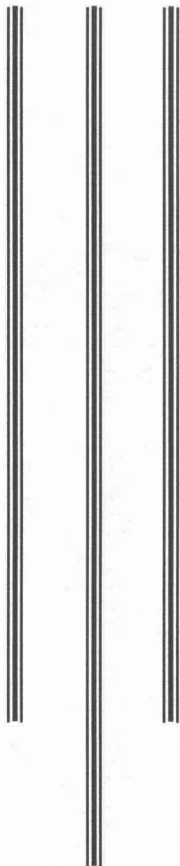


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Revisión Sistemática del tratamiento médico de los hemangiomas infantiles.

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 ESPECIALISTA EN**

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dr. Alejandro Alberto Peñarrieta Daher.



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
 Instituto Nacional de Salud

TUTOR DE TESIS
DR PABLO LEZAMA DEL VALLE
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

MEXICO, D.F.



FEBRERO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE

Tutor de Tesis

Jefe del Departamento de Cirugía Oncológica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



DR. ALEJANDRO ALBERTO PEÑARRIETA DAHER

Residente de Tercer año de Pediatría Médica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

El inicio de la sabiduría es llamar las cosas por su nombre correcto
— Proverbio chino.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecerle a mi familia, ya que siempre me han impulsado a superarme, del mismo modo me han otorgado las herramientas necesarias para lograr mis metas.

A Pamela, quien me ha acompañado en estos últimos años, quien es un ejemplo de como seguir adelante a pesar de las adversidades que se presentan.

Al Dr. Pablo Lezama, quien su disposición hacia la niñez mexicana es ejemplar, ha sido mi maestro inclusive antes de iniciar la residencia en pediatría, además me ha orientado en la realización de este trabajo enfocándome en metas alcanzables para este periodo de mi carrera profesional.

A todos los niños del Hospital Infantil de México quienes han sido un libro abierto del que aprendemos todos los días, tanto de medicina como de lecciones de vida.

Todos los días nos enseñan algo nuevo.

Sin ellos ningún esfuerzo valdría la pena.

INDICE

SECCIÓN	PÁGINA
I. MARCO TEÓRICO	6
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
III. JUSTIFICACIÓN	24
IV. OBJETIVOS	25
V. MATERIAL Y MÉTODOS	26
VI. RESULTADOS	27
VII. DISCUSIÓN	33
VIII. CONCLUSIONES	35
IX. REFERENCIAS	36

I. MARCO TEÓRICO

Historia

Los hemangiomas infantiles (HI) pertenecen al grupo de enfermedades de las anomalías vasculares. El estudio y el tratamiento de las anomalías vasculares debe ser multidisciplinario, ya que ningún especialista tiene suficiente conocimiento y experiencia para diagnosticar o tratar anomalías vasculares en todos los órganos.

Las anomalías vasculares se observan muy similares ya sea que estén localizadas en la piel, mucosa o vísceras. Pueden ser planas o abultadas, así como con varios tonos de azul, rosado o rojo. Durante años, los médicos han llamado estos “nevus vasculares cutáneos” por nombres familiares de comida vgr. “hemangiomas en fresa” No fue hasta el advenimiento de la histopatología a mediados del siglo IX, que estas anomalías se conocieron como angiomas.

Virchow fue el primero en categorizar las anomalías vasculares por sus características microscópicas. Las llamó angioma simplex, angioma cavernosum o angioma racemosum¹. Wegener, quien fue su alumno, propuso una clasificación morfológica similar para los “linfangiomas” antes conocidos como higromas quísticos. Esta nomenclatura se continuó hasta finales del siglo XX.

El angioma simplex se volvió sinónimo de “hemangioma capilar” o “hemangioma en fresa”. El angioma cavernosum se utilizó permutablemente para un hemangioma infantil subcutáneo (que presenta involución) y para una malformación venosa (que nunca involuciona). El angioma racemosum se modificó a “aneurisma racemoso” o hemangioma arteriovenoso, una masa que se expande lentamente. Aunque estos términos intentaron una clasificación basada en la histología perpetuaron la confusión sobre las anomalías vasculares³.

En 1992 se fundó la International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) con el objetivo de agrupar y consensuar a diversos especialistas que están en contacto con estos pacientes con el fin de mejorar el conocimiento de la etiopatogenia, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con anomalías vasculares.⁴ Sin embargo, la clasificación actual aún no ha sido bien difundida lo que ha llevado a un diagnóstico y, por ende, un tratamiento inadecuado de las anomalías vasculares.

Como prueba de esto, Hassanein y cols.⁵ realizaron una búsqueda en la base de datos Pubmed para publicaciones en inglés con el término “hemangioma” en el título/resumen

durante el 2009. Encontraron que el término hemangioma fue utilizado incorrectamente en 71.3% (228 de 320) de las publicaciones. Por lo tanto, recibieron un tratamiento inadecuado (20.6%) comparado con sujetos cuya lesión fue designada utilizando la terminología de la ISSVA.

Clasificación de las anomalías vasculares

En 1982, Mulliken y Glowacki propusieron y validaron una clasificación biológica de las anomalías vasculares en base a sus manifestaciones clínicas, características histopatológicas y su historia natural. Ésta dividió por primera vez las anomalías vasculares en hemangiomas o malformaciones vasculares.^{6,7,8}

La principal característica de esta clasificación se basó en que el uso del término médico moderno *-oma* denota una lesión que se origina por un crecimiento celular aumentado, a diferencia del sufijo griego clásico *-oma* que significa aumento de volumen o tumor. Siendo los hemangiomas caracterizados por hiperplasia endotelial a diferencia de las malformaciones vasculares que presentan un recambio endotelial normal.

Esta clasificación fue aceptada, con algunas modificaciones, en la reunión de la ISSVA en Roma en 1996. En esta última clasificación las anomalías vasculares fueron divididas en *tumores* y *malformaciones* (Tabla 1)⁹. La exactitud del diagnóstico, basado en la historia médica y exploración física, es más del 90%⁷.

Tabla 1. Clasificación de las lesiones vasculares de acuerdo a la ISSVA

Tumores vasculares:

- Hemangiomas infantiles
- Hemangiomas congénitos (RICH y NICH)
- Hemangioendotelioma kaposiforme
- Hemangioendotelioma epiteloide
- Angioblastoma o angioma en penachos
- Hemangioma lobular capilar (granuloma piógeno)

Tabla 1. Clasificación de las lesiones vasculares de acuerdo a la ISSVA

Malformaciones vasculares:

- Malformaciones capilares (mancha en vino de Oporto o mancha salmón)
- Malformaciones venosas Malformaciones linfáticas (linfangioma o higroma quístico)
- Malformaciones arteriovenosas
- Malformación arteriovenosa en las extremidades (síndrome de Parkes-Weber)
- Malformación capilar-linfática-venosa (síndrome de Klippel-Trenaunay)
- Cutis marmorata telangiectásica congénita
- Malformaciones glomuvenosas (glomangiomas y glomangiomas)

NICH.- Hemangioma congénito no involutivo; RICH: hemangioma congénito rápidamente involutivo

Debido a que la localización de las anomalías vasculares puede ser tan variable, desde piel hasta vísceras, ha sido necesario la creación de centros multidisciplinarios para el estudio de las mismas. Hassanein y cols.⁵ encontraron que en la literatura del 2009 aún se utilizan términos incorrectos como hemangioma cavernoso y hemangioma capilar. Tradicionalmente el término hemangioma cavernoso ha sido utilizado tanto para hemangiomas infantiles profundos/subcutáneos como para malformaciones venosas. De la misma manera, el término hemangioma capilar ha sido utilizado para describir hemangiomas infantiles superficiales y para malformaciones capilares. Encontraron que la troncal del autor no afectó el uso incorrecto del término hemangioma: pediatría (60%), medicina interna (61.4%), cirugía (68.9%) y gineco-obstetricia (70%). El porcentaje de terminología errónea entre especialistas que manejan más frecuentemente anomalías vasculares (dermatología, otorrinolaringología, cirugía pediátrica y cirugía plástica) fue menor (32.4%) comparado con todas las otras disciplinas ($p < 0.0001$). Las especialidades diagnósticas: patología y radiología usaron nomenclatura incorrecta en 69% y 83.8% de los artículos respectivamente.

Epidemiología

Los hemangiomas infantiles son los tumores más frecuentes de la infancia. Todos los otros tumores vasculares son raros.

La incidencia real del HI ha sido difícil de reportar, debido a que la mayoría de los estudios que determinan la incidencia de hemangiomas infantiles fueron realizados previo a la clasificación actual de la ISSVA. Dichos estudios presentan errores metodológicos principalmente por problemas en la definición. En la revisión sistemática de Kilcline y Frieden se reporta una incidencia estimada de 4 - 5 por ciento^{10,11}.

