

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y

TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS INFANTILES

UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA

SUB UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA

PEDIÁTRICA Y SUB ESPECIALIDADES

DERMATOLOGÍA PEDIATRICA



Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades - Dermatología Pediátrico	<ul style="list-style-type: none">• Unidad de Atención Integral Especializada• Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades• Unidad de Gestión de la Calidad	Dra. Elizabeth Zulema Tomas Gonzales de Palomino Directora General del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS INFANTILES

Índice

I.	Finalidad	4
II.	Objetivo	4
III.	Ámbito de Aplicación.....	4
IV.	Diagnóstico Y Tratamiento De Hemangiomas Infantiles	5
4.1.	NOMBRE Y CODIGO CIE 10	5
V.	Consideraciones Generales	5
5.1.	Definición.....	5
5.2.	Etiología.....	5
5.3.	Fisiopatología.....	6
5.4.	Aspectos Epidemiológicos	6
5.5.	Factores de Riesgo Asociado.....	6
5.5.1.	Medio Ambiente	7
5.5.2.	Estilos de Vida.....	7
5.5.3.	Factores Hereditarios.....	7
VI.	Consideraciones Específicas.....	7
6.1.	Cuadro Clínico.....	7
6.1.1.	Signos y Síntomas	7
6.1.2.	Interacción Cronológica	10
6.1.3.	Gráficos Diagramas o Fotografías.....	10
6.2.	Diagnóstico.....	12
6.2.1.	Criterios de Diagnóstico	12
6.2.2.	Diagnóstico Diferencial	12
6.3.	Exámenes Auxiliares	13
6.3.1.	De Patología Clínica	13



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

6.3.2. De Imágenes 13

6.3.3. De Exámenes Especiales Complementarios 13

6.4. Manejo Según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva..... 16

6.4.1. Medidas Generales y Preventivas..... 16

6.4.2. Terapéutica 16

6.4.3. Efectos Adversos o Colaterales del Tratamiento 20

6.4.4. Signos de Alarma 21

6.4.5. Criterios de Alta 21

6.4.6. Pronóstico 21

6.5. Complicaciones..... 21

6.6. Criterios de Referencia y Contrarreferencia 23

6.7. Fluxograma..... 25

VII. Anexos..... 26

VIII. Referencias Bibliográficas o Bibliografía 29



Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS INFANTILES

I. Finalidad

Contribuir con un instrumento de apoyo técnico que oriente la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas con la mejor evidencia disponible, donde se establecen lineamientos para diagnosticar y tratar de forma temprana y oportuna los hemangiomas infantiles, de acuerdo a las características de cada presentación, evitando así secuelas importantes en el paciente pediátrico que acude al Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja.

II. Objetivo

La presente guía tiene como Objetivos:

- Estandarizar los criterios entre los profesionales de salud para identificar tempranamente los hemangiomas infantiles
- Clasificar los hemangiomas infantiles de acuerdo a la clínica, tamaño y localización; identificando el riesgo que representan.
- Iniciar de forma temprana y oportuna el tratamiento adecuado para evitar secuelas importantes.

III. Ámbito de Aplicación

La presente Guía es de aplicación en la Unidad de Atención Integral y Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades, específicamente está dirigida a los médicos pediatras de Dermatología Pediátrica del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

Adicionalmente, puede ser usado por las demás instituciones públicas de salud a nivel nacional que cuenten con la especialidad.

Esta guía está dirigida para el diagnóstico y tratamiento de paciente pediátricos (0 meses a 17 años 11 meses) que presenten Hemangiomas Infantiles.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles**IV. Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles****4.1. NOMBRE Y CODIGO CIE 10****HEMANGIOMAS INFANTILES****CIE 10: D18.0****V. Consideraciones Generales****5.1. DEFINICIÓN**

El hemangioma infantil (HI), es el tumor benigno más frecuente de la infancia, producido por la proliferación de células endoteliales de los vasos sanguíneos.

Los HI tienen 3 fases evolutivas: una fase proliferativa en la que la lesión crece aceleradamente, un periodo de estabilidad y una fase involutiva en la que, independientemente del tratamiento, la lesión se atenúa de color y disminuye de tamaño. La duración de cada una de ellas varía en función del tipo de HI ⁽¹⁾: existen hemangiomas con una nula o mínima proliferación ⁽¹⁾, como los HI abortivos o de proliferación mínima; por el contrario, en ciertos HI generalmente profundos y segmentarios el periodo proliferativo se prolonga más allá del año.

5.2. ETIOLOGÍA

La etiología de los HI es poco conocida. Pero se han sugerido varias hipótesis. La hipótesis más probable es que el estrés hipóxico aumenta la expresión de el transportador de glucosa 1 (GLUT-1) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que lleva a la movilización de células progenitoras endoteliales clúster de Diferenciación 133 (CD133+) en células CD31 positivas. Algunos autores sugieren que el trofoblasto placentario es un posible origen de las células madre. Otros autores apoyan que el desarrollo de Hemangiomas Infantiles (HI), implica la vasculogénesis de las células progenitoras (formación de novo), así como la formación de nuevos vasos a partir de los existentes (angiogénesis). Se ha sugerido que los factores angiogénicos actúan sobre las células endoteliales y los pericitos para iniciar la formación de una red capilar. Inicialmente, este proceso es excesivo, seguido de una fase de inhibición que está regulada por inhibidores del crecimiento endotelial que conducen a la regresión de los vasos sanguíneos formados. ⁽²⁾

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

5.3. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de esta enfermedad aún no está clara y se continúa investigando, sin embargo, se han postulado las siguientes teorías:

- Una teoría señala un origen trofoblástico basado en la similitud que presentan las células placentarias y la de los Hemangiomas Infantiles, por compartir marcadores moleculares tales como el Glut-1, el antígeno Lewis Y, la merosina y el receptor Fc gamma II. Además, se ha planteado que la incidencia de los Hemangiomas Infantiles es mayor en los hijos de mujeres a las que se les realizó una biopsia de las vellosidades coriónicas.
- Otra teoría postula un origen en las células precursoras del endotelio que son capaces de originar vasos sanguíneos (vasculogénesis).
- Otra plantea el desarrollo de nuevos vasos a partir de los existentes (angiogénesis).⁽³⁾

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La verdadera incidencia de los hemangiomas infantiles se desconoce, pero se estima que cerca del 10% de los niños caucásicos los presentan.

Su incidencia es del 4-10% en niños menores de un año ⁽⁴⁾. Un 12% de los hemangiomas diagnosticados requiere tratamiento ⁽⁴⁾. La localización predominante es en la cabeza y el cuello ⁽⁵⁾.

El HI es más frecuente en la raza caucásica y existe una predominancia femenina en relación de 2-5:1. Asimismo, existe más incidencia de HI en niños prematuros y en recién nacidos de bajo peso ⁽⁶⁻⁷⁾. Algunos estudios relacionan el HI con la edad avanzada de la madre, la gestación múltiple, la placenta previa y la preeclampsia, si bien todos estos factores están relacionados con el bajo peso al nacer y con la prematuridad ^(5,8).

