

Trabajo de Fin de Grado  
Grado en Medicina  
Universidad de La Laguna  
Curso 2018-2019

*“Eficacia y seguridad en el  
tratamiento con propranolol del  
hemangioma en la edad pediátrica.  
Nuestra experiencia”*

Tutores:

González Cruz, Macarena  
Ormazábal Ramos, José Carlos

Autores:

Cerrella Cano, Carolina  
Rodríguez Díaz, Ana Eva

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud Pública,  
Toxicología, Medicina Legal y Forense y Parasitología. Facultad de Ciencias de la Salud.  
Sección de Medicina.

Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias (HUC).

# Contenido

.....	0
Resumen .....	2
Abstract .....	3
Palabras clave .....	4
Introducción.....	4
Objetivos .....	14
Material y métodos .....	14
Resultados .....	15
Discusión de resultados.....	23
Bibliografía.....	29

## Resumen

**Introducción.** El hemangioma infantil (HI) es el tumor benigno más frecuente de la infancia, con una incidencia del 5-10% en menores de 1 año. Está producido por la proliferación anormal de las células endoteliales de los vasos sanguíneos presentando generalmente un curso clínico predecible hacia la involución total o parcial entre el segundo y sexto mes de vida. Sin embargo, alrededor del 12% requieren tratamiento por presentar complicaciones y/o limitación funcional.

**Material y Métodos.** Se realiza un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes en edad pediátrica, diagnosticados de HI en la consulta de Oncohematología del servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias (HUC), entre el 1 de enero de 2014 hasta el 31 de octubre de 2018, con el objetivo de revisar los criterios de indicación de tratamiento médico con propranolol, así como la evolución, eficacia y seguridad del mismo.

**Resultados.** Se describe la experiencia de este hospital en el diagnóstico y tratamiento del HI con propranolol mediante la utilización de pautas escalonadas hasta llegar a la dosis mínima eficaz, obteniendo un buen resultado clínico asociado a una baja tasa de efectos secundarios.

**Conclusiones.** El propranolol es un fármaco seguro, bien tolerado y eficaz en el tratamiento de los HI, sin embargo, es imprescindible el diagnóstico precoz y derivación temprana de los pacientes para la obtención de los mejores resultados clínicos, por lo que se recogen una serie de propuestas sobre el abordaje de estas lesiones enfocadas a Atención Primaria Pediátrica.

## Abstract

**Introduction.** Infantile hemangioma (IH) is the most common benign tumor of childhood, with an incidence of 5-10% in children under 1 year of age. It is produced by the abnormal proliferation of the endothelial cells of the blood vessels, generally presenting a predictable clinical course towards total or partial involution between the second and sixth month of life. However, about 12% of them require treatment for complications and / or functional limitations.

**Material and methods.** A retrospective, descriptive, observational study of pediatric patients diagnosed with IH was carried out in the Oncohematology office of the Pediatric Service of the Hospital Universitario de Canarias (HUC), from January 1, 2014 to October 31, 2018, with the objective of checking the criteria for the indication of medical treatment with propranolol, as well as its evolution, efficacy and safety.

**Results.** We described the experience of this hospital in diagnosis and treatment with propranolol of the IH by means of the use of stepped dose until reaching the minimum effective dose, obtaining a good clinical result with a low rate of side effects.

**Conclusions.** Propranolol is a safe drug, well tolerated and effective in the treatment of IH, however it is essential an early diagnosis and referral of patients to obtain the best clinical results, so we collect proposals to the approach of these lesions focused on Pediatric Primary Care.

## Palabras clave

1. Hemangioma infantil
2. Propranolol
3. Betabloqueantes

## Introducción

### 1.- Definición:

El hemangioma infantil (HI) es el tumor benigno más frecuente de la infancia, producido por la proliferación anormal de células endoteliales de los vasos sanguíneos. Diferenciándose así de las malformaciones vasculares, que son lesiones caracterizadas por anomalías estructurales causadas por error en la morfogénesis vascular. Existen otro tipo de lesiones, como el granuloma piógeno, que son fácilmente confundibles con los HIs, siendo así ocasionalmente mal diagnosticados. Éstos últimos tienen una clínica e histología parecida a los HI, pero generalmente son más pequeños y pedunculados.(1)

Aunque pueden aparecer en cualquier zona cutánea del cuerpo, el 60% de los hemangiomas infantiles se localizan en la región de la cabeza y en el cuello (2), incluso pueden tener afectación visceral, frecuentemente hepática, con mayor incidencia en los pacientes con hemangiomas infantiles múltiples (cinco o más HI).