En Septiembre del 2002 se creó el Hemangioma Investigator Group (HIG) que incluyó 7 centros académicos estadounidenses y 1 centro español de dermatología pediátrica con el fin de reportar las características demográficas, prenatales y perinatales de los HI¹². Este es el primer estudio, a conocimiento del autor, que se ha realizado de manera prospectiva; todos los otros datos epidemiológicos previos han sido obtenidos de estudios retrospectivos. Los pacientes fueron comparados con controles obtenidos de la base de datos National Vital Statistic System del 2002. La principal limitante de este estudio fue el sesgo de referencia por tratarse de centros dermatológicos pediátricos y no de pediatría general.

Se reportó una relación femenino:masculino de 2.4:1.0. El bajo peso al nacer y prematuridad fueron significativamente más comunes en pacientes con HI que los controles. Con respecto a grupos étnicos se encontró mayor incidencia en blancos no hispanos a diferencia de raza negra o hispanos.

El HIG no encontró aumento en la incidencia de HI en pacientes con antecedente de biopsia de vellosidades coriónicas, a diferencia de lo reportado previamente^{13,14}.

Se encontró también edad materna avanzada mas frecuente en pacientes con HI así como placenta previa. La incidencia de preeclampsia fue elevada con un 11.6 por ciento. Sin embargo, debido a que la edad materna avanzada y el embarazo múltiple están asociados con una mayor incidencia de parto pretérmino, peso bajo al nacer y preeclampsia pueden ser factor de confusión.

Un tercio de los pacientes tenían un familiar en primer grado con una anomalía vascular.

Walter y cols. estudiaron cinco familias (22 individuos) con hemangiomas y malformaciones vasculares y encontraron una asociación en el cromosoma 5q31-33^{11,15}.

Patogénesis

La formación de vasos sanguíneos se debe a dos procesos importantes. El término vasculogénesis se refiere al proceso por el cual precursores endoteliales derivados del mesodérmo se alinean para formar los vasos. El término angiogénesis define el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos de una vasculatura preexistente e inicialmente se refirió al reclutamiento de nuevos vasos por un tumor³.

El concepto de que los tumores vasculares son “dependientes de angiogenesis” fue propuesto por Folkman y cols. en los setentas¹⁶. Ya que los hemangiomas son tumores vasculares, por lo tanto son un modelo de angiogenesis pura. Este concepto ha sido respaldado por la presencia de factores angiogénicos como el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) y el factor de crecimiento vascular endotelial tipo A (VEGF-A) en los tumores.

Anteriormente se creía que la vasculogénesis sólo se presentaba en el periodo embrionario, y por tanto era un defecto en ésta lo que originaba las malformaciones vasculares. Estudios moleculares e histopatológicos recientes han reportado evidencia de que los HI también presentan vasculogénesis, lo cual es consistente con la presencia de células inmaduras en los HI¹⁷.

En el momento existen tres líneas de evidencia las cuales no son mutuamente excluyentes¹⁸.

1. Origen placentario de células endoteliales.-

North y cols. fueron los primeros en detectar que las células endoteliales de los hemangiomas expresan GLUT-1, la proteína transportadora de glucosa tipo eritrocitario¹⁹. El cual resultó ser un marcador exclusivo para los hemangiomas infantiles ya que ninguna otra anomalía vascular la presenta. El GLUT-1 también se expresa en células de las vellosidades coriónicas de la placenta. Posteriormente el mismo grupo reportó que comparten otros marcadores inmunohistoquímicos como el Antígeno Y de Lewis, merosina, CCR6, CD15, indoleamina 2,3-deoxigenasa (IDO) con la microvasculatura placentaria²⁰.

El estudio de Barnes y cols. apoya fuertemente la hipótesis de que los HI están relacionados con la placenta en términos de el perfil molecular²¹. El ciclo de vida característico de los HI marcado por proliferación rápida de células endoteliales (CE),

apoptosis de CE e involución del tumor semejan el ciclo de vida de las CE placentarias, destinadas a proliferar por solo 9 meses²¹.

2. Actividad angiogénica y vasculogénica aumentada.-

La expresión del receptor tipo 1 (VEGFR1) del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) se encuentra reducido. Esta baja expresión del VEGFR1 resulta en una activación inducida por el VEGF del receptor tipo 2 (VEGFR2) lo que conlleva a angiogénesis. Esto es secundario a defectos en el complejo transmembrana del VEGFR2 que presenta una falla para activar la transcripción del VEGFR1.

3. Hipoxia tisular.-

La hipoxia tisular parece ser el inductor más potente de angiogénesis y vasculogénesis. Dos estudios recientes han demostrado una asociación entre hipoxia placentaria y HI^{23,24}. Las células endoteliales progenitoras expresan factor 1 α inducible por hipoxia (HIF-1 α), el cual promueve la producción local de VEGF²⁵.

Los estudios posteriores del HIG demostraron una relación inversa entre peso al nacer y la incidencia de HI. Se encontró una mayor asociación entre el peso al nacer Vs prematuridad^{26,27}.

Herbert y cols. realizaron cultivos tisulares donde encontraron que la transcripción del GLUT-1 y su expresión en la membrana celular aumentó 14 veces por hipoxia, este efecto persistió 2 días después del re-establecimiento de normoxia²⁸.

Ciclo de vida de los HI

Los hemangiomas infantiles presentan un ciclo de vida único. Se divide en tres etapas, que se pueden determinar por microscopía de luz y más precisamente por inmunohistoquímica^{3,11,17,29,30}.

- La fase proliferativa abarca los primeros 12 meses de vida. En esta etapa los tumores son altamente celulares, con cúmulos de células endoteliales redondeadas que se replican rápidamente para formar pequeños sinusoides vasculares que apenas son distinguibles de vasos sanguíneos. Entre estos canales vasculares hay células intersticiales proliferativas con muy escaso tejido conectivo. Se puede detectar el marcador de células madres progenitoras CD133, indicando el estado indiferenciado de las células en esta fase.

- La fase de involución en donde el crecimiento de los HI disminuye dramáticamente. Generalmente comienza después del primer año de vida y dura de cuatro a seis años. Conforme la involución progresa, los canales vasculares se vuelven más prominentes y están alineados por células endoteliales aplanadas. Los acúmulos de células inmaduras redondeadas ya no son evidentes. Aquí ocurre depósito de matriz extracelular, con membranas basales multi-laminadas alrededor de los vasos agrandados. Los pericitos, marcados con el antígeno 2 neural/glial (NG2), están implantados dentro de las membranas basales y rodeando a los vasos del hemangioma.
- La fase involucionada aparece cuando el paciente tiene de ocho a diez años. Esta fase se caracteriza por escasos vasos de pared delgada, alrededor de los cuales permanece la membrana basal multilaminada característica. Sin embargo, el grueso del tejido de hemangioma involucionado está compuesto por adipositos y tejido conectivo.

Es importante mencionar que el marcador GLUT-1 se expresa en las tres etapas de los HI.

Principales componentes celulares de los HI

- Células endoteliales inmaduras^{31,32}.- Las células endoteliales derivadas de hemangiomas (HemECs) son semejantes a las células endoteliales de piel fetal (ECs fetales) en que exhiben una morfología parecida a bastones y producen colágeno tipo I pero no tipo IV. A diferencia de las células endoteliales de piel neonatal (ECs neonatal) que forman una monocapa en empedrado y secretan colágeno tipo IV pero no tipo I. Además las HemECs y ECs fetales presentan, en la inmunohistoquímica, un patrón intracelular difuso de CD31, marcador de células endoteliales no completamente diferenciadas y también expresan factor de von Willebrand (vWF). Estas HemECs presentan expansión clonal.
- Células endoteliales progenitoras³³.- Estas son identificadas por la co-expresión del marcador CD133 de células madre y CD31 de células endoteliales.
- Células intersticiales³⁴.- Estas no expresan vWf, un marcador de células endoteliales diferenciadas, pero en cambio la mayoría son positivas para factor XIIIa, marcador de dentrocitos. Algunas son positivas para CD34, un marcador de células madre endoteliales. Las células en proliferación de los HI están localizados en esta área intersticial, no vascular. La teoría actual es que los HI en fase proliferativa están

compuestos de células progenitoras primitivas capaces de diferenciarse en células endoteliales y pericitos.

- Pericitos¹⁷.- Estos se encuentran rodeando los vasos sanguíneos recién formados de los HI. La inmunohistoquímica muestra a NG2. Actualmente no se conoce la procedencia de los pericitos en HI, se cree que pueden presentar adipogénesis.
- Células madre multipotenciales^{17,35}.- Estas fueron descritas en HI recientemente, referidas como HemSCs exhiben una capacidad clonal y proliferativa amplia. El potencial vasculogénico es restringido a las HemSCs ya que en las HemEPCs no se ha observado formación de vasos en modelos in vivo.

Características clínicas

Los HI presentan una heterogeneidad clínica tanto en apariencia como en comportamiento. Pueden variar en presentación de lesiones rojas pequeñas hasta tumores grandes y abultados que pongan a los pacientes en riesgo de compromiso funcional o desfiguración permanente¹¹.