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADO

Algunos factores que predisponen a su aparición son: género femenino (de 2-3 veces más riesgo); ser pre-término (menor de 37 semanas de gestación) y con bajo peso al nacer (menor a 2500 gr); productos de embarazos múltiples; edad materna avanzada; la gestación múltiple, preeclampsia, placenta previa o alguna otra anomalía placentaria.

⁽⁹⁾

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

5.5.1. Medio ambiente

No se ha encontrado relación con la presencia de Hemangiomas en la Infancia.

5.5.2. Estilos de vida

No se ha encontrado relación con la presencia de Hemangiomas en la Infancia.

5.5.3. Factores hereditarios

La mayoría de los casos son esporádicos, pero el hemangioma infantil puede darse en familias y se ha relacionado con un patrón de herencia autosómico dominante, pero no hay genes específicos implicados.

VI. Consideraciones Específicas

6.1. CUADRO CLINICO

6.1.1. Signos y síntomas

La mayoría de los HI no son clínicamente evidentes al nacimiento, sino en los primeros días a semanas de vida (1-4 semanas). En muchos casos se encuentra una lesión premonitoria que es una placa violácea o con telangiectasias y una zona de vasoconstricción periférica. Generalmente, las lesiones son únicas, aunque en el 20% de los casos pueden existir múltiples. Pueden aparecer en cualquier parte de la piel, mucosas, incluso órganos internos como intestino o hígado, pero generalmente lo hacen en cabeza y cuello.

La mayoría se presenta como un hemangioma cutáneo localizado único, pero el hemangioma infantil puede ser multifocal o segmentario. Los hemangiomas se presentan con mayor frecuencia en la cabeza y el cuello en el 60% de los casos, seguidos del tronco en el 25% de los casos y, con menos frecuencia, en las extremidades en el 15% de los casos.

Su clasificación es importante para orientar el pronóstico, las potenciales complicaciones y el tratamiento.

Los HI se pueden clasificar clínicamente según 2 criterios: la profundidad de los vasos afectados y el patrón forma-distribución ^(5,10). Ver Tabla N° 01 y N° 02..

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles
Tabla N° 01: TIPOS DE HEMANGIOMAS INFANTILES SEGÚN PROFUNDIDAD DE LOS VASOS

SEGÚN LA PROFUNDIDAD DE LOS VASOS AFECTADOS		
TIPO	ASPECTO CLÍNICO	LOCALIZACIÓN
Superficiales	Pápulas, placas o tumores de color rojo brillante, con superficie lobulada o lisa. (Figura 1)	Dermis superficial
Profundos	Tumoraciones azuladas o del color de piel normal, presentando a veces telangiectasias en la superficie. (Figura 2) Aparecen tarde y tienden a proliferar durante más tiempo	Dermis profunda y subcutis
Mixtos	Componente doble: 1) Superficial: que causa el color rojo de la lesión 2) Profundo: que aporta volumen. (Figura 3)	Dermis y subcutis

Tabla N° 02: TIPOS DE HEMANGIOMAS INFANTILES SEGÚN FORMA O DISTRIBUCIÓN

SEGÚN EL PATRÓN FORMA-DISTRIBUCIÓN	
TIPO	ASPECTO CLÍNICO
Focales o localizados	Los más comunes, generalmente en cara cerca de la línea media Redondeados, podrían trazarse con un compás a partir de un punto central
Segmentarios	Generalmente afectan un territorio cutáneo específico sin pasar línea media Con bordes geográficos y siguiendo la disposición de las unidades de desarrollo embrionario
Indeterminados	Forma intermedia entre el focal y el segmentario
Multifocales	Hemangiomas focales múltiples

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

Los HI, especialmente los de cabeza, cuello y de la región lumbosacra, pueden estar asociados a alteraciones estructurales subyacentes.

Se han descrito 2 síndromes típicamente asociados a los HI:

- a) El *Síndrome Posterior fossa malformations/Hemangiomas/Arterial anomalies/Cardiac defects/Eye abnormalities/Sternal cleft/Supraumbilical raphe syndrome* (PHACES)⁽¹¹⁾. Entre un 20 y un 31% de los HI grandes y segmentarios de la cara están asociados al síndrome PHACES⁽¹²⁾. (Ver Figura N° 4, Anexo N°2)
- b) El *Síndrome Perineal hemangioma/External genitalia malformations/Lipomyelomeningocele/ Vesicorenal abnormalities/Imperforate anus/Skin tag* (PELVIS), también conocido como SACRAL o LUMBAR, se ha propuesto para referirse al conjunto de alteraciones asociadas a HI grandes o segmentarios de la región lumbosacra^(13,14). (Ver Figura N° 5 y 6, Anexo N°3)

Tabla N° 03: ALTERACIONES DE LOS HEMANGIOMAS INFANTILES ASOCIADAS AL SÍNDROME PHACES

ALTERACIONES ASOCIADAS AL SÍNDROME PHACES	
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 hipopigmentadas centrotorácicas, hoyuelos preesternales y onfaloceles
Otras asociaciones	Hipopituitarismo, déficit de hormona del crecimiento, hipotiroidismo, sordera neurosensorial

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles**Tabla N° 4: ALTERACIONES DE LOS HEMANGIOMAS INFANTILES ASOCIADAS AL****SÍNDROME PELVIS/SACRAL/LUMBAR**

ALTERACIONES ASOCIADAS AL SÍNDROME PELVIS/SACRAL/LUMBAR	
Disrafia espinal	Lipomeningocele, médula anclada, lipoma intramedular
Perineales	Ano imperforado, ano anterior ectópico, fístula recto perineal
Genitourinarias	Riñón único, reflujo vesicoureteral, alteraciones de la vejiga urinaria, genitales externos ambiguos, escroto bífido, hiper o hipotrofia vulvar

6.1.2. Interacción cronológica

Los hemangiomas infantiles tienen tres fases:

1. Fase de proliferación, que consta de una etapa de crecimiento rápido durante los primeros 5 meses de vida, en la cual crece el 80% de su tamaño final, y a partir de 6 a 12 meses ocurre la fase de crecimiento lenta. La proliferación después del año de vida puede ocurrir, pero es poco común
2. Fase de estabilidad o meseta, en la que el hemangioma deja de proliferar, puede sobreponerse con la fase de crecimiento lenta.
3. Fase de involución espontánea, que típicamente inicia a partir del año de edad y continúa a lo largo de los años, se estima que el tamaño del hemangioma disminuye 10% al año, por lo que a los 5 años habrá involucionado el 50% aproximadamente.⁽⁹⁾

6.1.3. Gráficos diagramas o fotografías

Figura N° 01. Hemangioma infantil superficial

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles**Figura N° 02. Hemangioma infantil profundo****Figura N° 03. Hemangioma infantil mixto**

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de diagnóstico

La mayoría de los HI se diagnostica mediante el examen físico y la historia evolutiva de la lesión.

La historia clínica debe recoger datos relacionados con la gestación, el periodo perinatal y los detalles evolutivos de la lesión.