*Imagen 1. Hemangioma infantil superficial en región frontal.*

## **2.- Epidemiología:**

Su incidencia es del 5-10% en niños menores de un año, siendo además más frecuente en el sexo femenino y en la raza caucásica. Esta mayor incidencia en la raza caucásica respecto a la raza negra puede deberse a que los niños de raza negra presentan de algún modo un “bloqueo beta-adrenérgico endógeno”, eje del tratamiento actual de los HI, habiendo datos moleculares que apoyan esta teoría. (3)

Del mismo modo, existe una mayor incidencia en los niños prematuros y en los recién nacidos de bajo peso; afectando al 20-30% de los recién nacidos con peso menor a 1Kg. (4)

Se han asociado también a otros factores prenatales, como la edad materna, la gestación múltiple, la placenta previa, la preeclampsia, el uso de eritropoyetina en el embarazo o las anomalías placentarias, si bien, muchos de estos factores están relacionados con la prematuridad, por lo que no pueden ser considerados como factores independientes. De esta manera, podemos observar que en los factores en los que existe hipoxia placentaria, apoyan la teoría (5) que relaciona la hipoxia como un elemento fundamental en la patogénesis de los hemangiomas infantiles.

## **3.- Patogénesis e histología:**

La patogénesis de los hemangiomas no está bien definida, aunque existen diferentes hipótesis entre las que se encuentra la teoría de que células progenitoras endoteliales circulantes migran a lugares donde las condiciones son favorables para su crecimiento, como la hipoxia. (1)

El hemangioma presenta en su crecimiento diferentes fases evolutiva y la histología es distinta según la etapa en la que se encuentre:

- Fase proliferativa: Masas no encapsuladas de capilares formados por gruesas células endoteliales rodeadas por pericitos gruesos incrustados dentro de una membrana basal multilaminada sin células musculares lisas asociadas.

- Fase involutiva: Las figuras mitóticas menguan y los cuerpos apoptóticos aumentan de número durante la involución temprana. Los capilares lesionados empiezan a desaparecer, no hay evidencia de trombosis y no existe inflamación evidente.

A medida de progresa la fase involutiva, las membranas basales de los capilares lesionados se vuelven gruesas e hialinizadas. Finalmente, la lesión resultante está compuesta por estroma fibroso que contiene restos celulares apoptóticos, observándose atrofia epidérmica y tejido cicatricial fibroso subyacente. (6)

#### **4.- Presentación clínica:**

Según la historia natural del hemangioma, presenta tres fases evolutivas hasta su regresión espontánea:

Se inicia con la fase proliferativa, en la que la lesión crece aceleradamente manifestándose mediante una mácula eritematosa telangiectásica, que se ensancha y tiende a sobre elevarse, adquiriendo una consistencia gomosa. En esta fase puede producirse la ulceración de la lesión, una complicación frecuente. Un estudio prospectivo (7) determinó que el 80 % de los hemangiomas infantiles inician esta fase a los 3 meses de edad, completando su crecimiento total alrededor de los 5 meses de edad.

A continuación, se establece un periodo de estabilidad, también denominada “fase de meseta”, en la que existe un equilibrio entre las células proliferativas y las células apoptóticas.

Finalmente, se inicia la fase involutiva en la que, independientemente del tratamiento, la lesión se atenúa de color y disminuye de tamaño, al contrario que las malformaciones vasculares que no presentan involución. Aquellos hemangiomas que tienen un componente superficial, además de disminuir de tamaño pueden acompañarse de un aclaramiento o blanqueamiento central de la superficie de la lesión. Normalmente la involución comienza entre los 6 y 12 meses de edad, finalizando este proceso normalmente antes de los 4 años de edad, con la resolución total o parcial de la lesión. (6)

Sin embargo, se estima que aproximadamente un 12% (8) de los hemangiomas infantiles requieren tratamiento en el momento del diagnóstico para evitar la aparición o tratar complicaciones tales como dolor, ulceración, sangrado, limitación funcional, compromiso de la vía aérea, o secuelas permanentes con posibles implicaciones psicológicas futuras, entre otras.

Los hemangiomas congénitos, presentan un comportamiento algo distinto pues su fase proliferativa se produce de manera íntegra intraútero, estando ya completamente desarrollados al nacer.

### **5.- Clasificación:**

Los hemangiomas infantiles pueden agruparse según la extensión superficial en:

- Focales: son la variante más común, apareciendo como una lesión central bien definida de tipo tumoral elevada, que tiende a ocurrir en el área de la fusión embriológica.
- Segmentarios: son lesiones más grandes, a menudo más de 5 cm de diámetro, en forma de placa plana que muestran una distribución segmentaria geográfica.
- Indeterminados: muestran características combinadas de hemangiomas focales y segmentarios. A menudo llamados segmentarios parciales.

En función de la profundidad, se distingue entre:

- Superficiales: lesiones rojizas, con ausencia o escaso componente subcutáneo, también conocidos como hemangiomas en frambuesa (Strawberry hemangiomas). Tienden a aparecer y desaparecer más temprano que los hemangiomas profundos.
- Profundos: lesiones violáceo-azuladas ubicadas debajo de la superficie de la piel.
- Mixtos: hemangiomas con componente superficial y profundo a la vez.