Este es un tumor exclusivo de la infancia y no existe en la vida adulta. La edad media para la aparición de los HI es a las dos semanas de vida. Aproximadamente hasta un tercio de los pacientes presentan lesiones cutáneas premonitorias al nacimiento. En éstas se pueden presentar máculas rosadas apenas visibles, una mancha pálida, telangiectasias o un parche pseudoequimótico que semeje una contusión^{3,4,11,29,36}.

La mayoría de los hemangiomas son únicos pero, hasta un 20% de los niños afectados presenta lesiones múltiples. Cuando son múltiples, se asocian con lesiones viscerales, mas comúnmente en el hígado, tracto gastrointestinal, pulmones y cerebro³.

Los hemangiomas se han clasificado, con el fin de tratar de predecir complicaciones, basandose en la profundidad de tejidos blandos que involucra¹¹ (Tabla 2). Los hemangiomas superficiales involucran la dermis superficial y aparecen como lesiones de color rojo brillante. Estas lesiones pueden presentarse como placas, pápulas redondeadas o nódulos. Los hemangiomas profundos involucran la dermis profunda y subcutis, se presentan como nódulos que van de azulados a color piel. Los hemangiomas mixtos tienen ambos componentes superficial y profundo. Sin embargo, otra clasificación

basada en la morfología ha mostrado ser mas predictiva para el riesgo de complicaciones y necesidad de tratamiento. Bajo este sistema, los hemangiomas se han descrito en: localizados y en segmentarios o indeterminados.

Los hemangiomas localizados son pequeños y generalmente ovalados o redondos, mientras que los a los segmentarios se les ha utilizado para describir hemangiomas que demuestran una forma geográfica y que involucran una región anatómica amplia. Estos últimos presentan un mayor riesgo de complicaciones y anomalías asociadas. Actualmente se han identificado ciertas características clínicas que se asocian fuertemente con complicaciones^{12,37}. Tabla 3

Tabla 2. Clasificación de HI de acuerdo a la fase de crecimiento (Etapa), morfología clínica y profundidad de piel y tejidos blandos

Etapa	Subtipo Morfológico	Profundidad
<ul style="list-style-type: none"> • Naciente • Proliferativa temprana • Proliferativa tardía • Meseta • Involución • Abortivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Localizado • Segmentario • Indeterminado 	<ul style="list-style-type: none"> • Superficial • Profundo • Mixto

Tabla 3. Características de HI con mayor riesgo de morbilidad de acuerdo a localización anatómica y/o subtipo morfológico.

Localización anatómica/Morfología	Riesgo asociado
Facial segmentario grande	Síndrome de PHACES
Nariz, oído, facial grande(especialmente con componente profundo)	Cicatriz permanente o cicatrización.
Periorbitario o retrobulbar	Obstrucción del eje ocular, astigmatismo, ambliopía, obstrucción del conducto lagrimal
Segmentario en área de la barba	Obstrucción de vía aérea
Perioral, áreas intertriginosas o genitales	Ulceración, problemas de alimentación
Segmentario en región lumbosacra	Médula anclada, anomalías genitourinarias
Hemangiomas múltiples	Compromiso visceral (especialmente hígado y gastrointestinal)

En otro estudio subsecuente del HIG³⁸ se midió a los hemangiomas utilizando las mediciones hemisféricas³⁹, se clasificó utilizando la historia familiar y el intervalo de crecimiento con los siguientes hallazgos:

Independientemente del subtipo o profundidad, adquieren en promedio un 80% de su tamaño final durante la etapa proliferativa temprana, la cual terminaba a una edad media de 3.2 meses (DE (+/- 1.7), así que la mayoría del crecimiento estaba completo a los 5 meses de edad tanto en los segmentarios como en los localizados.

Los hemangiomas nacientes mantuvieron su forma y distribución anatómica durante la etapa proliferativa. Presentaron un crecimiento volumétrico mayor en vez de extensión centrífuga. Los hemangiomas segmentarios respetaron sus límites de migración neuroectodérmica.

Durante los primeros 2 meses de vida, casi todos los hemangiomas duplicaron su tamaño, sugiriendo una biología preprogramada que dicta la proliferación rápida inicial independientemente del tamaño y del subtipo.

Los hemangiomas segmentarios mostraron un retraso tanto en el inicio de presentación y tiempo de crecimiento de aproximadamente 1 mes.

Después del primer año de edad, los HI presentan los primeros datos de regresión. El color brillante presenta decoloración. Se puede llegar a observar una zona de palidez, generalmente en el centro de la lesión. A la palpación, el tumor se reblandece. La fase de involución se extiende del primer año de vida hasta los 5 a 7 años de edad. El grado de regresión no tiene relación con la apariencia, profundidad, sexo, sitio o tamaño del tumor. Típicamente, los últimos rastros de color desaparecen a los 5 a 7 años. La involución es completa en aproximadamente 50% de los niños a los 5 años y en 70 por ciento de los niños a los 7 años. Puede llegar a mostrar regresión hasta los 10 a 12 años^{3,29}.

Complicaciones^{3,4,11,12,29,36,40}

En el HIG se encontraron complicaciones en el 28 % de pacientes antes del estudio y 24.5 % de los pacientes presentó complicaciones durante el periodo del estudio. Las complicaciones pueden ser secundarias al propio tumor o a su localización. Esta última es un factor determinante de su gravedad. Las lesiones pequeñas que proliferan lentamente pueden ser muy problemáticas, incluso pueden suponer riesgo vital si afectan a estructuras anatómicas funcionalmente importantes.

- Complicaciones relacionadas con el propio hemangioma.-

- *Ulceración*: es la complicación más frecuente (5–10%). Se debe a la isquemia y necrosis de la lesión. Es más frecuente en los segmentarios (29%) que en los focales (8%). Suele ocurrir durante la fase proliferativa y se relaciona directamente con su tamaño y profundidad. Afecta sobre todo a los hemangiomas localizados en la cabeza y en el cuello, así como en la zona periorificial (especialmente labios, perioral o anogenital). Estas lesiones son muy dolorosas, provocan irritabilidad e insomnio y según la localización, dificultan la ingesta, la defecación o la micción. Los hemangiomas ulcerados tienen el riesgo de sobreinfectarse, con destrucción de los tejidos blandos o del cartílago subyacente y de formar cicatrices que obligan a un tratamiento quirúrgico posterior.

- *Hemorragia*: las hemorragias profusas son complicaciones poco frecuentes de los hemangiomas cutáneos, aunque si es común una hemorragia leve o moderada en los ulcerados, que suelen resolverse mediante compresión directa.

- *Insuficiencia cardíaca*: en hemangiomas de gran tamaño, sobre todo si existen hemangiomas hepáticos asociados, puede producirse una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) por alto gasto.

- *Secuelas estéticas*: a pesar de su carácter involutivo, entre un 20 y un 40% de los hemangiomas deja cambios cutáneos residuales, como telangiectasias, hipopigmentación, cicatrices atróficas y masas fibroadiposas redundantes. Estos cambios son más frecuentes en las lesiones dérmicas de gran tamaño, las de mayor profundidad, las que se localizan en nariz, labios y pabellón auricular, así como las que se ulceran. Cuando se presentan hemangiomas en el cuero cabelludo suelen destruir los folículos pilosos.

- Complicaciones relacionadas a la localización.-

- *Hemangioma periorbitario*: especialmente los localizados en el párpado superior suponen un riesgo para la visión y deben valorarse cuidadosamente. La complicación mas frecuente es el astigmatismo, secundario a la compresión y la deformidad corneal. Si las lesiones impiden una correcta apertura palpebral, pueden provocar ambliopía. Dado que se trata de una alteración irreversible al cabo de unos pocos días, cuando afecta a niños menores de un año, se considera

una verdadera urgencia oftalmológica. Estos hemangiomas orbito-palpebrales también pueden invadir el espacio retrobulbar, comprimir el nervio óptico y ocasionar proptosis y ceguera.

- *Hemangioma de la vía aérea superior*: tradicionalmente llamados hemangiomas subglóticos. Pueden producir obstrucción de la vía aérea. El 85% son focales y el 15% son segmentarios. No obstante, se estima que sólo un 10–20% de los hemangiomas subglóticos son sintomáticos antes de involucionar espontáneamente. Los síntomas suelen aparecer entre las 6 y las 12 semanas de vida, incluyendo crisis de tos seca, estridor inspiratorio, ronquera, cianosis, tiraje, disnea e insuficiencia respiratoria aguda. La mitad de estos pacientes tiene hemangiomas en otras localizaciones. Los hemangiomas cutáneos que tienen un riesgo más elevado de extenderse hacia la vía aérea y provocar sintomatología son los localizados en la región preauricular, mentón, cervical anterior y labio inferior (región mandibular). Los hemangiomas que afectan las fosas nasales también pueden provocar sintomatología respiratoria en el periodo neonatal, sobre todo durante la ingesta.
- *Hemangioma periauricular y parotídeo*: pueden ocluir el conducto auditivo externo y provocar una hipoacusia de transmisión reversible cuando involucionan. Excepcionalmente, las lesiones de gran tamaño pueden ocasionar hipertrofia de los huesos mandibulares, maxilares y del pabellón auricular, por incremento del flujo sanguíneo local. La cirugía tiene un papel limitado dada la alta vascularización, la dificultad de preservar el nervio facial y el requerimiento de embolización preoperatoria.
- *Hemangioma gastrointestinal*: puede producir hemorragias digestivas, habitualmente bajas.
- *Hemangioma hepático*: probablemente conforma el grupo de diagnóstico y tratamiento más complejo. El HIG encontró una relación entre hemangiomas múltiples y la presencia de hemangiomas hepáticos. La presencia de 5 o más hemangiomas cutáneos es una frecuencia estadísticamente significativa, por lo que se considera como el umbral para realizar una búsqueda dirigida de hemangiomas

hepáticos⁴¹. Recientemente se han descrito 3 tipos de hemangiomas hepáticos^{42,43,44}.

