</sup> en niños de más de 10 kg de peso. Este régimen se continúa por 4 a 6 semanas, y el intervalo entre dosis es variable entre 2 a 3 semanas. La respuesta terapéutica suele observarse entre las 2 a 4 semanas de inicio del tratamiento. La duración promedio de tratamiento es de 6 meses. Los efectos adversos de la vincristina son neuropatía periférica (reversible), dolor abdominal, constipación, dolor mandibular e irritabilidad. Un raro efecto adverso es la hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética.

**Rapamicina:** Tiene un efecto beneficioso en la mayoría de las anomalías vasculares, incluidos los HI. Su uso hasta el momento es experimental y de segunda línea. Puede tener los siguientes efectos adversos: diarrea, toxicidad hematológica (neutropenia), linfedema, migraña, mucositis, hiperlipidemia e inmunosupresión.

**Síndrome PHACE:** El manejo terapéutico de niños con PHACE representa un desafío, debido a que tienen hemangiomas faciales extensos asociados a morbilidades y secuela facial permanente. Estos pacientes son candidatos para el tratamiento con propanolol. El uso seguro del propanolol en niños con PHACE ha sido descrito en pequeñas series de casos. El propanolol podría aumentar el riesgo de accidentes cerebrovasculares en los pacientes con PHACE porque produce caída de la FC y atenúa el flujo a causa de vasos ausentes, ocluidos o estenóticos y aumenta la variabilidad de la TA. Hay dos casos publicados sobre accidente isquémico agudo en pacientes con PHACE en tratamiento con propanolol hasta la fecha. Ambos pacientes estaban

tratados conjuntamente con esteroides orales y tenían arteriopatía severa. Según la relación riesgo beneficio se indicará tratamiento con un beta bloqueante. Si el potencial beneficio del propranolol supera el riesgo, se recomienda utilizar la menor dosis posible fraccionada en 3 tomas diarias para minimizar cambios abruptos en la TA. La administración de propranolol en estos pacientes debería ser manejada en forma conjunta con cardiología y neurología.

### **Tratamiento tópico de Hemangiomas infantiles**

La mayoría de los HI involucionan en forma completa sin secuelas estéticamente considerables. Muchas veces los HI superficiales pueden ser causa de *stress* psicológico y ansiedad, sobre todo en el ámbito familiar, motivó por el cual varios estudios avalan el tratamiento de los HI en estadios tempranos, mejorando también los resultados finales en el aspecto estético.

Actualmente, como consecuencia de los potenciales efectos adversos de las medicaciones sistémicas y la facilidad en su aplicación, se utilizan fármacos tópicos para el tratamiento de los HI. Estas conductas están basadas en trabajos con algunas falencias de diseño por lo que se requiere mayor número de trabajos que respalden su utilización y evalúen su eficacia.

El tratamiento tópico ideal para los hemangiomas pequeños superficiales sería aquel que presente escasos o nulos efectos adversos al ser utilizado en estadios tempranos.

Un pequeño número de agentes tópicos han sido adaptados para su uso “off-label”, entre ellos los corticoides de alta potencia. En los últimos años, el maleato de timolol se ha reportado como una alternativa potencialmente efectiva para el tratamiento de HI pequeños y no complicados. El propranolol ha sido incluido recientemente dentro del arsenal terapéutico de uso local, teniendo en cuenta el éxito terapéutico observado en su forma sistémica.

**Maleato de timolol:** Es un betabloqueante no selectivo, utilizado como primera elección en el tratamiento del glaucoma en niños. La biodisponibilidad sistémica por su uso oftálmico es del 50%. La formulación en gel es significativamente menos absorbible a nivel ocular que la solución. Los efectos

adversos secundarios a la absorción oftálmica son hipotensión, broncoespasmo, apnea, bradicardia, depresión e hipoglucemia. Se debe evitar el uso en pacientes con broncoespasmos y arritmias.

Su absorción sistémica tras la aplicación tópica no ha sido estudiada y dependerá del espesor y tamaño del HI.

La evidencia actual revela que el uso de timolol tópico en concentraciones de 0.5% para estadios tempranos de HI por un periodo entre 3 a 8 meses de uso, genera un blanqueamiento casi completo de la lesión. Este efecto es mayor cuanto más tiempo se prolonga la terapéutica, sin efectos adversos reportados.

Ningún artículo ha reportado recrecimiento en el seguimiento a largo plazo.