Entre un 30-50% de los HI presentan una lesión precursora en forma de mácula pálida, rosada o telangiectásica, la cual puede confundirse con malformaciones capilares, nevus anémicos, nevus hipocrómicos o traumatismos. ⁽¹⁵⁾

Diagnóstico de extensión

La afectación interna de un HI no tiene por qué guardar relación anatómica con el hemangioma cutáneo, si bien los hemangiomas segmentarios o de gran tamaño tienen un mayor riesgo de asociación con hemangiomas internos ⁽¹⁶⁾. En este sentido, existen datos que indican que la existencia de 5 o más hemangiomas cutáneos debe ser razón suficiente para realizar una ecografía abdominal ⁽¹⁷⁾.

Los HI viscerales suelen ser asintomáticos y pueden aparecer en diversas localizaciones, siendo el hígado la localización más frecuente. Sin embargo, en ciertas ocasiones, la clínica puede ser de ayuda en el diagnóstico de los hemangiomas internos: estridor, tos o afonía en los HI de la vía aérea; hemorragia intestinal en los del tracto gastrointestinal; insuficiencia cardíaca, compromiso respiratorio o síntomas y signos de hipotiroidismo en los hemangiomas hepáticos de gran tamaño o multifocales.

6.2.2. Diagnóstico diferencial

Debe realizarse un diagnóstico diferencial de los HI profundos con gliomas nasales, quistes dermoides, miofibromatosis infantil, neuroblastomas, neurofibromas plexiformes, pilomatricomas, otras malformaciones vasculares venosas, hemangiomas congénitos, lipomas y otros sarcomas, si bien las técnicas de imagen suelen ser suficientes para esclarecer el diagnóstico ^(18,19).

A su vez, los HI multifocales deben diferenciarse de la linfangioendoteliomatosis multifocal ⁽²⁰⁾, el síndrome de Bean y la histiocitosis de células de Langerhans.

Por último, los HI superficiales pueden confundirse con granulomas piogénicos, hemangiomas en penachos, hemangioendotelomas kaposiformes, hemangiopericitomas o angiosarcomas.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología clínica

- Hemograma y estudio de la coagulación sanguínea: para valorar anemia aguda o crónica por hemorragia de las lesiones cutáneas o viscerales o por trombocitopenia asociada.
- Dímero D: cuando hay sospecha de un trastorno asociado a la coagulación (está aumentado).
- Pruebas tiroideas: en hemangiomas hepáticos y hemangiomas de gran tamaño ya que pueden asociarse a hipotiroidismo ⁽³⁾.

6.3.2. De imágenes

Los estudios de imagen pueden ser de gran utilidad para establecer un diagnóstico, pero no existe consenso sobre cuándo indicarlos para determinar la extensión interna de un HI.

En general, las pruebas analíticas son de escasa ayuda para el diagnóstico del HI. (Anexo N°1)

6.3.3. De exámenes especiales complementarios

Los estudios de imagen como la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RMN) están particularmente indicados para confirmar el diagnóstico y la extensión de los HI profundos sin cambios superficiales, para descartar anomalías asociadas y para diferenciar la proliferación de HI de otros tumores.

La biopsia de piel se puede realizar en caso de duda: la tinción de hemangioma infantil es positiva a GLUT 1. ⁽²⁾

➤ Ecografía doopler y ecocardiografía

La ecografía es una técnica no invasiva, más o menos barata, de mucha ayuda en el enfoque inicial del paciente. Resulta útil en niños al no requerir de excesiva cooperación por parte del paciente, por lo que no es necesario el uso de sedación. La información obtenida es dependiente del equipo y del operador, por lo que este debe ser experimentado.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

La ecografía de la lesión misma con el doppler color, permite determinar su origen vascular y evaluar las características del flujo sanguíneo dentro de ella, aunque no permite valorar con precisión su extensión, y este proceder está indicado en:

- Hemangiomas infantiles profundos (subcutáneos) por el diagnóstico diferencial con otros tumores vascularizados y otras anomalías arterio-venosas.
- Estudio de localización y evolución de hemangiomas infantiles viscerales (hepáticos.)
- Seguimiento evolutivo de hemangiomas infantiles complicados, para valorar su involución.
- En el síndrome de PHACE es útil para evaluar las anomalías arteriales a nivel cervical y la ecocardiografía para descartar coartación aortica.

La ecografía también es útil para descartar anomalías asociadas, como dirraña espinal oculta (en menores de seis meses) malformaciones genitourinarias (en hemangiomas infantiles lumbo-sacros), malformaciones cerebrales (ecografía cerebral en menores de nueve meses con hemangiomas infantiles segmentario de cara) (2).

➤ **Resonancia magnética**

Es la técnica de elección para lesiones de partes blandas, entre ellas, las anomalías vasculares. Es un examen que requiere sedación en los pacientes pediátricos, se utilizan compuestos de gadolinio como medio de contraste que son bastante seguros, en comparación con los medios de contraste yodados que se utilizan en los procedimientos que hacen uso de radiaciones ionizantes como la tomografía axial computarizada. Además de proporcionar información anatómica, también es capaz de aportar datos hemodinámicos del flujo sanguíneo.

La resonancia magnética permite diferenciar hemangiomas infantiles de malformaciones vasculares. Puede determinar con exactitud la extensión de la lesión vascular, especialmente en el área periocular o en la región del cuello. Tiene indicación en evaluación de hemangiomas infantiles lumbo-sacros, en los

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

casos de hallazgos patológicos en la ecografía de columna o en niños mayores de seis meses para descartar disrafismo oculto o extensión intraespinal o en hemangiomas infantiles perineales extensos, para descartar anomalías urogenitales. Debe realizarse ante la sospecha de un síndrome de pelvis o sacral.

Está indicada también en los hemangiomas infantiles segmentarios de cabeza y cuello para descartar asociaciones con malformaciones estructurales y vasculares cerebrales y evaluación de la vía aérea; respiratoria, hepática y digestivo; y es recomendable en los tumores vasculares de presentación atípica, en algunas lesiones con alto flujo, en que persisten dudas con los resultados de la ecografía del diagnóstica ⁽²⁾.

➤ **Tomografía computarizada**

La tomografía computarizada es un examen que emite radiación ionizante y requiere de sedación en los pacientes pediátricos, pero es útil para determinar la extensión de las lesiones de mayor tamaño y para evaluar la posible repercusión ósea, aunque la resonancia magnética resulta de mayor ayuda para valorar los tejidos blandos. Se debe agregar que es difícil diferenciar con esta técnica un hemangioma de una malformación vascular ⁽²⁾.

➤ **Biopsia**

El estudio histológico es la prueba diagnóstica definitiva, ya que permite diferenciar tumores de malformaciones vasculares; distinguir los distintos tumores vasculares entre sí, y diferenciarlos de otros con aspecto vascular, pero de origen histológico diferente (rabdomyosarcoma, miofibroma, fibrosarcoma congénito).