*Imagen 2. Hemangiomas infantiles superficiales excrecentes en cuero cabelludo.*

## **6.- Complicaciones y asociaciones:**

Entre el 85 y 90% de los hemangiomas infantiles tienen un curso clínico predecible e involucionan total o parcialmente entre el segundo y sexto mes de vida. Sin embargo, el 5-10% restante, desarrollan complicaciones a nivel local produciendo secuelas estéticas o comprometiendo órganos adyacentes, en ocasiones vitales, requiriendo tratamiento. (9)

La aparición de complicaciones varía según el tipo, la localización y el tamaño del HI. Las más frecuentemente asociadas a nivel local son la ulceración, sangrado, dolor e infección de la lesión. La ulceración es la complicación más frecuente (10%)(10) y se encuentra relacionada con los HI segmentarios y superficiales, localizados en zonas húmedas y de fricción como la zona anogenital, labial, axilar, inguinal y posterior del cuello. Otras complicaciones se relacionan con el compromiso del órgano adyacente, como los hemangiomas perioculares, que pueden producir estrabismo, astigmatismo y obstrucción del eje visual, y con ello, ambliopía y pérdida de la agudeza visual permanente. Los localizados en la zona nasal, “barba” y anterior del cuello pueden comprometer la vía aérea en su componente profundo. Los que se desarrollan en el cuero cabelludo pueden producir alopecia cicatricial. Los hemangiomas multifocales (presencia

de  $\geq 5$  HI cutáneos) tienen mayor riesgo de asociación con hemangiomas visceral, principalmente hepáticos. (11)

Asimismo, cabe destacar los defectos estéticos de los mismos, especialmente en los localizados en zonas muy visibles como la región facial o áreas íntimas como la anogenital, con un potencial impacto psicológico que repercute en el estado emocional y psicosocial del paciente y de los padres, ya sea por regresión incompleta de la lesión (área nasal y labial principalmente) o por aparición de cicatrices, telangiectasias o tejido fibroadiposo residual.

Los hemangiomas mayores de 5cm de diámetro de tamaño localizados en región cabeza-cuello y en región lumbosacra tienen alto riesgo (20-30%) de asociación con el síndrome PHACES (Posterior fossa malformations, Hemangiomas, Arterial anomalies, Cardiac defects, Eye abnormalities, Sternal cleft and Supraumbilical raphe syndrome) (12) y al síndrome PELVIS (Perineal hemangioma, External genitalia malformations, Lipomyelomeningocele, Vesicorenal abnormalities, Imperforate anus and Skin tag syndrome)(13) respectivamente.

## **7.- Diagnóstico:**

Habitualmente los hemangiomas infantiles son diagnosticados clínicamente mediante la historia evolutiva, exploración física y respuesta al tratamiento de la lesión. Se estima que el 30-50% de los pacientes presentan una lesión precursora macular hipocrómica o rosada, o bien una telangiectasia, que suele pasar desapercibida o confundida con malformaciones capilares o nevus acrómicos.(14)

### **7.1.- Diagnóstico diferencial**

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con las malformaciones vasculares capilares (nevus flammeus o “mancha en vino de oporto”), arteriales, venosas y arteriovenosas; tumores vasculares benignos como granulomas piógenos y angioma en penacho; tumores vasculares localmente agresivos como hemangioendotelomas kaposiformes y sarcoma de kaposi y con tumores vasculares malignos como el angiosarcoma.(1) Los HI profundos pueden confundirse con gliomas nasales, quistes

dermoides, neuroblastomas y neurofibromas y los HI multifocales con histiocitosis de células de Langerhans.

## **7.2.- Diagnóstico de extensión**

Es determinante la identificación de hemangiomas infantiles de alto riesgo y la derivación a especialista en la mayor brevedad posible ya que estas lesiones presentan un periodo ventana de oportunidades, en el que el HI se encuentra en la fase idónea para su tratamiento y la prevención de aparición de complicaciones, por lo que es imprescindible evitar retrasos en la remisión del paciente y el inicio del tratamiento. La fase ideal para la derivación al especialista es la presencia de la lesión precursora anteriormente descrita, que suele aparecer antes de las 4 semanas de edad. La fase proliferativa es muy variable pero habitualmente ocurre un rápido desarrollo del componente superficial durante el 1-3 mes de vida, alcanzando el tamaño máximo en torno al 3-5 mes de vida.