Se considera en la actualidad al maleato de timolol 0.5% como una alternativa, segura, eficaz, accesible, de fácil aplicación y sin efectos adversos para el tratamiento de los HI pequeños y superficiales.

Los HI a tratar con maleato de timolol son aquellos que no tienen indicación de tratamiento sistémico. Recomendamos administrar 2 gotas por cm<sup>2</sup> sobre la superficie del hemangioma, 2 veces por día y continuar con el tratamiento hasta observar blanqueamiento de la zona tratada. En caso de compromiso de párpados se deberá realizar una evaluación oftalmológica para descartar oclusión del eje visual, en cuyo caso se optará por medicación sistémica.

**Hemangiomas ulcerados:** se recomiendan tratamiento local de la herida y manejo del dolor. Se aconseja debridar la úlcera con compresas humedecidas en solución astringente (acetato de aluminio), utilizar apósitos no adherentes, gasas con petrolato o hidrocoloides por su efecto protector y regenerador. Ante una lesión que no cierra y sospecha de sobreinfección, se recomienda realizar cultivos de la herida y utilizar antibióticos tópicos como metronidazol o mupirocina. Los antibióticos orales se utilizaran en pacientes con evidencia de infección que no hayan respondido a la terapéutica tópica.

En el caso de que el HI ulcerado se encuentre en área del pañal se utilizaran cremas con efecto barrera (óxido de zinc o petrolato) para evitar maceración, irritación provocada por la orina y materia fecal.

**Láser:** Las telangiectasias residuales pueden mejorarse con este tratamiento.

**Indicaciones quirúrgicas:** Las secuelas estéticas de los hemangiomas tratados previamente con drogas o que no recibieron tratamiento médico pueden repararse quirúrgicamente.

**Tabla 1: Clasificación simplificada de anomalías vasculares (ISSVA 2014)**

Tumores vasculares	Malformaciones vasculares	
<p>Benignos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemangioma infantil</li> <li>• Hemangioma congénito: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rápidamente involutivo (RICH)</li> <li>○ No involutivo (NICH)</li> <li>○ Parcialmente involutivo (PICH)</li> </ul> </li> <li>• Angioma en penacho (Tufted)</li> <li>• Granuloma piógeno</li> </ul> <p>Localmente agresivos o <i>borderline</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemangioendoteliomakaposiforme</li> <li>• Sarcoma de Kaposi</li> <li>• Otros</li> </ul> <p>Malignos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiosarcoma</li> <li>• Hemangioendoteliomaepitelioide</li> </ul>	<p>Simples</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malformaciones capilares (MC)</li> <li>• Malformaciones linfáticas (ML)</li> <li>• Malformaciones venosas (MV)</li> <li>• Malformaciones arterio-venosas (MA-V)</li> <li>• Fístulas arterio-venosas (FA-V)</li> </ul>	<p>Combinadas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MCV</li> <li>• MCL</li> <li>• MCA-V</li> <li>• MLV</li> <li>• MCLV</li> <li>• MCLA-V</li> <li>• MCVA-V</li> <li>• MCLVA-V</li> </ul>

Abreviaturas: M: malformación, C: capilar, V: venosa, L: linfática, FAV: fistula arterio-venosa A: arterial