1. Hemangioma hepático solitario: corresponde a un RICH, por lo tanto, es GLUT-1 negativo. Son grandes lesiones presentes al nacimiento, a menudo diagnosticadas prenatalmente. No prolifera durante los primeros meses de vida e involuciona antes del año. Suele ser asintomático, aunque tiene tendencia a la creación de fístulas intraparenquimatosas y al desarrollo de insuficiencia cardíaca. Se puede acompañar de trombocitopenia o anemia moderada.
2. Hemangioma hepático multifocal: es el más frecuente dentro de los hemangiomas hepáticos y corresponden al HI en fase proliferativa. Es GLUT-1 positivo y suele aparecer en el contexto de una hemangiomatosis neonatal difusa o asociado con algunos síndromes como el de Beckwith-Wiedemann o el de hemihipertrofia. A menudo son asintomáticos, aunque en algunos casos tiene tendencia al desarrollo de insuficiencia cardíaca de alto gasto e hipotiroidismo.
3. Hemangioma hepático difuso: tiene similares características que el anterior, pero afecta a la totalidad del parénquima hepático (hepatomegalia masiva), por lo que su comportamiento es mucho más agresivo, y puede provocar un síndrome compartimental abdominal, típicamente alrededor de los 3–4 meses de vida, que condiciona problemas de la ventilación, del retorno venoso y compresión de la vena renal, con falla hepática que puede obligar a requerir un trasplante hepático. Es frecuente su asociación con un hipotiroidismo profundo, ya que estas lesiones muy a menudo expresan iodotironina deiodinasa tipo 3 que degrada la hormona tiroidea. La mayoría no presenta hemangiomas cutáneos asociados o solo muy pocos.

Malformaciones asociadas con los HI

A diferencia de las malformaciones vasculares, los hemangiomas excepcionalmente se asocian con síndromes dismórficos⁴⁵, en cambio sí se pueden asociar con diversas malformaciones.-

- Los hemangiomas lumbosacros pueden ser marcadores de disrafias espinales (médula anclada o lipomeningocele) y alteraciones genitourinarias o esqueléticas subyacentes (malformación anorectal, malformaciones renales o genitales, espina bífida, etc.). El

riesgo de estas malformaciones persiste, aunque el hemangioma haya involucionado^{46,47}.

- La existencia de un hemangioma segmentario se puede asociar con malformaciones estructurales subyacentes (el 20% de los casos de hemangiomas segmentarios faciales), y puede afectar al sistema nervioso central, al sistema cardiovascular, al sistema musculoesquelético y al ojo. El síndrome de PHACE es el mejor ejemplo de la variedad de complicaciones que se pueden asociar con los hemangiomas segmentarios. Es un síndrome neurocutáneo poco frecuente, se caracteriza por la presencia de malformaciones intracraneales de la fosa posterior; hemangioma facial segmentario; anomalías arteriales del polígono de Willis y de los troncos supraaórticos; coartación de aorta y defectos cardíacos; anomalías oculares y malformaciones de la línea media esternal (fisura o agenesia esternal) o abdominal. Para su diagnóstico se necesita la existencia del hemangioma facial segmentario y una manifestación extracutánea. Más del 50% de los pacientes con anomalías cerebrales vasculares desarrollan en los primeros 5 años de vida secuelas neurológicas^{48,49}.

Tratamiento^{3,4,11,12,29,36,40}

Históricamente se ha utilizado una gran variedad de tratamientos, muchos aún continúan en uso. Los más utilizados en la actualidad son:-

- Conducta expectante.- Este abordaje se ha demostrado que produce los mejores resultados cosméticos en la mayoría de los hemangiomas⁵⁰.
- Esteroides.- Se utiliza prednisona o prednisolona oral en una dosis de 2 - 3 mg/kg/día en una dosis única diaria. Actúan por inhibición de la expresión del VEGF-A⁵¹ en las células madre derivadas de hemangiomas. Es importante comenzar el tratamiento antes de los 6 meses de vida (durante la fase proliferativa) para obtener una mejor respuesta. Se debe de evaluar su respuesta a las 2 - 3 semanas.
 - Se observa mejoría en un tercio de los casos o estabilización del crecimiento en otro tercio en la primera semana de tratamiento. Se debe mantener la dosis inicial durante 4 semanas más; posteriormente, disminuir la dosis lentamente hasta suspenderlos definitivamente 10 semanas más tarde.

- Si al suspender el tratamiento se produce una recaída del hemangioma (observado hasta en un 30%), se debe reiniciar el tratamiento durante 4 semanas más.
- Si no existe respuesta, observado hasta en un tercio de los casos, se debe suspender el tratamiento.

Sin embargo, hay que considerar el riesgo beneficio del uso de esteroides contra los efectos adversos de los mismos, que incluyen retraso en el crecimiento, susceptibilidad incrementada para enfermedades infecciosas, hipertensión e inclusive cardiomiopatía hipertrófica⁵².

El uso de esteroides intralesionales, especialmente para hemangiomas periorbitarios, tiene respuesta favorable. Sin embargo se han presentado complicaciones serias como oclusión de la arteria retiniana y necrosis de párpados.

- Interferon-alfa recombinante⁵³.- Su indicación es limitada para lesiones con riesgo vital o funcional grave, que no hayan respondido a tratamiento previo. Está contraindicado en menores de 6 meses y se debe valorar su tratamiento entre los 6 a 12 meses, por su asociación con diplejia espástica hasta en un 20% de los casos. Presenta una limitante, ya que el 80% del crecimiento de los hemangiomas se genera en los primeros 5 meses de vida.
- Vincristina.- Presenta una tasa de respuesta cercana al 100% en HI. Se considera como opción terapéutica de segunda línea, cuando ha habido complicaciones asociadas a esteroides o estos están contraindicados. Las dosis más utilizadas son por vía endovenosa 1.5mg/m² (máximo 2 mg/dosis), y en niños menores de 10 kg en dosis de 0.05mg/kg. Suelen responder en 4 - 6 semanas, sin embargo se sugiere continuar tratamiento hasta completar 16 semanas de tratamiento. Los efectos adversos más importantes son inmunosupresión, neuropatía y alopecia. Estos se observan más frecuentemente en dosis utilizadas para padecimientos oncológicos.
- Propranolol.- Se reportó su uso recientemente en el 2008. Su efecto se descubrió por serendipia, cuando se inició el tratamiento en 2 pacientes, uno de ellos desarrolló miocardiopatía hipertrófica secundaria a uso de esteroides y el segundo presentaba un hemangioma complicado con insuficiencia cardiaca de alto gasto. Posteriormente iniciaron el tratamiento en 9 pacientes con hemangiomas desfigurantes. Se reportó el

seguimiento a largo plazo de esos 11 pacientes y 21 pacientes más utilizando una dosis de 2 mg/Kg/Día dividido en 2 a 3 dosis.

- Hasta el momento se han publicado múltiples reportes de casos de pacientes con hemangiomas de riesgo tales como hemangiomas de la vía aérea, oculares, nasales y faciales. También se han reportado casos de hemangiomas hepáticos múltiples o difusos⁵²⁻⁶⁵. Con respuesta favorable tanto en la fase proliferativa como en la de involución⁶⁶.
- Puede producir como efectos secundarios hipoglucemia, hipotensión y broncoespasmo en pacientes con antecedentes de asma⁶⁷.
- Los mecanismos de acción propuestos incluyen vasoconstricción, inducción de apoptosis e inhibición de angiogénesis vía inhibición de VEGF⁶⁸.
- Se ha sugerido también la utilidad del timolol tópico para hemangiomas periorbitarios^{69,70} y del atenolol⁷¹ en pacientes con efectos adversos al propranolol.

- Terapia fotodinámica.- El láser colorante pulsado (LCP) penetra de 0.75 mm a 1.2 mm en la dermis, lo cual afecta solamente la porción superficial de un hemangioma. El láser reduce el color superficial pero no afecta la proliferación subsecuente. Las lesiones pequeñas y planas pueden ser tratadas exitosamente, pero estas mismas lesiones pueden involucionar naturalmente dejando poca o ninguna cicatriz. El uso inadecuado del láser puede resultar en ulceración, pérdida parcial de piel y cicatriz consecuente. Las indicaciones bien aceptadas son la obliteración de telangiectasias que persisten en la fase de involución o involucionada de los HIs o la excisión de hemangiomas subglóticos unilaterales con láser de dióxido de carbono de onda continua.