Las pruebas de imagen para el diagnóstico no suelen ser necesarias a menos que el HI tenga una apariencia o comportamiento atípico (diagnóstico incierto) o en caso de que se sospeche la asociación con anomalías anatómicas o síndromes malformativos. En el caso de diagnóstico incierto, la prueba de imagen de referencia es la Ecografía Doppler, en la que se definen como una masa bien delimitada con características de alto flujo sin shunt arteriovenoso en el Doppler. Por el contrario, si se sospecha asociación con síndromes PHACES o PELVIS, la técnica de imagen de elección es la RMN para la detección de anomalías estructurales asociadas. (1)

Ante los HI multifocales (presencia de  $\geq 5$  hemangiomas cutáneos) está indicada la realización de ecografía abdominal, puesto que tienen alto riesgo de asociación con hemangiomas viscerales, especialmente los hepáticos. La Ecografía Doppler es la técnica de elección en el seguimiento de los hemangiomas hepáticos.

En casos excepcionales se realiza biopsia y estudio anatomopatológico de la lesión, con determinación del marcador inmunohistoquímico GLUT-1 característico y que lo diferencia de las malformaciones vasculares y de otros tumores vasculares.

## **8.- Tratamiento:**

### **8.1.-Indicaciones tratamiento.**

Teniendo en cuenta la alta tasa de resolución espontánea total y parcial de los hemangiomas infantiles, así como la gran variabilidad en las características que presentan las lesiones en los diferentes individuos, dificulta la protocolización de las indicaciones de tratamiento. Las indicaciones absolutas ampliamente reconocidas tanto en guías europeas (11)(15) y americanas(14) son:

- 1) HI con alteración estructural y/o funcional o alto riesgo de aparición.
- 2) HI complicados o alto riesgo de complicación por ulceración, sangrado, dolor o infección.
- 3) HI con alto riesgo de cicatriz o desfiguración permanente.

### **8.2.- Antecedentes del tratamiento**

Desde los años 60 la corticoterapia oral ha sido el tratamiento de elección para los hemangiomas infantiles, sin embargo, es en 2008 cuando un grupo de investigación francés (16) descubre por serendipia la eficacia del propranolol en el tratamiento de los HI desplazando al resto de alternativas hasta ahora conocidas (corticoides, interferón, Vincristina, Imiquimod, cirugía, radioterapia, etc.). Desde entonces, múltiples publicaciones y ensayos clínicos reafirman la eficacia, seguridad y escasos efectos adversos del propranolol con respecto a otras alternativas, estableciéndose como la primera línea de tratamiento en los hemangiomas infantiles.

### **8.3.-Propranolol**

El propranolol es un bloqueante no selectivo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos ( $\beta_1$  y  $\beta_2$ ). Dichos receptores están formados por canales asociados a proteínas G en las células endoteliales regulando la vasodilatación y la sobreexpresión de los factores de crecimiento angiogénico VEGF (vascular endothelial growth factor) y fibroblástico bFGF (basic fibroblast growth factor, también conocido como FGF2).(17)

Se desconoce el mecanismo exacto de acción de este betabloqueante en los hemangiomas, pero se cree que interviene en el control de la hipoxia celular, inducción de la apoptosis de las células endoteliales e inhibe los factores de crecimiento endotelial

y fibroblástico. La rápida reducción de tamaño y los cambios de coloración de la lesión en los primeros días de tratamiento con propranolol están aparentemente asociados con la vasoconstricción vía receptores  $\beta_2$ . Los efectos a medio plazo del tratamiento estarían asociados con la inhibición de la angiogénesis mediante regulación de los factores de crecimiento y los efectos a largo plazo con la apoptosis de las células endoteliales de la lesión. (17)

Otros fármacos  $\beta$ bloqueantes como el atenolol y nadolol también han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los HI pero sin ventajas significativas sobre el propranolol (1). El maleato de timolol vía tópica en colirio o gel, puede ser una alternativa en hemangiomas superficiales faciales de pequeño tamaño sin riesgo de deterioro funcional en los que no esté justificado un tratamiento sistémico. Con respecto a las intervenciones quirúrgicas, el tratamiento láser LCP o YAG se puede emplear en hemangiomas en fase proliferativa como segunda línea de tratamiento, en hemangiomas ulcerados y en el tratamiento de las lesiones residuales cutáneas tras el uso de propranolol (telangiectasias, trastornos de la pigmentación, atrofia, etc.) (18). La exéresis quirúrgica puede emplearse para el tratamiento de los hemangiomas pedunculados, hemangiomas con ulceración dolorosa y persistente o deformidad facial preferiblemente antes de los 4 años de edad.

#### **8.4.-Perfil de seguridad del propranolol**

Los efectos adversos del uso del propranolol son poco habituales (15,3%) (19), las más habitualmente presentadas son las siguientes:

- Cardiovasculares: hipotensión arterial y bradicardia.
- Bronquiales: disminución del tono broncodilatador e incremento de las resistencias de las vías aéreas de mediano tamaño.
- Metabólicos: hipoglucemia.
- Renales: reducción del filtrado glomerular.
- Sistema nervioso central: afectación de la memoria, calidad del sueño, estado del ánimo, función psicomotora.
- Predisposición a infecciones respiratorias (bronquitis o bronquiolitis).
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, disminución del apetito.