**Tabla 2: Diagnósticos diferenciales de los hemangiomas de la infancia**

Hemangiomas congénitos			Hemangioendoteliomakaposiforme	Angioma en penacho	Granuloma piógeno	Malformación vascular capilar	Malformación vascular venosa	Hamartomaangiomatosoecrino	Rabdomiosarcoma	Miofibromatosis infantil
RICH	NICH	PICH								
Totalmente desarrollado al nacimiento Involuciona rápidamente	Totalmente desarrollado al nacimiento No involuciona	Totalmente desarrollado al nacimiento Involuciona parcialmente	Tumor vascular agresivo Mismo espectro que el angioma en penacho Congénito o aparece en los primeros años	Tumor vascular benigno poco frecuente Congénito o aparece al año de vida	Tumor vascular benigno frecuente Secundarios a traumatismos	Congénitas Pueden formar parte de síndromes Persisten toda la vida	Congénitas Mayor crecimiento hacia la pubertad Esporádicas y autosómicas dominantes	Hamartoma poco frecuente Congénito o aparece durante la infancia	Deriva de células mesenquimáticas embrionarias destinadas a formar músculo estriado 2/3 de los casos se presentan en menores de 6 años	Tumor fibroso de la infancia Congénito o aparece en los primeros años de vida Involución espontánea
Tumor violáceo cubierto de telangiectasias y con halo pálido periférico	Nódulos o placas con halo blanquecino y telangiectasias	Lesiones iniciales se asemejan y comportan como RICH. Involuciona parcialmente	Tumor eritematovioláceo, con superficie abollonada, cubierto por piel tensa De gran tamaño, crecimiento rápido	Placa, nódulo o tumor indurado, de color piel normal, eritematoso, violáceo o azulado con aumento de la temperatura local. De crecimiento lento y progresivo	Tumor eritematoso brillante, muy sangrante	Máculas rosadas o eritematosas Únicas o múltiples	Varicosidad azulada, blanda, bordes mal delimitados En ocasiones dolorosa	Tumores o placas eritematovioláceas o azuladas, con telangiectasias. Puede haber aumento de temperatura, sudoración o hipertrichosis	Tumoración subcutánea o exofítica, dura, infiltrante, de coloración rojo violácea	Tumor duroeslástio eritematoso, rosado o color piel normal, de apariencia vascular Únicos o múltiples

Abreviaturas: RICH: hemangiomas congénitos rápidamente involutivos; NICH: hemangiomas congénitos no involutivos; PICH: hemangiomas congénitos parcialmente involutivos

<b>Tabla. Asociaciones de los hemangiomas infantiles</b>	
<b>Alteraciones asociadas al síndrome PHACES</b>	
Cerebrales	Estructurales: anomalías de la fosa posterior, síndrome de Dandy-Walker, hipoplasia o agenesia del cerebelo y anomalías supratentoriales Vasculares: disgenesias, curso anómalo, estenosis o no visualización de vasos cerebrales Secuelas: accidentes vasculares cerebrales, hemiparesia, convulsiones, retraso psicomotor, migrañas
Cardiovasculares	Origen aberrante de la arteria subclavia, coartación de aorta
Defectos cardíacos	Defectos del septo interventricular, estenosis pulmonar, venas pulmonares anómalas
Anomalías oculares	Alteraciones de los vasos retinianos, atrofia óptica, hipoplasia del iris, cataratas congénitas, colobomas del cristalino, alteraciones del disco óptico y persistencia de la vasculatura retiniana fetal
Hendidura esternal o rafe supraumbilical	Malformaciones del esternón, rafe supraumbilical, máculas hipopigmentadascentrotorácicas, hoyuelos preesternales y onfaloceles
Otras asociaciones	Hipopituitarismo, déficit de hormona del crecimiento, hipotiroidismo, sordera neurosensorial
<b>Alteraciones asociadas al síndrome PELVIS/SACRAL/LUMBAR</b>	
Disrafia espinal	Lipomeningocele, médula anclada, lipoma intramedular
Perineales	Ano imperforado, ano anterior ectópico, fístula rectoperineal
Genitourinarias	Riñón único, reflujo vesicoureteral, alteraciones de la vejiga urinaria, genitales externos ambiguos, escroto bífido, hiper o hipotrofia vulvar
<p><b>PELVIS:</b> Perineal hemangioma/Externalgenitalia malformations/Lipomyelomeningocele/Vesicorenal abnormalities/Imperforate anus/Skin tag;</p> <p><b>PHACES:</b> Posterior fossa malformations/Hemangiomas/Arterial anomalies/Cardiac defects/Eye abnormalities/Sternal cleft/Supraumbilical raphe syndrome.</p>	

## **BIBLIOGRAFÍA**

### **1-CLÍNICA-CLASIFICACIÓN.**

Chiller KG, Passaro D, Frieden IF. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol*. 2002,138:1567–1576.

Clasificación de la ISSVA febrero 2014.

Haggstrom AN., Drolet BA., Baselga E., Garzon M., et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007, 150:291–294.

Kilcline C., Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008, 25:168–173.

Sethuraman, G., Yenamandra, V. K., & Gupta, V. Management of Infantile Hemangiomas: Current Trends *J Cutan Aesthet Surg*. 2014, 7: 75–85.

Mulliken JB., Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol*. 2004,50:875–882.

### **2-EPIDEMIOLOGIA**

Amir J., Metzker A., Krikler R., Reisner SH. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: 331-332.

Bruckner A, Frieden I. Infantile Hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2006,55: 671-682.