El marcador inmuno-histoquímico GLUT-1 permite diferenciar los hemangiomas infantiles del resto de los tumores vasculares en todas sus fases, incluida la involutiva ⁽³⁾.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

La protocolización sobre cuándo y cómo tratar un HI es compleja. No todos los hemangiomas de igual tamaño y localización experimentan la misma evolución clínica, y el impacto psicológico del HI en el niño y la familia no es extrapolable entre pacientes con el mismo tumor.

Aun así, existen indicaciones absolutas de tratamiento de los HI:

1. HI potencialmente mortales o que ponen en peligro la capacidad funcional;
2. HI ulcerados con dolor y/o ausencia de respuesta a las medidas básicas de cuidado de heridas
3. HI con riesgo de cicatrices permanentes o desfiguración.

6.4.1. Medidas generales y preventivas

La mayoría de los hemangiomas infantiles no requieren tratamiento porque, por lo general, regresionan solos. El hemangioma infantil complicado requiere tratamiento.

6.4.2. Terapéutica

TRATAMIENTO SISTEMICO

Primera línea

El propranolol por vía oral se considera el tratamiento de elección de los HI ya que es el único aprobado para dicha indicación.

La eficacia del propranolol es superior a la de cualquier otro tratamiento, desde el inicio y en cualquier localización corporal ⁽²¹⁾. Además, se ha descrito su efecto positivo en la calidad de vida de los pacientes con HI y en la de sus familias ⁽²²⁾. La dosis aprobada de propranolol es de 3mg/kg/día ⁽²¹⁾. No se conocen las dosis tóxicas exactas de propranolol, pero niños afectados de miocardiopatía hipertrófica han sido tratados con dosis de 5mg/kg/día, con escasa incidencia de complicaciones ⁽²³⁾. La ingesta de dosis 2 o 3 veces superiores a la terapéutica sí puede suponer una amenaza para la vida de los pacientes ⁽²⁴⁾.

Existe cierta controversia acerca de la administración de propranolol en pacientes con síndrome de PHACES con alteración de los grandes vasos intracraneales y coartación de aorta por el riesgo potencial de isquemia cerebral que podría provocar una hipotensión. Por ello, en estos pacientes debe realizarse al menos un estudio cardiológico e, idealmente, una angiografía cerebral antes de iniciar tratamiento

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles con propranolol. En aquellos casos en que se desaconseje la angiorresonancia con sedación, se recomienda iniciar el tratamiento con propranolol a dosis más bajas y con escalado más lento.

Recomendaciones en el tratamiento de los hemangiomas infantiles:

Inicio del tratamiento entre las 5 semanas-5 meses de vida (edad corregida para los prematuros) ⁽⁷⁾.

Realizar una historia y exploración clínica para descartar problemas cardiovasculares y respiratorios.

Realizar ECG si:

- ✓ FC es < 100 lpm en menores de 3 meses, < 90 lpm entre los 3 y los 6 meses y < 80 lpm entre los 6 y los 12 meses
- ✓ Existe historia familiar de cardiopatía congénita o arritmias, historia materna de conectivopatía, historia personal de arritmia o si esta se detecta durante la exploración.

No se considera necesaria la evaluación exhaustiva cardiológica en pacientes asintomáticos sin patología cardíaca previa.

El tratamiento con propranolol debe iniciarse a dosis de 1 mg/kg/día administrado en 2 dosis. Se incrementa semanalmente a razón de 1 mg/kg/día hasta alcanzar la dosis recomendada en 3 semanas.

La dosis terapéutica de propranolol recomendada es 3 mg/kg/día, administrada en 2 dosis separadas de 1,5 mg/kg, por la mañana y a última hora de la tarde, con un intervalo mínimo de 9 h entre ambas ⁽²⁵⁾.

Debe administrarse durante un periodo de 6 meses, realizando seguimiento clínico y reajuste de dosis por peso, al menos cada mes. En algunos pacientes, el tratamiento debe prolongarse más allá de los 12 meses.

Debe administrarse durante la alimentación del niño o inmediatamente después, para evitar el riesgo de hipoglucemia.

Administrar en la boca utilizando una jeringa dosificadora para uso oral o diluir en una pequeña cantidad de leche infantil o zumo (5 ml en niños < 5 kg de peso y 15 ml en niños de más de 5 kg de peso). Se puede administrar en el biberón con leche, si bien es aconsejable no ponerlo en el biberón lleno. Utilizar la mezcla en las 2 h siguientes.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

En caso de vómito, no querer comer o no tomar todo el medicamento, omitir la dosis y no administrar otra antes de la siguiente dosis programada.

La suspensión del tratamiento no precisa una disminución progresiva de la dosis y en caso de recaída de los síntomas, después de la suspensión del tratamiento, puede reiniciarse en las mismas condiciones.

Se considera prudente la observación ambulatoria tras la primera administración en cada cambio de dosis, monitorizando la PA y la FC pre administración y cada 60 min, hasta pasadas 2 h, con el fin de descartar complicaciones cardiovasculares

Durante el tratamiento con propranolol debe evitarse periodos de ayuno prolongado, de manera que, en caso de ser necesario ayuno pre quirúrgico o si la ingesta del lactante es inadecuada, debe suspenderse temporalmente el tratamiento. Evitar el ayuno del lactante tras la administración del fármaco.

No existe la necesidad de realizar glucemias capilares seriadas, salvo en pacientes diabéticos insulino dependientes. En el resto de los pacientes, sería suficiente la instrucción a los padres para reconocer precozmente los signos asociados a hipoglucemia.

Otro tratamiento sistémico efectivo en el tratamiento de los HI es el interferón alfa, aunque en lactantes puede provocar diplejía espástica ⁽²⁶⁾.

Segunda línea

Otros fármacos betabloqueantes han mostrado también eficacia (acebutolol²⁵, **atenolol** ⁽²⁵⁾ y nadolol ⁽²⁷⁾).

Nadolol es un beta bloqueador hidrófilo, no selectivo. Aunque se han informado eventos adversos similares a los del propranolol, la sustitución del propranolol por nadolol ha resuelto los problemas del sueño en 5 de cada 7 pacientes.

Del mismo modo, el atenolol es un beta-1 bloqueador hidrofílico y selectivo que debería reducir los posibles efectos adversos, como el broncoespasmo. El tratamiento con atenolol se asocia con menores alteraciones del sueño en comparación con el propranolol. Un gran ensayo del tratamiento oral con atenolol para hemangiomas infantiles informó excelentes respuestas al tratamiento y ninguna hipoglucemia significativa, broncoespasmo, bradicardia o hipotensión. Sin embargo, diarrea,

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

agitación y los trastornos del sueño se informaron en el 25%, el 14,5% y el 11,8% de los pacientes, respectivamente.

El atenolol parece ser una opción eficaz y que menos perturba el sueño para los pacientes con hemangiomas infantiles que sufren problemas de sueño cuando reciben la terapia convencional con propranolol ⁽²⁸⁾.