El uso de propranolol vía oral queda contraindicado en lactantes prematuros con edad corregida menor de 5 semanas, presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, bloqueo sinoauricular, asma o antecedentes de broncoespasmo, bradicardia, hipotensión arterial y trastornos circulatorios periféricos graves (fenómeno de Raynaud). Teniendo en cuenta los efectos secundarios y contraindicaciones, se recomienda la realización de una analítica que incluya hemograma y perfil tiroideo a todos los pacientes previo al tratamiento, así como la realización de un electrocardiograma y/o ecocardiograma en caso de pacientes que presenten bradicardia, sospecha de patología cardiovascular o antecedentes familiares de cardiopatía o arritmias.

#### **8.4.-Dosis y duración del tratamiento.**

La mayor parte de las guías de práctica clínica (15) (11) correspondientes al tratamiento de los hemangiomas infantiles proponen iniciar el tratamiento con propranolol vía oral con dosis de 1mg/kg/día administrado en dos dosis, incrementado consecutivamente la dosis por semana a razón de 1mg/kg/día hasta alcanzar 3mg/kg/día. La dosis terapéutica recomendada es 3mg/kg/día en dos dosis de 1,5mg/kg/día con un intervalo mínimo de separación entre ambas de 9 horas. Se recomienda la observación ambulatoria mediante monitorización de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, tanto en la primera dosis como en cada inicio de incremento de dosis, con el fin de descartar efectos adversos cardiovasculares como bradicardia e hipotensión.

La administración del fármaco es vía oral durante las comidas o inmediatamente después de éstas para evitar el riesgo de hipoglucemias, sin embargo, no es necesario realizar control de glucemias capilares salvo en los pacientes con diabetes insulino dependiente. La duración total recomendada del tratamiento es de 6 meses, realizando un seguimiento clínico y reajuste de dosis por peso al menos cada mes. En ocasiones, podrá alargarse el tratamiento hasta 12 meses.

La suspensión del fármaco no necesita disminución de dosis progresiva y en caso de recaída de los síntomas podrá reiniciarse el tratamiento en las mismas condiciones.

## Objetivos

### **Objetivos académicos:**

1. Inicio en la actividad investigadora básica.
2. Revisión bibliográfica del tema de estudio e interpretación crítica de los mismos.
3. Realización de una base de datos, análisis de las variables e interpretación de los resultados.
4. Exposición oral y escrita del trabajo científico tutelado llevado a cabo.

### **Objetivos del estudio:**

Revisión de los criterios de indicación de tratamiento médico con propranolol en pacientes con hemangiomas infantiles, así como los resultados del tratamiento en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias. De esta manera, esperamos encontrar la correcta indicación del tratamiento y una similar evolución y resultado clínico de las lesiones de los pacientes con respecto a la bibliografía actual.

## Material y métodos

Se realiza un estudio observacional descriptivo retrospectivo de los pacientes en edad pediátrica diagnosticados de hemangioma infantil en el Hospital Universitario de Canarias (HUC) en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2014 hasta el 31 de octubre de 2018.

Para ello, se realizó una búsqueda de pacientes en edad pediátrica, con diagnóstico de hemangioma infantil en el registro informático de pacientes del hospital. Se incluyeron en el estudio los pacientes según los criterios de selección descritos a continuación:

1. Edad menor a 18 meses.
2. Diagnóstico confirmado de hemangioma infantil.
3. Fecha de diagnóstico comprendida entre 01/01/2014 y el 31/10/2018.
4. Valoración del paciente en consultas de Oncohematología pediátrica del servicio de Pediatría del HUC.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pérdida del seguimiento del paciente.
2. Falta de datos en la historia clínica.

Resultando en la inclusión al estudio de 55 pacientes con sospecha de hemangioma infantil que son remitidos a la consulta de Oncohematología pediátrica del Servicio de Pediatría del HUC, derivados desde otros servicios o consultas, para la confirmación diagnóstica y valoración de tratamiento médico. Se recogen las variables a estudio de la historia clínica electrónica que se expone a continuación: sexo, edad, servicio de procedencia, fechas de primera consulta, descripción y características de las lesiones. Asimismo, en los pacientes con indicación terapéutica se recogieron las siguientes variables: fechas de inicio y fin del tratamiento, dosis de inicio y máximas, pruebas complementarias previas al tratamiento tales como parámetros analíticos de interés e informes de pruebas de imagen, seguimiento evolutivo del paciente y resultado del tratamiento con valoración final de las lesiones. Además, se obtuvieron las imágenes de las lesiones añadidas a la historia clínica electrónica obtenidas en consulta previo consentimiento informado firmado por sus padres o tutores legales.

Las limitaciones de estudio comprenden la imposibilidad de inclusión en el estudio de los pacientes con hemangiomas infantiles en los que no venga reflejado el diagnóstico en la historia clínica electrónica de dicho hospital.