Ceisler E, Santos L, Blei F. Periocular hemangiomas: What every physician should know? *Ped Dermatol* 2004; 21:1-9.

Chamlin, SL., Haggstrom, AN., Drolet, BA., Baselga, E., Frieden, IJ., *et ál*/ Multicenter Prospective Study of Ulcerated Hemangiomas. *The Journal of Pediatrics* 2007,151: 684-689.

Enjolras O., Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations *Adv Dermatol* 1997, 13:375.

Haggstrom AN., Drolet BA., Baselga E., Chamlin SL., *et ál.* Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007, 150:291-294.

Hoornweg MJ., Smeulders MJC., Ubbink DT., van der Horst CM, *et ál.* The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26:156-162.

Kanada KN., Merin MR., Munden A., Friedlander SF. Aprospective 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, 161:240-245.

Kilcline and Frieden: Infantile Hemangiomas. *Pediatric Dermatology* 2008,25:168-173.

Kilcline C., Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *PediatrDermatol* 2008; 25:168-173.

Kwon E.K., Seefeldt M., Drolet B.A. Infantile hemangiomas: an update *Am J Clin Dermatol.* 2013, 14:111–123.

Moroz B. Long-term follow-up of hemangiomas in children.In: Williams HB, ed. *Symposium on Vascular Malformation and Melanotic Lesions.* St Louis, Mo: CV Mosby; 1982, 162-171.

Williams EF., Stanislaw P., Dupree M., Mourtzikos K., *et ál.* Hemangiomas in Infants and Children: An Algorithm for Intervention. *Arch Facial Plast Surg* 2000, 2 :103-111.

### **3-ETIOPATOGENIA**

Calicchio M., Collins T., Kozakewick P. Gene expression in IH. *Am J Pathol* 2009, 174:1638-1649.

Chen T., Eichenfield L., Friedlander S. Infantile Hemangiomas: An update on Pathogenesis and Therapy. *Pediatrics* 2013,131: 99-108.

Greenberger S., Bischoff J. Pathogenesis in IH. *Br J Dermatol* 2013,169:12-19.

Wu J., Kitajewski J. A potential role for Notch signaling in the patoghnesis and regulation of hemangiomas. *J Craniofac Surg* 2009, 20:698-702.

Yi J., Siyuan C., Kai L., Li L., *et ál.* Signaling pathways in the development of IH. *J Hem Oncol* 2014, 7:1-13.

Zheng N., Din X., Hajan R. Low concentration of Rapamycin Inhibits Hemangioma endothelial cell proliferation migration and vascular formation in mice. *CurrTherRes ClinExp* 2014,76: 99-103.

#### **4-TRATAMIENTO SISTÉMICO**

Adams D., Wentzel MS. The role of the hematologist oncologist in the care of patients with vascular anomalies. *Pediatr clin of North Am* 2008,55: 229-355.

Abarzua-Araya A., Navarrette C., Heusser F, Retamal S., *et al.* Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile Hemangiomas: A randomized controlled study. *J am acad dermatol*2014,70:1045-1049.

Raju A., Khundkar R. Reply to 'Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: Comparison with a historical propranolol group. *Journal of Plastic, Reconstructive& Aesthetic Surgery.* 2014, 67:412-413.

Bagazgoitia L., Torrelo A., Gutiérrez JC. Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2011, 28:108-14

Bennett M, Fleischer A, Chamlin S, Frieden IJ, *et al.* Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001, 37:1208- 1213

Biesbroeck L., Brandling-Bennett HA. Propranolol for infantile haemangiomas: review report of a consensus conference. *Arch Dis Child Educ Pract.* 2014,99: 95–97.

Bonifazi E., Acquafredda A., Milano A., Montagna O., *et al.* Severe hypoglycemia during successful treatment of diffuse hemangiomatosis with propranolol. *Pediatr Dermatol.* 2010,27:195-196.

Breur JM., de Graaf M., Breugem CC., Pasmans SG., *Et al.* Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: A case report. *Pediatr Dermatol.* 2011,28:169-171

Blanchet C., Nicollas R., Bigorre M., Amedro P., *et al.* Management of infantile subglottic hemangioma: Acebutolol or propranolol? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2012,74:959-961.

de Graaf M., Breur JM., Raphael MF., Vos M., et al. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65: 320–327.

Drolet BA., Frommelt PC., Chamlin S., Haggstrom A., et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013, 131:128–140.