CORTICOIDES SISTEMICOS

La prednisona oral es una terapia alternativa en caso de contradicción del uso de propranolol y se administra en una dosis de 2 a 4 mg / kg por día. La dosis alta se reduce lentamente durante semanas o meses. Las reacciones adversas son comunes e incluyen irritabilidad, trastornos del sueño, hipertensión, desmineralización ósea, cardiomiopatía y retraso del crecimiento ⁽²⁾.

TRATAMIENTO TOPICO

El Timolol al igual que el propranolol, es un beta-bloqueador no selectivo que ha mostrado ser efectivo en lesiones superficiales ⁽²⁹⁾, sin presentar efectos secundarios significativos ⁽³⁰⁾.

Este tratamiento, administrado dos veces al día, con o sin oclusión, ha demostrado ser eficaz en los hemangiomas muy superficiales.

Otras opciones medicamentosas lo son el interferón, el imiquimod tópico al 5%, el factor de crecimiento plaquetario, la vincristina y la escleroterapia con polidocanol al 3 %.

Corticoides intralesionales

En el caso de hemangiomas bien circunscritos y relativamente pequeños se pueden utilizar corticoides intralesionales. El preparado más utilizado es el acetónido de triamcinolona en dosis inferiores a 3 mg/kg de peso corporal/día inyectado de forma lenta. Se han utilizado también los corticoides de acción más rápida como la betametasona mezclada a partes iguales. Las inyecciones intralesionales se realizan con un intervalo de 3-4 semanas, aunque la respuesta al tratamiento se puede observar en el plazo de una o dos semanas.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles Terapia Láser

El láser de colorante pulsado se ha utilizado con éxito en los hemangiomas infantiles, actualmente se reserva para cuando el hemangioma sea superficial o ulcerados y para las secuelas de ellos.

Se ha postulado que un tratamiento muy precoz de los hemangiomas, en etapas muy iniciales de su desarrollo, podría abortar o prevenir el posterior crecimiento del mismo. El láser tiene una clara indicación para el tratamiento de las telangiectasias residuales que pueden quedar al remitir el tumor.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las intervenciones quirúrgicas están fundamentalmente indicadas en el tratamiento de las secuelas, aunque gracias al propranolol las secuelas que necesitan corrección quirúrgica han disminuido considerablemente. La cirugía puede ser la primera opción de tratamiento en HI pedunculados, HI con ulceración dolorosa y persistente, compresión sobre el globo ocular y deformidad progresiva facial. Una vez se ha establecido la indicación quirúrgica, el niño debe ser intervenido idealmente antes de los 4 años de edad.

El tratamiento con láser en los HI está indicado en 3 situaciones: en la fase proliferativa, aunque no como primera opción, en los HI ulcerados y como tratamiento de telangiectasias y alteraciones texturales residuales.

Finalmente, la repercusión psicológica de un hemangioma sobre el entorno familiar es significativa y puede requerir atención psicológica especializada. El tratamiento correcto de los HI puede evitar conductas de riesgo posteriores, como el aislamiento social, depresión o ansiedad.

6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento

Los efectos secundarios de los betabloqueantes son ampliamente conocidos ⁽²⁴⁾:

1. Cardiovasculares (bradicardia e hipotensión)
2. Bronquiales (reducción del tono broncodilatador e incremento de la resistencia de las vías aéreas de mediano calibre)
3. Metabólicos ⁽³¹⁾ (hipoglucemia)
4. Renales (reducción del filtrado glomerular)

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

5. Sistema nervioso central ^(25,32) (posible afectación de la memoria, la calidad del sueño, el estado de ánimo y las funciones psicomotoras).

6.4.4. Signos de alarma

Descritos en efectos adversos

6.4.5. Criterios de Alta

La decisión de dar de alta al paciente es individualizada.

El tratamiento ya sea sistémico o tópico debe administrarse durante un periodo de 6 meses, realizando seguimiento clínico y reajuste de dosis por peso, al menos cada mes.

En algunos pacientes, el tratamiento debe prolongarse más allá de los 12 meses. Luego de suspendido el tratamiento se realizan seguimientos cada 3 a 6 meses hasta observar la involución de la lesión.

Se estima que la involución completa tiene lugar en el 10 % de los hemangiomas infantiles por año, por lo que el 50 % lo habrán hecho a los cinco años de edad, el 70 % a los siete años, y el 90 % a los nueve años.

Algunas lesiones desaparecen completamente, mientras que otras pueden dejar telangiectasias, atrofia o coloración amarillenta residual. En los casos más severos es posible apreciar tejido redundante de consistencia fibroadiposa, cicatrización, atrófica, e incluso alopecia si se produjo daño en los folículos pilosos.

6.4.6. Pronóstico

El pronóstico es muy bueno para la HI no complicados con involución completa en la mayoría de los casos.

El 50% de los hemangiomas se resuelven en 5 años, el 70% a los 7 años y el 90% a los 9 años. Aproximadamente el 8% de los HI dejan desfiguración cosmética y requieren alguna intervención.

6.5. COMPLICACIONES

La mayoría de los HI tiene un curso clínico predecible, con tendencia a la involución espontánea total o parcial.

Sin embargo, algunos HI pueden complicarse a nivel local llegando a provocar secuelas estéticas o bien comprometer órganos vitales ⁽³³⁾.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles
Tabla N° 05: CLASIFICACIÓN DE LOS HEMANGIOMAS INFANTILES SEGÚN
GRUPOS DE RIESGO DE SECUELAS Y COMPLICACIONES

TIPO DE HEMANGIOMA	RIESGO
ALTO RIESGO	
Hemangiomas segmentarios en cualquier localización de la cara y diámetro > cm	Síndrome PHACES
Hemangiomas segmentarios en el área de la barba y diámetro > 5cm	Síndrome PHACES y hemangioma infantil en la vía aérea
Hemangiomas infantiles zona lumbosacra y diámetro > 5cm	Síndrome PELVIS
Hemangiomas mixtos o superficiales gruesos en la punta nasal, glabella, philtrum, centro mejilla y diámetro > 1,5cm	Compromiso estético
Hemangiomas que deforman el contorno del labio	Compromiso estético
Hemangiomas perioculares mixtos o profundos	Riesgo funcional
Hemangiomas en el conducto auditivo	Riesgo funcional
Hemangioma mixtos o superficiales gruesos en aréola mamaria	Compromiso estético
Hemangiomas ulcerados	Dolor y riesgo de cicatriz
RIESGO INTERMEDIO	
Hemangioma en otras localizaciones de cara no mencionadas	Riesgo de compromiso estético
Hemangiomas grandes en las manos (diámetro de 3-5cm)	Riesgo de compromiso estético
Hemangiomas en pliegues	Riesgo de ulceración
Hemangiomas segmentarios en cualquier localización y diámetro > 5cm	Riesgo de ulceración, de alteraciones arteriales asociadas y de compromiso estético
Hemangiomas pedunculados	Riesgo de compromiso estético
BAJO RIESGO	
Hemangiomas superficiales en otras localizaciones	
Hemangiomas profundos en otras localizaciones	
Hemangiomas mixtos pequeños	

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

Las complicaciones a nivel local abarcan:

- *Ulceración:* es la más frecuente, hasta un 10% siendo sus factores predisponentes el tamaño del HI, la distribución segmentaria, la aparición de una zona grisácea superficial y la localización en regiones de fricción y humedad mantenida ^(18,34) (Anexo N° 04).
- *Infección*
- *Sangrado*
- *Dolor*

Los HI ubicados en la zona periocular pueden producir astigmatismo, estrabismo y obstrucción del eje visual, con presencia de ambliopía y riesgo de pérdida de visión permanente. Otros HI, especialmente los bilaterales y localizados en la barba, tienen un alto riesgo de afectación de la vía aérea que debe sospecharse en pacientes que desarrollan estridor o disfonía progresiva, tos o cianosis.