- Resección quirúrgica.- Puede ser indicada en cualquier fase del ciclo de vida de los hemangiomas. Las indicaciones más frecuentes son ulceración o sangrado recurrente. Algunos hemangiomas problemáticos del párpado superior que no respondieron a tratamiento deben ser considerados para prevenir secuelas de la vista. Se debe de considerar la resección en la infancia si (1) es obvio que la resección es inevitable, (2) la cicatriz sería la misma si la resección se pospusiera hasta la fase involucionada y (3) la cicatriz se puede esconder fácilmente. La limitante más importante de la terapia quirúrgica es que el resultado es dependiente del operador.

Debido a su presentación tan variable la decisión de tratamiento, ya sea expectante, farmacológico (tópico o sistémico), quirúrgico u otro, debe ser individualizada para cada paciente. Se deben tomar en cuenta posibles complicaciones pero también el impacto psicológico y social que puede tener una lesión de este tipo en la autoestima del niño.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la diversidad de presentación de los hemangiomas infantiles no existe un manejo ideal o algún protocolo que se adapte a todos estos. La decisión de iniciar tratamiento depende del paciente individual y el escenario clínico que se tiene en mano. Las opciones terapéuticas son diferentes dependiendo de la edad del paciente, tamaño y localización de la lesión.

Hasta recientemente, cuando se consideraba el tratamiento farmacológico los esteroides han sido utilizados como de primera línea, a pesar de los efectos adversos conocidos de la terapia a largo plazo. Otros medicamentos como el interferon α , vincristina o ciclofosfamida se utilizan cuando ha habido falla terapéutica a esteroides. Debido a los efectos adversos conocidos de estos últimos se debe valorar el riesgo beneficio de las complicaciones tanto del hemangioma como del tratamiento.

Desde el descubrimiento de la respuesta terapéutica al propranolol en el 2008, se han publicado múltiples series de casos de hemangiomas en todas las topografías de alto riesgo para lesión. Los betabloqueadores se han utilizado en la población pediátrica desde hace aproximadamente 40 años, sin casos documentados de muerte o enfermedad cardiovascular grave como resultado directo de su uso⁷³.

En varios centros hospitalarios, incluyendo el Hospital Infantil de México Federico Gómez, el uso de propranolol ha desplazado a los esteroides como primera línea de tratamiento farmacológico. Esta tendencia incluye también a hemangiomas infantiles que no se asocian con complicaciones.

III. JUSTIFICACION

Actualmente no existe ningún medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de los hemangiomas infantiles.

Las terapéuticas utilizadas se basan principalmente en estudios retrospectivos abiertos no aleatorizados o en opinión de expertos. Sin embargo, no se conoce cual es el mejor abordaje terapéutico.

IV. OBJETIVOS

Realizar un revisión sistemática de estudios clínicos que valoren el tratamiento de los hemangiomas infantiles y medir los efectos de las intervenciones realizadas.

V. MATERIAL Y METODOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PUBMED, COCHRANE y OVID. Las palabras claves de la búsqueda fueron “hemangioma” AND “treatment”. En el tipo de publicación se especificó que fueran ensayos clínicos y revisión sistemática de cualquier año de publicación. Se limitó la búsqueda a artículos escritos en inglés y español. Para el rango de edad se estableció que fueran todos los niños de 0 a 5 años.

Se excluyeron los ensayos que no respetaran la clasificación de 1996 de la ISSVA para hemangiomas infantiles. También se excluyeron tratamientos que ya no son utilizados en la actualidad.

Se realizó posteriormente una búsqueda de ensayos clínicos que se están llevando a cabo en dos registros.-

- The US National Institutes of Health Ongoing Trials Register (www.clinicaltrials.gov)
- The Australian New Zealand Clinical Trials Registry on www.anzctr.org.au/.

Se realizó una búsqueda actualizada hasta el 25 de julio del 2011.

VI. RESULTADOS

La búsqueda identifico 111 artículos de los cuales solo 2 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. De los ensayos clínicos en marcha se encontraron 9 registros, de los cuales 7 pertenecen a la US National Institutes of Health Ongoing Trials y 2 pertenecen al Australian New Zealand Clinical Trials Registry. Sin embargo, el 25 de julio del 2011 se publicaron los resultados de uno de los ensayos australianos por lo que se incluyo en la revisión.

Se encontró solo una revisión sistemática en la base de datos Cochrane publicada en Mayo del 2011⁷³. Los artículos discutidos en esta incluyeron los dos ensayos que se incluyen en nuestra revisión pero además discuten dos estudios clínicos aleatorizados.

El primero, escrito en alemán, utilizó radiación como medida terapéutica. En el grupo de intervención se utilizó radiación por rayos X (400 R, nivel 2, 29 KV) 2 a 3 veces por semana por 4 a 7 semanas. Comparados con un grupo control con radiación falsa. Se evaluó la respuesta a los 6 años⁷⁴.

El segundo estudio, escrito en chino, correspondía al tratamiento con una emulsión de bleomicina aplicado tópico sobre el tumor, durante 7 días tres veces al día comparado con controles. Los tumores fueron resecaados en el séptimo día para evaluar el índice apoptótico de ambos grupos⁷⁵.

Las características de los ensayos clínicos son las siguientes.-

Batta 2002,2008 ^{76,77}	
Métodos	Ensayo clínico con brazos paralelos
Población	<p>Criterios de inclusión.- Edad de 1 a 14 semanas de vida, hemangiomas superficiales en fase proliferativa, si había duda diagnóstica del hemangioma. Se tomaban fotografías seriadas para confirmar a proliferación temprana antes del inicio del estudio.</p> <p>Criterios de exclusión.- Niños con hemangiomas profundos o mixtos, hemangiomas de párpados, hemangiomas faciales grandes en riesgo de secuela estética y hemangiomas con obstrucción de estructuras vitales (nariz, pabellón auricular o boca)</p>
Intervención	<p>A; Intervención (N = 60 pacientes) LCP con un alcance de 585 nm con duración de pulsos de 0.45 ms, diámetro de 3 a 5 nm y energía de 6.0 a 7.5 J/cm² hasta producir púrpura de toda la lesión. El tratamiento se repitió cada 2 a 4 semanas</p> <p>B: Control.- (N = 61 pacientes) abordaje expectante</p>

Batta 2002,2008 ^{76,77}	
Resultados	<ol style="list-style-type: none"> 1. Resolución de lesión.- Proporción de pacientes con lesiones completamente curadas/signos residuales mínimos 2. Medición objetiva de resolución por un clínico utilizando fotografías (área de superficie y altura vertical) 3. Proporción de padres quienes consideraban que el paciente tiene un problema 4. Efectos adversos Se evaluó a los 3, 6, 9 y 12 meses, y a 5 años.
<p>Se utilizó la unidad de ensayos clínicos del centro hospitalario. El personal encargado de la evaluación desconocía la intervención realizada. Todos los pacientes fueron analizados para el objetivo primario. Se utilizó el análisis de intención a tratar.</p> <p>Intervención.- 3 se retiraron del estudio, 9 discontinuaron el tratamiento de LCP (8 padres presentaron preocupación sobre el tratamiento y 1 paciente presentó hipopigmentación).</p> <p>Controles.- 2 recibieron LCP por solicitud de los padres, 1 recibió LCP cuando un hemangioma ulcerado no sano con tratamiento conservador.</p>	

Pope 2007 ⁷⁸	
Métodos	Ensayo clínico con brazos paralelos
Población	<p>Criterios de inclusión.- Edad de 1 a 4 meses, hemangiomas infantiles faciales problemáticos (definido como tumores periorbitarios/orbitarios con compromiso visual y/o hemangiomas de gran tamaño o desfigurantes.</p> <p>Criterios de exclusión.- Niños de más de 4 años de edad, aquellos con cardiopatía congénita concomitante y aquellos con hemangiomas infantiles fuera de la región facial.</p>
Intervención	<p>A: Intervención Activa 1: (N =10 pacientes) - Prednisolona (2mg/kg/día) oral dividida en 2 dosis por 3 meses, con esquema de reducción (disminución de dosis por 1 mg/mes en 6 a 9 meses para prevenir rebote). Los pacientes podían tener ranitidina oral para minimizar los efectos adversos gastrointestinales relacionado al uso de esteroides.</p> <p>B: Intervención Activa 2: (N= 10 pacientes) - Metilprednisolona (30 mg/kg/día) intravenosa en infusión de 1 hora por tres días, se administró mensualmente por 3 meses. Los pacientes podrían tener esteroides orales si se encontraba rebote significativo o empeoramiento de la lesión (eran considerados falla al tratamiento).</p>
Resultados	<ol style="list-style-type: none"> 1. Medición subjetiva de mejoría, por una escala visual análoga realizado por los padres, utilizando puntajes de tratamiento pre y post intervención. 2. Medición objetiva de resolución, realizada por investigador, utilizando fotografías clínicas. 3. Efectos adversos Valoración a 3 meses y 1 año.
<p>Se utilizó la farmacia de investigación del centro hospitalario para la selección. El personal encargado de la evaluación desconocía la intervención realizada. Se utilizó análisis de intención a tratar. No se perdieron pacientes en el seguimiento.</p>	