Enjorlas O., Breviere GM., Roger G., Pellegrino B., et al. Vincristine treatment for function and life threatening infantile hemangioma. *Arch Ped* 2004,11:99-107.

Fawcett SL, Grant I, Hall PN., Kelsall AWR., et al. Vincristine as a treatment for a large threatening vital infantile hemangioma. *Br. J Plast Surg* 2004,57:168-171.

Gan LQ, Ni SL, Tan Q, Wang H, et al. A retrospective study of propranolol therapy in 109 infants with infantile hemangioma. *J Pediatr Dermatol* 2013, 30:270-272.

George ME., Sharma V., Jacobson J., Simon S., et al. Adverse Effects of Systemic Glucocorticosteroid Therapy in Infants With Hemangiomas. *Arch Dermatol* 2004,140: 963-969.

Greenberger S., Yuan S., Walsh LA., Bascolo E., et al. Rapamycin suppresses self-renewal and vasculogenic potential of stem cells isolated from infantile hemangioma. *J Invest Dermatol* 2011,131: 2467-2476.

Hailey Frances R., Huckabe Fruge JW., Massengale T. BetaBloker treatment for infantile hemangiomas. *Dermatology Online Journal* 2015, 2

Hermans DJ., Bauland CG., Zweegers J., van Beynum IM., et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol* 2013,168: 837–843.

Hogelin M., Adams S., Wargon O. A randomized trial of propranolol for infantile Hemangioma. *Pediatrics* 2011,128: 259-66.

Holland K., Drolet B.A. Approach to the patient with an Infantile Hemangioma. *Pediatrics Dermatology* 2013,31: 289-301.

Holland KE., Frieden IJ., Frommelt PC., Mancini AJ., et al. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma *J Arch Dermatol* 2010,146:775-778.

Hoyoux C. Vincristine treatment for management of alarming hemangiomas in infancy. *Revue medicale le Liege*. 2008, 63 :14-17.

Izadpanah A., Kanevsky J., Belzile E., Schwarz K., et al. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2013, 131: 601–613.

Ji Y, Wang Q, Chen S, Siyaud B, et al. Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: A prospective study. *Medicine*. 2016,95: 3908.

Jin YB., Lin XX., Ye XX., Chen H., et al. A prospective study of propranolol as first-line treatment for problematic infantile hemangioma in China. *Chin. J Plast Surg* 2011; 27: 170–173.

Kwon EK, Seefeldt M, Drolet BA. Infantile hemangiomas: an update. *Am J Clin Dermatol* 2013,111-123.

Lèautè-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., Boralevi F. et al. A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008,358: 2649–2651.

Lèautè.Labrèze C., Hoeger P., Mazeureeuw-Hautier J., Guibaud L., et al. A randomized trial controlled of oral propranolol in infantile hemangioma *N Eng J Med* 2015,372: 735-746.

Lee D., Boscolo E., Durham JT., Mulliken JB., et al .Propranolol targets the contractility of infantile haemangioma-derived pericytes *Br J Dermatol*. 2014, 171:1129-1137.

Giachetti A, Garcia Monaco R, Sojo M, Scacchi F, et al Long term propranolol treatment reduces relapses in IH. *Ped Dermatol* 2014 :31; 14-20.

Love JN, Sikka N. Are 1-2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2004, 26:309-314.

Luo Y., Zeng Y., Zhou B., Tang J. A retrospective study of propranolol therapy in 635 infants with infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 2015, 32: 51-52.

Raphael M., de Graaf M. Breugem C., Passman SG., et al. Atenolol: a promising alternative to propranolol for the treatment of hemangiomas. *JAAD* 2011,65: 420-421

Marqueling A.L., Oza V., Frieden I., Puttgen K. Propranolol and Infantile Hemangiomas Four Years Later: A Systematic Review. *Ped Dermatol* 2013, 30:182–191.

Price CJ., Lattouf C., Baum B., McLeod M., et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol* 2011,147: 1371–1376.

Sans V., Dumas de la Roque E., Berge J., Grenier N., et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009,124:432–440.

Schneider M., Cremer HJ., Ruef P. A retrospective analysis of systemic propranolol for the treatment of complicated infantile haemangiomas. *Acta paediatrica*, 2014,103 :977-983.

Schupp CJ., Kleber JB., Günther P., Hoolan S. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatr Dermatol* 2011,28:640–644.

Sethuraman G., Yenamandra VK., Gupta V. Management of infantile hemangiomas: current trends. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014,7:75-85.