Los hemangiomas periorales o labiales pueden causar dificultades en la alimentación.

Los hemangiomas multifocales (mayores o iguales a 5 lesiones cutáneas) pueden asociarse con afectación hepática o gastrointestinal.

Merece una mención especial el impacto psicológico por el riesgo potencial de secuelas, especialmente en aquellos HI localizados en zonas visibles. Si bien el futuro estético de un hemangioma es difícil de predecir, los HI superficiales no suelen ocasionar secuelas, mientras los mixtos y voluminosos tienden a dejar un tejido fibroadiposo residual ⁽³⁵⁾.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

El pediatra de Atención Primaria es el profesional médico más cercano y accesible al niño y su familia. Su papel es fundamental en el diagnóstico y en la derivación precoz al dermatólogo de los HI susceptibles de tratamiento, el cual debe realizarse idealmente antes de los 3 meses de vida.

Los circuitos de derivación entre los 2 niveles asistenciales deben ser ágiles y los tiempos de espera cortos, de manera que no se demore más de 15-21 días. En este sentido, la utilización compartida de recursos virtuales (telemedicina con control evolutivo fotográfico) puede facilitar mucho la derivación de pacientes y el seguimiento del tratamiento.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles
Tabla N° 06: MOTIVOS DE DERIVACIÓN DEL PEDIATRA DE ATENCIÓN PRIMARIA

TIPO DE HI	MOTIVO DE DERIVACIÓN A DERMATOLOGÍA
Faciales segmentarios grandes	Riesgo de asociaciones
Con afectación de la punta de la nariz, pabellón auricular, glabella y zona central de la cara en general	Compromiso estético
Periorbitales y retrobulbares	Compromiso visual
Labiales y periorales	Dificultades en la alimentación y propensión a la ulceración y a producir deformidades permanentes
Zona lumbosacra	Riesgo de asociaciones
Perineo, axila, cuello	Riesgo de ulceración
Multifocales con 5 o más lesiones	Riesgo de afectación hepática o visceral
Hemangioma infantil ulcerado	Tratamiento de la ulceración y del dolor
Superficiales muy elevados con borde vertical abrupto y pedunculados	Riesgo de deformidad permanente

La formación de equipos multidisciplinarios hospitalarios para la atención de las anomalías vasculares es importante en el manejo de los pacientes con HI, en particular para el diagnóstico y el manejo de los hemangiomas complejos³⁶. El equipo multidisciplinar puede estar formado por diferentes especialistas: dermatólogos, pediatras, cardiólogos, anatomopatólogos, radiólogos, cirujanos, otorrinolaringólogos, oftalmólogos, neurólogos y neurocirujanos. Aunque no existe una guía universalmente aceptada del manejo intrahospitalario de los HI ^(33,37), se sugiere seguir los siguientes pasos:

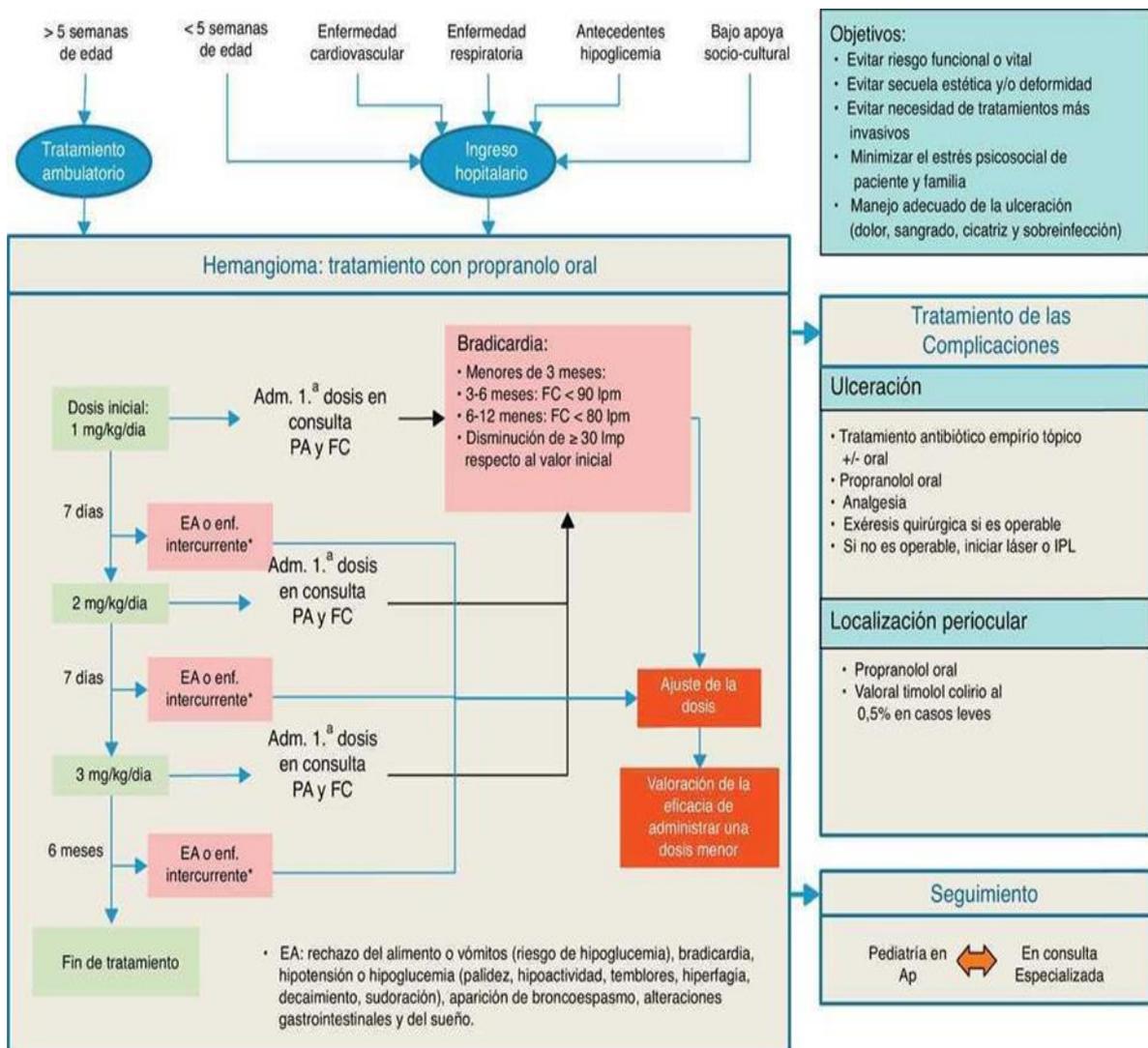
1. Confirmación del diagnóstico clínico, habitualmente en el servicio de dermatología.
2. Valoración del riesgo de compromiso funcional, compromiso estético, anomalías asociadas, complicaciones y secuelas.
3. Consultas a especialistas pediátricos: otorrinolaringólogo en los HI de la zona de la barba; cirujano en HI pediculados y para la valoración de secuelas estéticas; radiólogo, neurólogo y neurocirujano en sospechas de síndrome PHACES o LUMBAR; oftalmólogo en HI con riesgo de compromiso visual.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