Hogeling 2011 ⁷⁹	
Métodos	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego
Población	<p>Criterios de inclusión.- Edad de 9 semanas a 5 años de edad. His con componente profundo o localizados en sitios que podrían comprometer la función o secuelas estéticas, que la edad fuera muy tarde para el tratamiento esteroideo o presentaron falla terapéutica al mismo.</p> <p>Criterios de exclusión.- Cualquier paciente que requiriera tratamiento urgente por compromiso de estructuras vitales, contraindicación a propranolol como sibilancias o síndrome de PHACE y aquellos con hemangiomas extracutáneos que no se pudieran valorar por fotografías clínicas.</p>
Intervención	<p>A: Intervención activa: (N = 19). Propranolol hidroclorado solución oral 2 mg/kg/día dividido en 3 dosis por 24 semanas. Se inició tratamiento a 1 mg/kg/días por 1 semana, se aumentó dosis a 2 mg/kg/día de la semana 2 a 24.</p> <p>B: Intervención activa (N = 20) Placebo. Tenía sabor y olor similar así como mismo envase.</p> <p>En ambos brazos se analizaron 4 subgrupos: Mayor o menor de 6 meses, HI focal o segmentario. Se realizó monitoreo intrahospitalario por 4 horas en pacientes menores de 6 meses.</p>
Resultados	<p>1. Estimación del volumen utilizando la medición hemisférica³⁹ del volumen tumoral a la semana 0, 4, 8, 12, 16, 20 y 24.</p> <p>2. Color del HI (rojizo o azulado) y elevación valorado por fotografías clínicas a las 12 y 24 semanas.</p>
<p>Se utilizó la farmacia de ensayos clínicos. Se realizó aleatorización doble ciego. Se realizó valoración por cardiología en todos los pacientes que incluyo tensión arterial y frecuencia cardiaca, ecocardiograma, electrocardiograma, biometria hemática completa, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y glucosa sérica. Se descartó el objetivo primario de volumen ya que los los 5 pacientes con volúmenes grandes fueron aleatorizados por azar al grupo de propranolol.</p>	

De los ensayos clínicos en marcha los diseños del estudio son los siguientes.-

- NCT00967226 - Oral propranolol (2 mg/kg/day) versus oral prednisolone (2 mg/kg/day) in symptomatic haemangiomas.
- NCT00555464 - Intravenous vincristine (0.05 mg/kg/day) versus oral prednisolone (3 mg/kg/day) for 6 weeks in complicated haemangiomas.
- NCT01072045 - Oral propranolol (2 mg/kg/day) versus oral prednisolone (2 mg/kg/day) in proliferative or involutive haemangiomas.

- NCT00004436 - Combined treatment of leuprolide IM (intramuscular) and oral prednisolone versus placebo and oral prednisolone in complicated haemangiomas.
- NCT01056341 - Oral propranolol (1 or 3 mg/kg/day) versus placebo in proliferating haemangiomas requiring systemic treatment.
- NCT00744185 - Oral propranolol (3 mg/kg/day increasing to 4 mg/kg/day) versus placebo in capillary haemangiomas.
- NCT01074437 - Oral propranolol (2 mg/kg/day) versus liquid placebo in infantile haemangiomas.
- ACTRN12610001069044 - Timolol maleate gel 0.5%, 1 drop, versus emollient eye drop placebo applied twice daily for 24 weeks.
- NCT01147601 - Topical 0.5% timolol versus placebo, 2 to 3 drops to cover the haemangioma, twice daily.

En el ensayo de Batta la resolución de la lesión fue significativamente mas probable en el grupo de LCP comparado con el manejo expectante (RR 6.10, IC 95% 1.89 a 19.64). Sin embargo, cuando la resolución fue definida como completa o cambios residuales mínimos (mácula eritematosa escasa sin componente palpable) a 1 año, la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa (RR 0.94, IC 95% 0.62 a 1.42). En el seguimiento a 5 años no se observaron diferencias significativas para resolución completa (RR 1.20 IC 95% 0.83 a 1.74) ni para resolución completa o cambios residuales mínimos (RR 0.87, IC 95% 0.70 a 1.08).

El color rojizo del hemangioma se encontró que era significativamente menor en el grupo LCP comparado con manejo expectante a 1 año (RR 0.32, IC 95% 0.12 a 0.81). Sin embargo, las diferencias en altura (1+ mm en altura; RR 0.88, IC 95% 0.60 a 1.30) o el área de superficie (mediana [rango] - LCP, 113 mm [0 a 1500]; Vs. Manejo expectante, 146 mm [0 a 2403]) (valor de p para la prueba de Wilcoxon = 0.21).

No se observó diferencia significativa entre los grupos LCP y manejo expectante en la proporción de padres que consideraban el hemangioma un problema a 1 año (RR 1.24, IC 95% 0.56 a 2.78) o a 5 años (RR 1.45, IC 95% 0.59 a 3.56).

No hubo diferencia significativa entre los grupos LCP y manejo expectante para la proporción de niños que requirieron resección quirúrgica al seguimiento a 5 años. (RR 2.37, IC 95% 0.64 a 8.75).

Se reportaron también los efectos adversos relacionados a atrofia, despigmentación de piel y complicaciones (ulceración, dolor en úlcera, sangrado, infección y cicatrices de la piel).

A 1 año de seguimiento, el riesgo de atrofia (RR 3.46, IC 95% 1.36 a 8.77) e hipopigmentación de la piel (RR 3.05, IC 95% 1.57 a 5.93) fue significativamente mayor más de 3 veces para el grupo LCP. No se encontraron diferencias en complicaciones entre ambos grupos (ulceración - LCP 7% vs. Expectante 7%) (dolor en úlcera - LCP 5% vs. Expectante 3%) (infección - LCP, 3% vs. Expectante 7%) (RR 0.51 IC 95% 0.10 a 2.67).

A 5 años de seguimiento, el riesgo de cicatrización aumentó significativamente (RR 1.75, IC 95% 1.11 a 2.77) así como hipopigmentación (RR 1.90, IC 95% 1.13 a 3.18) en el grupo LCP.

El estudio de Pope encontró que había buena correlación entre el puntaje de la escala visual análoga del tamaño de los hemangiomas reportado por los padres de los pacientes y entre la valoración del investigador que desconocían el tratamiento otorgado. (coeficiente de correlación = 0.92). El grupo de prednisolona oral presentó reducciones más significativas en el tamaño del hemangioma comparado con el grupo de metilprednisolona oral a 3 meses (Media 58 mm, IC 95% 29.24 a 86.76) y a 1 año (Media 51.50 mm, IC 95% 21.49 a 8.51).

Se reportaron efectos adversos por los padres e investigadores en 20 participantes. Los efectos adversos reportados por los padres entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativos: irritabilidad (P = 0.85), llanto (P = 0.58), hiperactividad (P = 1.0), dolor abdominal (P = 0.34) y cambios en el comportamiento (P = 0.32)

Un participante en el grupo de prednisolona oral requirió tratamiento antihipertensivo para hipertensión arterial persistente y un participante en cada grupo presentó dificultad respiratoria importante, ambos presentaron recuperación completa.

Aunque no se encontraron diferencias significativas en estatura y peso a 3 meses, al año de tratamiento el grupo de prednisolona oral presentó evidencia de retraso en el crecimiento comparado con el grupo de metilprednisolona (peso $P = 0.003$; talla $P < 0.001$).

En el estudio de Hogeling, en el grupo placebo, 2 pacientes suspendieron el tratamiento a la semana 4 y un paciente en la semana 12 por falta de eficacia. Ningún paciente fue con esteroides durante el periodo del estudio. 10 niños habían sido tratados previamente con esteroides sistémicos (4 en el grupo de propranolol y 6 en el grupo placebo). El efecto del propranolol fue observado al inicio del tratamiento. El cambio porcentual en volumen fue estadísticamente significativo a favor del grupo propranolol en todas las semanas del tratamiento. La mayor diferencia entre ambos grupos fue a las 12 semanas. Tabla 4

Tabla 4. Cambio porcentual en volumen de HI de acuerdo a grupo

Semana	Propranolol		Placebo		Diferencia entre grupos (IC 95%)	P
	n	Media, %	n	Media, %		
4	18	-25.1	20	10.4	-35.5 (-59.2 a -11.9)	0.004
8	18	-41.2	18	5.1	-46.3 (-75.2 a -17.4)	0.003
12	17	-48.5	18	17.9	-66.4 (-127.5 a -5.2)	0.03
16	18	-52.6	15	-21.9	-30.7 (-57.7 a -3.7)	0.03
20	16	-58.6	12	-23.7	-34.8 (-66.2 a -3.5)	0.03
24	18	-60	15	-14.1	-45.9 (-80.3 a -11.4)	0.1

En el grupo de propranolol hubo mejoría significativa en el color rojizo y elevación del HI en base la evaluación de las fotografías a la semana 12 y 24 ($P = 0.07$ y 0.01 , respectivamente para color rojizo y $P = 0.001$ y 0.01 para elevación). Los HIs focales respondieron en ambos subgrupos del propranolol.