Siegel D, Tefft K, Kelly T, Johnson C, et al. Stroke in children with posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities (PHACE) syndrome: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2012, 43:1672– 1674.

Storch CH., Hoeger PH. Propranolol for infantile hemangioma; insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010,163:269-745

Solomon T., Ninnis J., Deming D., Merritt TA., et al. Use of propranolol for treatment of hemangiomas in PHACE syndrome. *J Perinatol*. 2011,31:739–741

Webb AJ., Fischer U., Rothwell PM. Effects of b-blocker selectivity on blood pressure variability and stroke: a systematic review. *Neurology*. 2011,77:731–737

Zaher H., Rasheed H. Hegazy RA., Abdelhalim DM., et al. Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Dermatol* 2011, 21:558–563.

## **5-TRATAMIENTO TÓPICO**

Blei F., Guarini A. Current workup and therapy of infantile hemangiomas. *Clinics in Dermatology* 2014,32, 459–470.

Chakkittakandiyil A., Phillips J., Frieden I., Siegfried E., et al. Timolol Maleate 0.5% or 0.1% Gel-Forming solution for infantile hemangiomas: A retrospective, multicenter, cohort study. *PediatrDermatol* 2012;29; 1 28–31.

Coppens G., Stalmans I., Zeyen T., Casteels I. The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009, 46:12-18.

Khunger, N., Pahwa B. Dramatic response of a large hemifacial infantile hemangioma associated with PHACE syndrome to topical timolol lotion. *Br J Dermatol* 2011,164:886-888.

Kunzi-Rapp K. Topical Propranolol Therapy for Infantile Hemangiomas. *PediatrDermatol* 2012,29:154–159.

Leauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008, 358 :2649-2651.

Moehrle M.; Léauté-Labrèze C., Schmidt V., Rocken M. et al. Topical timolol for small hemangiomas of infancy. *Pediatric Dermatol* 2013, 30:245-249.

Nguyen J., Fay A. Pharmacologic therapy for periocular infantile hemangiomas: a review of the literature. *SeminOphtalmol* 2009,24:178-184.

Ni N., Langer P., Wagner R., Guo S. Topical timolol for periocular hemangioma: report of further study. *Arch Ophtalmol* 2011,129 :377-379

Nijamin TR., Sciancalepore GP., Barabini LN., Palmieri MM., et al. Timolol tópico para el tratamiento de hemangiomas infantiles. *Dermatol Argent.* 2012,18: 208-212

Pope E., Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: A pilot study. *Arch Dermatol* 2010,146:564-565.

Noguera M., Lombardi V., Rossi MM. Hemangiomas infantiles. *Arch. Argent. Dermatol* 2013,63: 36-44.

## **6-DIAGNÓSTICO**

Blumenthal L., Gentile L., Guagnini M, Sethman M., et al. Ultrasonografía en Dermatología Pediátrica. *Rev. Hosp. Niños B. Aires.* 2004,46:306-310.

Blumenthal L. Massas maxilo-cervicais na Infância e Adolescência. En *Tratado de Ultra-Sonografia*, Fernandes Garcia R., Naves do Amaral W. Brasil. Ed. Contato Comunicação. 2008: 27-36.

Chang L.C., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E. et ál. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008,122: 360-367.

Chiller K.G., Passaro D., Frieden I.J. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch. Dermatol.* 2002,138:1567-1576.

Dermatología infantil en la Clínica Pediátrica. Pueyo de Casabe S., Máximo JA. 1º ed. Artes Gráficas Buschi SA. Argentina, 1999,269-274.

Giachetti A. Sojo M, García-Mónaco R. Hemangiomas infantiles. Arch. Argent. Pediatr. 2013,111; 537-545.

Greco M.F., Cordisco M.R. Tumores Vasculares, en Larralde M., Abad M.E., Luna P.C., Dermatología Pediátrica, Ed. Ediciones Journal, 2 ed., Buenos Aires, 2010,7:505-513.

Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S. et ál. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. Pediatrics 2006, 118:882-887.

Hoorweg MJ., Smeulders MJC., Ubbink D., van der Horst CM. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2012,26: 156–162.

Suh K.Y., Frieden I.J. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth. A retrospective case series. Arch. Dermatol. 2010,146: 971-976.

Verdugo M. Ultrasonido en el estudio de tumores de partes blandas. En: Rev. chil. radiol 2009,15:5-18.