4. Decisión terapéutica de acuerdo con los especialistas implicados. Inicio en hospital de día o ingreso hospitalario en los casos que proceda. Consulta con Pediatría o Cardiología si surgen efectos secundarios.
5. Programación de régimen de controles clínicos en consultas externas de dermatología y especialidades implicadas. Registro fotográfico para control de la evolución y respuesta terapéutica.
6. Reuniones periódicas del equipo multidisciplinario para la discusión de los casos complejos de HI.

6.7. FLUXOGRAMA

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DEL HEMANGIOMA INFANTIL



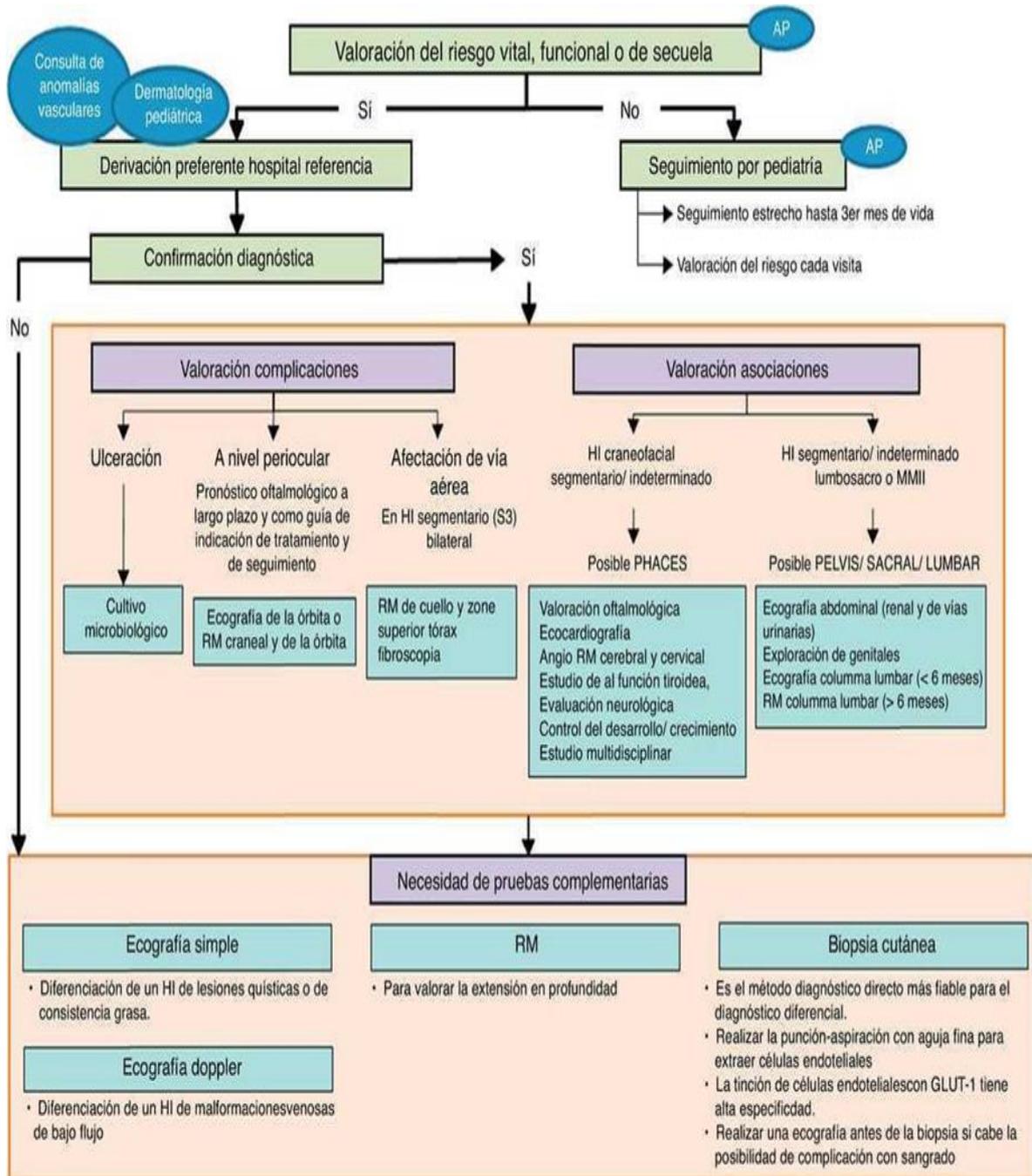
An Pediatr (Barc) 2016;85:256-65

AP: Atención Primaria; EA: efecto adverso; enf: enfermedad; FC: frecuencia cardíaca; IPL: intensed pulsed light; lpm: latidos por minuto; PA: presión arterial.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

VII. Anexos

ANEXO N° 01



An Pediatr (Barc) 2016;85:256-65

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles**ANEXO N° 02****Figura N° 04:** Paciente con Síndrome PHACES**ANEXO N° 03**

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

Figura N° 05: Síndrome Perineal hemangioma/External genitalia malformations/
Lipomyelomeningocele/ Vesicorenal abnormalities/Imperforate anus/Skin tag (PELVIS –
SACRL O LUMBAR)

ANEXO N° 04

Figura N° 06: Hemangioma infantil ulcerado

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles**VIII. Referencias Bibliográficas o Bibliografía**