## Resultados

Se seleccionaron a los pacientes en edad pediátrica de ambos sexos derivados a la consulta de Oncohematología pediátrica del HUC con diagnóstico clínico de hemangioma infantil, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de octubre de 2018; obteniendo así, una muestra final de 55 pacientes.

La edad media de estos pacientes (n=55), era de 4,12 meses, y el sexo predominante fue el femenino en un 67% (n=37). Estos pacientes, fueron derivados a la consulta de Oncohematología pediátrica del HUC con diagnóstico clínico de hemangioma infantil desde diferentes servicios, obteniendo los siguientes servicios de procedencia: neonatología (29%, n=16), dermatología (22%, n=12), atención primaria (20%, n=11), urgencias (7%, n=4), oftalmología (4%, n=2), cirugía maxilofacial (4%, n=2), pediatría (2%, n=1), cirugía pediátrica (2%, n=1), radiología (2%, n=1) y neurología infantil (2%, n= 1). En alrededor de un 7 % de los pacientes, no se pudo determinar el servicio de procedencia.



El 54,55% (n=30) de los pacientes presentaba un solo hemangioma, el 36,36% (n=20) presentaban más de 1 pero menos de 5 hemangiomas y el 9,09% (n=5) presentaban hemangiomas múltiples, es decir, un número igual o mayor a 5 HI. Además, el 29,1% los presentaban de forma congénita. Dentro de los hemangiomas múltiples, hay que destacar que un 60% (n=3) de ellos presentaban afectación hepática. Los hemangiomas de estos 55 pacientes, fueron clasificados según su localización, profundidad de la lesión y complicación (ya sea por ulceración o limitación funcional). Al clasificarlos según la localización, se obtuvieron las siguientes de mayor a menor orden de frecuencia: tronco (36%, n=40), cuero cabelludo (13%, n=15), facial (13%, n=15), extremidades (12%, n=13), párpado (10%, n=11), anogenital (7%, n=8), oral (4%, n=5), hepático (3%, n=3) y cervical anterior (2%, n= 2).

La mayor parte de los hemangiomas eran superficiales representando un 83% (n=46), respecto a los hemangiomas mixtos y profundos que representan un 13% y un 4% respectivamente. Los hemangiomas complicados, que se presentaron en un 27,3% de los pacientes, se clasificaban a su vez en hemangiomas ulcerados (18,18% respecto al total, con una n=10) y en hemangiomas que producían limitación funcional (9,1% respecto al total con una n=5).

De los 55 pacientes diagnosticados de hemangioma infantil durante el periodo de tiempo estudiado, 29 pacientes (53%) no eran candidatos a tratamiento médico ya que no cumplían las indicaciones de tratamiento anteriormente expuestas, siendo únicamente tratados los 26 pacientes (47%) restantes.

La edad media de los pacientes con HI tratados con propranolol era de 3,02 meses, de los cuales el 42% (n=11) eran prematuros. Los pacientes prematuros se clasificaron por rangos de edad según la clasificación de la OMS en: prematuros tardíos (34-36 semanas de gestación) (45%, n=5), prematuros moderados (32-33 semanas de gestación) (36%, n=4) y muy pretérminos (28-31 semanas de gestación) (18%, n=2). El sexo predominante era el femenino con un 77% (n=20) en comparación con el masculino con un 23% (n=6).

Los 26 pacientes fueron derivados desde otros servicios o consultas del mismo hospital, las cuales fueron por orden descendente: dermatología (35%, n=9), neonatología (27%, n=7), atención primaria (8%, n=2), oftalmología (8%, n=2), cirugía maxilofacial(8%, n=2), urgencias (8%, n=2), pediatría (4%, n=1) y radiología (4%, n=1).

El 50% (n=13) de los pacientes presentaba un solo hemangioma, el 35% (n=9) presentaban más de 1 pero menos de 5 hemangiomas y el 15% (n=4) presentaban hemangiomas múltiples, es decir, 5 o más de 5 HI. De estos últimos, sólo 2 (50%) presentaban hemangiomas hepáticos. El 23% (n=6) presentaba el hemangioma desde el nacimiento, es decir, eran congénitos. Según la clasificación en base a la fase evolutiva de la lesión, el 85% (n=22) eran de tipo superficial y el 15% (n=4) eran mixtos, no habiendo ningún paciente con hemangiomas profundos con indicación terapéutica en este periodo de tiempo.