Un paciente de 5 meses de edad presentó respuesta mínima al tratamiento con propranolol a la semana 0, 12 y 24.

El número de HIs segmentarios así como grupo etario menor a 6 meses fue muy bajo para analizar estadísticamente.

Dentro de los efectos adversos incluyeron bronquiolitis, infección de vías aéreas superiores y problemas del sueño con llanto (posiblemente secundario a terrores nocturnos). No se presentaron eventos de hipotensión, bradicardia o hipoglucemia.

VII. DISCUSION

La revisión sistemática realizada por Cochrane perpetúa el mal uso de la clasificación actual de la ISSVA al utilizar la frase “strawberry birthmarks” como sinónimo de hemangiomas infantiles. Este tipo de conductas deben ser descartadas ya que esta terminología no puede diferenciar entre malformaciones capilares y hemangiomas infantiles que pertenecen a tumores vasculares.

El estudio de Jung⁷⁴ que no se consideró en nuestra revisión se descarta cualquier utilizar clínica actual. Esto en base a que el uso de radiación (Rayos X) como medida terapéutica para los hemangiomas infantiles, que en el 80% presentan una evolución benigna, no es ética. Los efectos adversos cancerígenos de los rayos X por mucho sobrepasan cualquier beneficio obtenido de estos. Actualmente existen muchos otros tratamientos con un perfil de efectos adversos mucho menor que la radiación.

El estudio de Xu⁷⁵, que utilizó bleomicina tópica en el brazo terapéutico, evaluó como objetivo primario un estudio histopatológico a los 7 días. Sin embargo, la clasificación actual de la ISSVA se basa en la evolución clínica y exploración física para poder realizar el 90% del diagnóstico de las anomalías vasculares. La mejor manera de evaluar la respuesta a tratamiento a los hemangiomas infantiles son los cambios en volumen y coloración a través del tiempo, por lo que los resultados histopatológicos a los 7 días de tratamiento no es la mas adecuada. Además hay que recordar el resultado es operador dependiente por lo que no se podría generalizar fácilmente este estudio.

En base a los estudios analizados, la evidencia orienta a la eficacia limitada del LCP para el subgrupo de hemangiomas no complicados, superficiales, en fase proliferativa. Sin embargo cuando la resolución de la lesión se definió como completa o cambios residuales mínimos no se observó ninguna diferencia (40% en ambos grupos). Además, en el seguimiento a 5 años, no hubo diferencia en la proporción de pacientes con resolución de la lesión ya sea definida por completa o cambios residuales mínimos. No se observaron cambios en la altura o superficie de aérea involucrada al año y a 5 años, solo en el color rojizo del hemangioma. No hubo diferencia significativa en pacientes que requirieron corrección quirúrgica a 5 años.

El estudio de Pope se encontró que la prednisolona oral reduce significativamente el tamaño de los hemangiomas problemáticos en fase proliferativa comparado con metilprednisolona a 3 meses y a 1 año. El número de muestra de este estudio es su mayor limitante. Es importante mencionar que, a pesar de su mayor efecto en reducción del tamaño, el grupo de prednisolona presentó mayor afección en detención de crecimiento, atribuido en parte a su uso crónico a diferencia de los pulsos de metilprednisolona.

Uno de los pacientes requirió tratamiento médico para hipertensión en el grupo de prednisolona oral.

A conocimiento del autor, el estudio de Hogeling es el primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego que compara cualquier tipo de tratamiento farmacológico indicado en hemangiomas infantiles contra placebo. Se observó una mejoría estadísticamente significativa durante todo el estudio. Con su mayor efecto al inicio del tratamiento, lo cual coincide las series de casos mencionadas previamente, donde se ha reportado mejoría desde las 48 horas a 1 mes de iniciado el tratamiento. Es importante recordar que el mayor crecimiento de los hemangiomas (80%) ocurre en los primeros 5 meses de vida, en este estudio la mayoría de los pacientes tenían más de 6 meses, por lo que en los estudios posteriores se debe incluir a pacientes con menos de 6 meses donde se esperaría obtener mejores resultados en el cambio porcentual del volumen.

El tratamiento con propranolol puede ser particularmente útil para acelerar la fase de involución y para disminuir la edad la cual se pueda realizar cirugía electiva aumentando el volumen de resección y disminuyendo la cicatriz. Esto especialmente cuando se trata de hemangiomas de la región parotídea por su localización y asociación compleja con el nervio facial.

El tratamiento con propranolol no fue 100% efectivo a diferencia de lo reportado en las series de casos. No se encontraron efectos adversos relacionados con hipotensión. No se midió detecto hipoglucemia durante el tratamiento ya que no se implementó monitorización de rutina. Ningún paciente presentó sintomatología.

Los estudios clínicos que se están llevando a cabo podrán orientar hacia el tratamiento ideal de hemangiomas infantiles, tanto complicados o no complicados.

VIII. CONCLUSIONES

La mayoría de los hemangiomas infantiles no complicados con afección a piel presentan resolución espontánea con el tiempo así que no requieren tratamiento.

Para aquellos pacientes con hemangiomas complicados o con riesgo de compromiso funcional, la evidencia aún no es concluyente para poder recomendar un tratamiento sobre otro.

Hasta recientemente, los esteroides han sido considerados como primera línea de tratamiento. Esto en base a series de casos y opiniones de expertos, especialmente se toman en cuenta los efectos adversos de otros tratamientos como interferon alfa, vincristina o ciclofosfamida. Los resultados de la resección quirúrgica siempre serán dependientes de la experiencia del cirujano.

Desde el descubrimiento del propranolol para el tratamiento de los hemangiomas, su perfil de seguridad ha promovido su uso en diversos centros hospitalarios tanto en hemangiomas complicados y no complicados. El estudio de Hogeling demostró la eficacia del propranolol comparado con placebo, a pesar del tamaño de la muestra tan pequeño. Sin embargo aún no existe evidencia suficiente para recomendar su uso como primera línea de tratamiento.

Con respecto al tratamiento con láser colorante pulsado, su uso es limitado a hemangiomas superficiales no complicados ya que solo tienen impacto en la dermis superficial. Se tiene que considerar los efectos adversos relacionados con atrofia e hipopigmentación de la piel, así como el costo.

IX. REFERENCIAS

1. Virchow R. Angioma in die krankhaften Geschwülste. vol 3. Berlin: Hirshwald; 1863. p 306-425.
2. Wegener G. Ueber lymphangiome. Arch Klin Chir 1877;20:641-707.
3. Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. Curr Probl Surg. 2000;37:517–84
4. López-Almaraz R, López-Gutierrez JC, et al Tumores vasculares en la infancia. An Pediatr (Barc). 2010;143.e1-143.e15
5. Hassanein AH, Mulliken JB, et al. Evaluation of Terminology for Vascular Anomalies in Current Literature. Plast Reconstr Surg. 2011 Jan;127(1):347-51.
6. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg 1982;69:412-20.
7. Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. J Pediatr Surg 1983;18:894-900.
8. Mulliken JB, Young AE. 1988. Vascular birthmarks: hemangiomas and malformations. Philadelphia: WB Saunders.
9. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). Adv Dermatol 1998;13:375-422.
10. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. Pediatr Dermatol 2008;25(2):168–73.
11. Holland KE, Drolet BA. Infantile Hemangioma. Pediatr Clin N Am 2010;57:1069–1083
12. Hemangioma Investigator Group. Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal, and Perinatal Characteristics. J Pediatr. 2007 Mar;150(3):291-4.
13. Burton BK, Schulz CJ, Angle B, Burd LI. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). Prenat Diagn 1995;15:209-14.
14. Kaplan P, Normandin J Jr, Wilson GN, Plauchu H, Lippman A, Vekemans M. Malformations and minor anomalies in children whose mothers had prenatal diagnosis: comparison between CVS and amniocentesis. Am J Med Genet 1990;37:366-70.
15. Walter JW, Blei F, Anderson JL, et al. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. Am J Med Genet 1999;82(1):77–83.
16. Folkman J, Mulliken JB, Ezekowitz RAB. Angiogenesis and hemangiomas. In: Oldham KT, Colombani PM, Foglio RP, editors. Surgery of infants and children: scientific principles and practice. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p 569-79.
17. Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. Angiogenesis. 2009;12(2):197-207.
18. Hoeger PH. Infantile haemangioma: New aspects on the pathogenesis of the most common skin tumour in children. Br J Dermatol. 2011;164:234-235.
19. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol 2000;31(1):11–22.
20. North PE, Waner M, Mizeracki A et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. Arch Dermatol 2001; 137:559–70.
21. Barnes CM, Huang S, Kaipainen A, et al. Evidence by molecular profiling for a placental origin of infantile hemangioma. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(52):19097–102.