- (1) F. Corella, X. Garcia-Navarro, A. Ribe, A. Alomar, E. Baselga. Abortive or minimal-growth hemangiomas: Immunohistochemical evidence that they represent true infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol.*, 58 (2008), pp. 685-690.
- (2) Dra. Yiliam de la Cruz Fornaguera. Infantile haemangioma. *Revista Cubana de Angiología Cirugía Vascul.* 2015; 16 (1):76-91.
- (3) Hemangioma. Chamli A1, Litaiem N2. 2019 Feb 16.
- (4) C. Kilcline, I.J. Frieden. Infantile hemangiomas: How common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatric Dermatol*, 25 (2008), pp. 168-173.
- (5) A.N. Haggstrom, B.A. Drolet, E. Baselga, S.L. Chamlin, M.C. Garzon, K.A. Horii, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: Clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 118 (2006), pp. 882-887.
- (6) K.G. Chiller, D. Passaro, I.J. Frieden. Hemangiomas of infancy: Clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol*, 138 (2002), pp. 1567-1576.
- (7) X.D. Chen, G. Ma, H. Chen, X.X. Ye, Y.B. Jin, X.X. Lin. Maternal and perinatal risk factors for infantile hemangioma: A case-control study. *Pediatric Dermatol*, 30 (2013), pp. 457-461.
- (8) B.A. Drolet, S.L. Chamlin, M.C. Garzon, D. Adams, E. Baselga, A.N. Haggstrom, et al. Prospective study of spinal anomalies in children with infantile hemangiomas of the lumbosacral skin. *J Pediatric*. 157 (2010), pp. 789-794.
- (9) Hemangiomas infantiles Hernández-Zepeda C1, García-Romero MT2 Criterio pediátrico *Acta Pediatr Mex*. 2017 may; 38(3):202-207.
- (10) L.C. Chang, A.N. Haggstrom, B.A. Drolet, E. Baselga, S.L. Chamlin, M.C. Garzon, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: Implications for management. *Pediatrics*, 122 (2008), pp. 360-367.
- (11) D. Metry, G. Heyer, C. Hess, M. Garzon, A. Haggstrom, P. Frommelt, et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics.*, 124 (2009), pp. 1447-1456.
- (12) D.W. Metry, A.N. Haggstrom, B.A. Drolet, E. Baselga, S. Chamlin, M. Garzon, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: Demographic features, clinical findings, and complications. *Am J Med Genet A.*, 140 (2006), pp. 975-986.
- (13) C. Girard, M. Bigorre, B. Guillot, D. Bessis. PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol*, 142 (2006), pp. 884-888.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

- (14) I. Iacobas, P.E. Burrows, I.J. Frieden, M.G. Liang, J.B. Mulliken, A.J. Mancini, et al. LUMBAR: Association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr.*, 157 (2010), pp. 795-801.
- (15) Eulalia Baselga Torres, José Bernabéu Wittel, Diego L. van Esso Arbolave. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2016; 85(5):256---265.
- (16) D.W. Metry, A. Hawrot, C. Altman, I.J. Frieden. Association of solitary, segmental hemangiomas of the skin with visceral hemangiomatosis. *Arch Dermatol*, 140 (2004), pp. 591-596.
- (17) K.A. Horii, B.A. Drolet, I.J. Frieden, E. Baselga, S.L. Chamlin, A.N. Haggstrom, et al. Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*, 28 (2011), pp. 245-253.
- (18) I.J. Frieden, M. Rogers, M.C. Garzon. Conditions masquerading as infantile hemangioma: Part 2. *Australas J Dermatol.*, 50 (2009), pp. 153-168.
- (19) I.J. Frieden, M. Rogers, M.C. Garzon. Conditions masquerading as infantile haemangioma: Part 1. *Australas J Dermatol.*, 50 (2009), pp. 77-97.
- (20) Z.R. Glick, I.J. Frieden, M.C. Garzon, T.W. Mully, B.A. Drolet. Diffuse neonatal hemangiomatosis: An evidence-based review of case reports in the literature. *J Am Acad Dermatol.*, 67 (2012), pp. 898-903.
- (21) C. Leaute-Labreze, P. Hoeger, J. Mazereeuw-Hautier, L. Guibaud, E. Baselga, G. Posiunas, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med.*, 372 (2015), pp. 735-746.
- (22) D.J. Hermans, J. Zweegers, A.W. Evers, C.J. van der Vleuten. Parental experiences with propranolol versus oral corticosteroids for complicated infantile hemangioma, a retrospective questionnaire study. *Eur J Dermatol.*, 23 (2013), pp. 857-863.
- (23) I. Ostman-Smith, G. Wettrell, T. Riesenfeld. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: Improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol.*, 34 (1999), pp. 1813-1822.
- (24) Benowitz NL. Beta-adrenergics and blockers. En: Olson kr, FACEP, FACMT, FAACT, editores. *Poisoning & drug overdose*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 131-133.
- (25) A. Abarzua-Araya, C.P. Navarrete-Dechent, F. Heusser, J. Retamal, M.S. Zegpi-Trueba. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: A randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol.*, 70 (2014), pp. 1045-1049.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hemangiomas Infantiles

- (26) C.F. Barlow, C.J. Priebe, J.B. Mulliken, P.D. Barnes, D. Mac Donald, J. Folkman, et al. Spastic diplegia as a complication of interferon alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. *J Pediatr.*, 132 (1998), pp. 527-530.
- (27) E. Pope, A. Chakkittakandiyil, I. Lara-Corrales, E. Maki, M. Weinstein. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: Cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *Br J Dermatol*, 168 (2013), pp. 222-224.
- (28) Atenolol as an alternative to propranolol for the management of sleep disturbances in the treatment of infantile hemangiomas Megan E. Gumina MS. Albert C. Yan MDPediatr Dermatol. 2019; 00:1-2.
- (29) M. Calvo, C. Garcia-Millan, C. Villegas, A. Fueyo-Casado, I. Buron. Topical timolol for infantile hemangioma of the eyelid. *Int J Dermatol.*, 52 (2013), pp. 603-604.
- (30) M. Moehrle, C. Leaute-Labreze, V. Schmidt, M. Rocken, C.F. Poets, R. Goelz. Topical timolol for small hemangiomas of infancy. *Pediatr Dermatol.*, 30 (2013), pp. 245-249 222-224.
- (31) K.E. Holland, I.J. Frieden, P.C. Frommelt, A.J. Mancini, D. Wyatt, B.A. Drolet. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. *Arch Dermatol*, 146 (2010), pp. 775-778.
- (32) A.L. Marqueling, V. Oza, I.J. Frieden, K.B. Puttgen. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: A systematic review. *Pediatr Dermatol.*, 30 (2013), pp. 182-191.
- (33) K.B. Puttgen. Diagnosis and management of infantile hemangiomas. *Pediatr Clin North Am.*, 61 (2014), pp. 383-402.
- (34) S.L. Chamlin, A.N. Haggstrom, B.A. Drolet, E. Baselga, I.J. Frieden, M.C. Garzon, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr.*, 151 (2007), pp. 684-689.
- (35) Baselga E, Roe E, Hernandez A, Fuentes P, Muñoz FZ, Gich I, et al. Predictors of residual lesions in infantile hemangiomas: A retrospective study, oral presentation. 20th Workshop in Vascular Anomalities. Melbourne, 2014.
- (36) E.F. Mathes, A.N. Haggstrom, C. Dowd, W.Y. Hoffman, I.J. Frieden. Clinical characteristics and management of vascular anomalies: Findings of a multidisciplinary vascular anomalies clinic. *Arch Dermatol*, 140 (2004), pp. 979-983.
- (37) M. Luu, I.J. Frieden. Haemangioma: Clinical course, complications and management. *Br J Dermatol.*, 169 (2013), pp. 20-30.