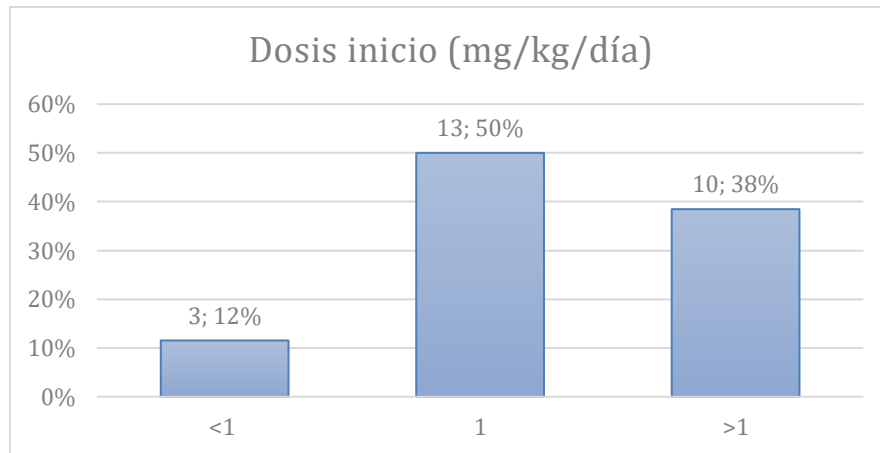
Los hemangiomas tratados, teniendo en cuenta que el 50% de los pacientes presentaba más de una lesión, fueron 62 hemangiomas en total. Con respecto a la localización de estas 62 lesiones, las halladas fueron las siguientes por orden descendente: tronco (27%, n=17), extremidades (16%, n=10), cuero cabelludo (15%, n=9), facial (13%, n=8), párpados (10%, n=6), oral (6%, n=4), anogenital (6%, n=4), cervicales anteriores (3%, n=2) y hepáticos (3%, n=2).

El 50% (n=13) de los pacientes presentaba al menos un hemangioma complicado, siendo las complicaciones encontradas la ulceración y sangrado de la lesión en 8 pacientes (31%) y la limitación funcional en 5 pacientes (29%), de los cuales 4 presentaban limitación de la apertura ocular ocasionada por hemangiomas localizados en párpado superior y 1 limitación para la alimentación por presentar un hemangioma en región oral de gran tamaño. El tiempo medio transcurrido desde la primera consulta en Oncohematología hasta el inicio del tratamiento médico fue de 11,19 días, con una mediana de 7 días.

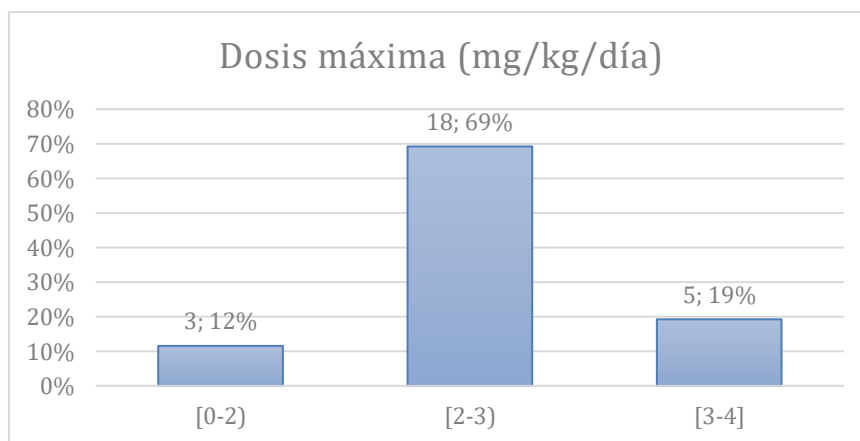
Se revisaron los valores del hemograma realizado en días previos al inicio del tratamiento de los pacientes, estando dentro de los límites normales por edad en la mayoría de ellos, salvo un paciente que presentaba una cifra de neutrófilos de 0,93/mm<sup>3</sup> en relación con una neutropenia autoinmune que se confirma posteriormente y dos pacientes que presentaban cifras ligeramente aumentadas de linfocitos/mm<sup>3</sup> en relación con cuadros infecciosos en el momento de la analítica.

Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con el propranolol vía oral en el Hospital de Día del servicio de Pediatría del HUC. Con respecto a las dosis de inicio de tratamiento con propranolol vía oral, se evidencian dos tendencias, la subida escalonada desde 0,5-1 mg/kg/día hasta la dosis máxima y el inicio con dosis más altas entre 1,5-2,5 mg/kg/día. De modo que, dividiendo a los pacientes en rangos de dosis de inicio vemos

que en 3 pacientes (12%) se inicia el tratamiento con dosis menores a 1 mg/kg/día, en 13 pacientes (50%) a dosis iguales a 1 mg/kg/día y en 10 pacientes (38%) a dosis mayores a 1 mg/kg/día. El rango de dosis máxima observada oscila entre 1,5 y 3 mg/kg/día.