- 22.Boye E, Olsen BR. Signaling mechanisms in infantile hemangioma. *Curr Opin Hematol.* 2009 May;16(3): 202-8.
- 23.Gutierrez JCL, Avila LF, Sosa G, Patron M. Placental anomalies in children with infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 353–5.
- 24.Colonna V, Resta L, Napoli A, Bonifazi E. Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations. *Br J Dermatol* 2010; 162:208–9.
- 25.Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis* 2009; 12:197–207.
- 26.Garzon MC, Drolet BA. Comparison of Infantile Hemangiomas in Preterm and Term Infants: A Prospective Study. *Arch Dermatol.* 2008 Sep;144(9):1231-2.
- 27.Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ; Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr* 2008; 153:712–15.
- 28.Herbert A, Ng H, Jessup W et al. Hypoxia regulates the production and activity of glucose transporter-1 and indoleamine 2,3-deoxygenase in monocyte-derived endothelial-like cells: possible relevance to infantile haemangioma pathogenesis. *Br J Dermatol* 2011; 164:308–15.
- 29.Christison-Lagay ER, Fishman SJ. Vascular Anomalies. *Surg Clin N Am* 2006;86:393-425.
- 30.Gupta A, Kozakewich. Histopathology of Vascular Anomalies. *Clin Plastic Surg* 2011;30:31-44.
- 31.Mulliken JB, Zetter BR, Folkman J. In vitro characteristics of endothelium from hemangiomas and vascular malformations. *Surgery* 1982;92:348–353.
- 32.Dosanji A, Chang J, Bresnick S, Zhou L, Reinisch J, Longaker M, Karasek M. In vitro characteristics of neonatal hemangioma endothelial cells: similarities and differences between normal neonatal and fetal endothelial cells. *J Cutan Pathol* 2000;27:441–450.
- 33.Yu Y, Flint AF, Mulliken JB, Wu JK, Bischoff J. Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. *Blood* 2004;103:1373–1375.
- 34.Smoller BR, Apfelberg DB. Infantile (juvenile) capillary hemangioma: a tumor of heterogeneous cellular elements. *J Cutan Pathol* 1993;20:330–336.
- 35.Khan ZA, Boscolo E, Picard A, Psutka S, Melero-Martin JM, Barch TC, Mulliken JB, Bischoff J. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. *J Clin Invest* 2008;118:2592–2599.
- 36.Fishman SJ, Mulliken JB, Vascular anomalies. A primer for pediatricians. *Pediatr Clin North Am* 1998;45:1455-77.
- 37.Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol.* 2002; 138(12):1567–1576.
- 38.Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Nopper AJ, Frieden IJ; Hemangioma Investigator Group. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008;122(2):360-7.
- 39.Tsang MW, Garzon MC, Frieden IJ. How to measure a growing hemangioma and assess response to therapy. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(2):187–190.
40. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Eng J Med* 1999;341:173-81.
- 41.Horii KA, Drolet BA, Frieden IJ, Baselga E. Prospective Study of the Frequency of Hepatic Hemangiomas in Infants with Multiple Cutaneous Infantile Hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(3):245-53.
- 42.Kassarjian A, Zurakowski D, Dubois J, Paltiel HJ, Fishman SJ, Burrows PE. Infantile hepatic hemangiomas: Clinical and imaging findings and their correlation with therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:785–95.

43. Burrows PE, Dubois J, Kassarian A. Pediatric hepatic vascular anomalies. *Pediatr Radiol*. 2001;31:533–45.
44. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg*. 2007 Jan;42(1):62-7; discussion 67-8.
45. Burns AJ, Kaplan LC, Mulliken JB. Is there an association between hemangioma and syndromes with dysmorphic features? *Pediatrics*. 1991;88:1257–67.
46. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol*. 2006;142:884-888
47. Stockman A, Boralevi F, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. SACRAL Syndrome: Spinal Dysraphism, Anogenital, Cutaneous, Renal and Urologic Anomalies, Associated with an Angioma of Lumbosacral Localization. *Dermatology* 2007;214:40–45
48. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol*. 2006;142:884-888.
49. Metry D, Heyer G, Hess C. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics* 2009;124:1447-1456.
50. Dinehart SM, Kincannon J, Geronemus R. Hemangiomas: evaluation and treatment. *Dermatologic Surgery* 2001;27(5): 475–485
51. Greenberger S, Boscolo E, Adini I, Mulliken JB, Bischoff J. Corticosteroid Suppression of VEGF-A in Infantile Hemangioma-Derived Stem Cells. *N Engl J Med*. 2010 Mar 18;362(11):1005-13.
52. George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Archives of Dermatology* 2004;140:963–969.
53. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 1992 May 28;326(22):1456-63. Erratum en: *N Eng J Med* 1995;333:595-596, *N Engl J Med* 1994 Jan 27;330(4):300.
54. Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J, Grenier N, et al. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report. *Pediatrics* 2009;124:e423–e431
55. Theletsane, A Redfern, O Raynham, T Harris, NS Prose, NP Khumalo. (2009) Life-threatening infantile haemangioma: a dramatic response to propranolol. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 23:12, 1465-1466
56. Rosbe KW, Suh KY, Meyer A, Maguiness S, Frieden IJ. Propranolol in the Management of Airway Infantile Hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(7):658-665.
57. Denoyelle F, Leboulanger N. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 73 (2009) 1168–1172
58. Manunza, S. Syed, B. Laguda, J. Linward, H. Kennedy, K. Gholam, M. Glover, A. Giardini, J.I. Harper. (2010) Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. *British Journal of Dermatology* 162:2, 466-468
59. Lisa M. Buckmiller, Patrick D. Munson, Umesh Dyamenahalli, Yuemeng Dai, Gresham T. Richter. (2010) Propranolol for infantile hemangiomas: Early experience at a tertiary vascular anomalies center. *The Laryngoscope* 120:4, 676-681
60. M Naouri, T Schill, A Maruani, F Bross, G Lorette, J Rossler. (2010) Successful treatment of ulcerated haemangioma with propranolol. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*
61. Jin Fong Cheng, Glen A Gole, Timothy J Sullivan. (2010) Propranolol in the management of periorbital infantile haemangioma. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 38:6, 547-553
62. Lisa Buckmiller, Umesh Dyamenahalli, Gresham T. Richter. (2009) Propranolol for airway hemangiomas: Case report of novel treatment. *The Laryngoscope* 119:10, 2051-2054

63. Alberto Marsciani, Roberta Pericoli, Rita Alaggio, Massimo Brisigotti, Gianluca Vergine. (2010) Massive response of severe infantile hepatic hemangioma to propranolol. *Pediatric Blood & Cancer* 54:1, 176-176
64. Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S. Efficacy of Propranolol in Hepatic Infantile Hemangiomas with Diffuse Neonatal Hemangiomatosis. *J Pediatr* 2010;157:340-2
65. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical Timolol Gel for Infantile hemangiomas: A pilot Study. *ARCH DERMATOL* 2010;146:5
66. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, et al. Oral Propranolol Therapy for Infantile Hemangiomas Beyond the Proliferation Phase: A Multicenter Retrospective Study. *Pediatric Dermatology* 2011;28:94-98
67. de Graaf M, Breur JM, Raphaël MF, et al. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: A case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Aug;65(2):320-7
68. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010; 163(2):269-74
69. Ni Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Arch Dermatol.* 2010 May;146(5):564-5.
70. Ni N, Langer P, Wagner R, Guo S. Topical timolol for periorcular hemangioma: report of further study. *Arch Ophthalmol.* 2011 Mar;129(3):377-9.
71. Raphaël MF, de Graaf M, Breugem CC, et al. Atenolol: A promising alternative to propranolol for the treatment of hemangiomas. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Aug;65(2):420-1.
72. Love JN, Sikka N. Are 1-2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2004;26:309-14.
73. Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;5:CD006545.
74. Jung EG, Kohler U. Regression of haemangiomas in infants after x-ray treatment and mock-radiation [Rückbildung frühkindlicher hämangiome nach röntgenund pseudobestrahlung]. *Archives of Dermatological Research* 1977;259(1):21–28.
75. Xu WL, Niu AG, Li SL, Li ZD. Pingyangmycin emulsion inducing apoptosis in infantile proliferating capillary hemangiomas. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 2006;22(5):362–4.
76. Batta K, Goodyear HM, Moss C, Williams HC, Hiller L, Waters R. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis. *Lancet* 2002;360(9332):521–527.
77. Batta K, Goodyear H, Moss C, Williams H, Hiller L, Waters R. Randomized controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated infantile haemangiomas: results of a 5-year analysis. *British Journal of Dermatology* 2008;159(Suppl. 1):113.
78. Pope E, Krafchik BR, Macarthur C, Stempak D, Stephens D, Weinstein M, et al. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2007;119(6):e1239–e1247.
79. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A Randomized Controlled Trial of Propranolol for Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2011 Jul 25. [Epub ahead of print]