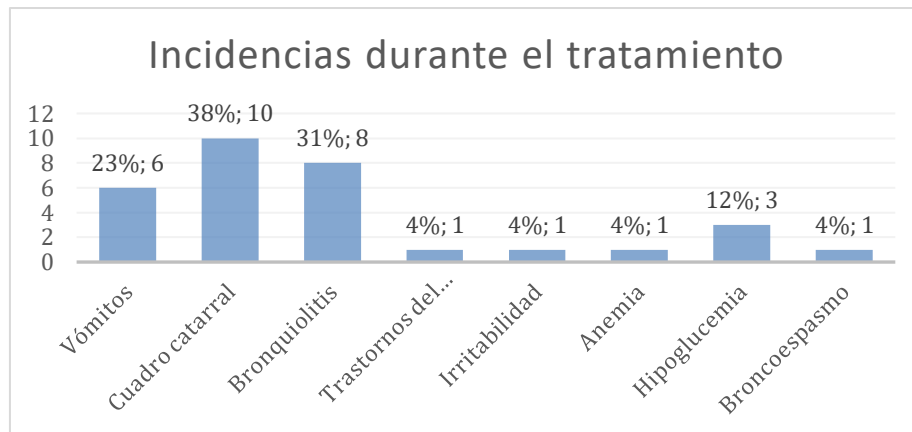


**Gráfica 1.** Rangos de dosis de inicio de propranolol en mg/kg/día.



**Gráfica 2.** Rangos de dosis máxima de propranolol en mg/kg/día.

Durante el tratamiento, el 77% (n=20) de los pacientes presentaron una o más incidencias o enfermedades intercurrentes no relacionadas directamente con el uso del propranolol, las cuales se describen a continuación: cuadro catarral (38%, n=10), bronquiolitis (31%, n=8), vómitos (23%, n=6), broncoespasmo (4%, n=1), anemia (4%, n=1), trastornos del sueño-somnolencia (4%, n=1) e irritabilidad (4%, n=1). Sin embargo, sólo en el 35% (n=9) de los pacientes hubo que realizar una interrupción temporal del tratamiento hasta la resolución del cuadro intercurrente, siendo las causas de interrupción más frecuentes la bronquiolitis (56%, n=5), cuadro catarral (22%, n=2), somnolencia (11%, n=1) y vómitos (11%, n=1).



**Gráfica 3.** Enfermedades intercurrentes o incidencias durante el tratamiento con propranolol.

Sólo dos pacientes (8%) presentaron efectos secundarios relacionados con el uso del propranolol, los cuales presentaron un episodio de frialdad cutánea, sudoración e hipoglucemia, por lo que en ambos se disminuyó la dosis. Como resultado, uno de ellos pudo seguir con el tratamiento a una dosis menor, pero el otro paciente hubo que suspender de manera definitiva el tratamiento.

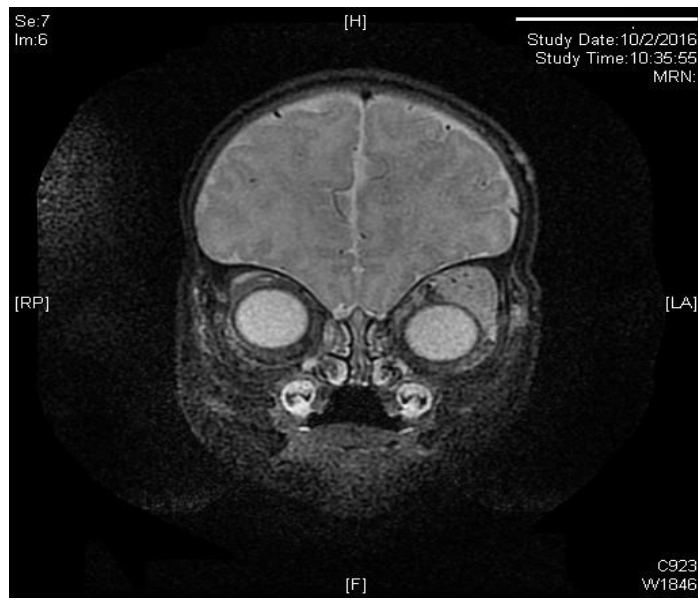
La duración media del tratamiento fue de 8 meses, habiendo recibido un tratamiento menor a 6 meses el 28% (n=7), entre 6 y 12 meses el 52% (n=13) y mayor a 12 meses el 20% (n=5), siendo en uno de los pacientes esta variable desconocida ya que sigue actualmente en tratamiento. El un 19% de los pacientes (n=5) se produjo la suspensión del tratamiento antes de lo indicado por: enfermedad intercurrente (n=2), efecto adverso al propranolol (n=1) y otras circunstancias no médicas (n=2).

En 4 de los pacientes, suspender el tratamiento de manera definitiva después de los 6 meses, los padres apreciaron un leve enrojecimiento de la lesión residual en las semanas siguientes, fenómeno habitual objetivado en la práctica clínica que no indica una recidiva de la lesión. Sin embargo, en dos de estos pacientes se decidió continuar 2-3 meses más con el tratamiento.

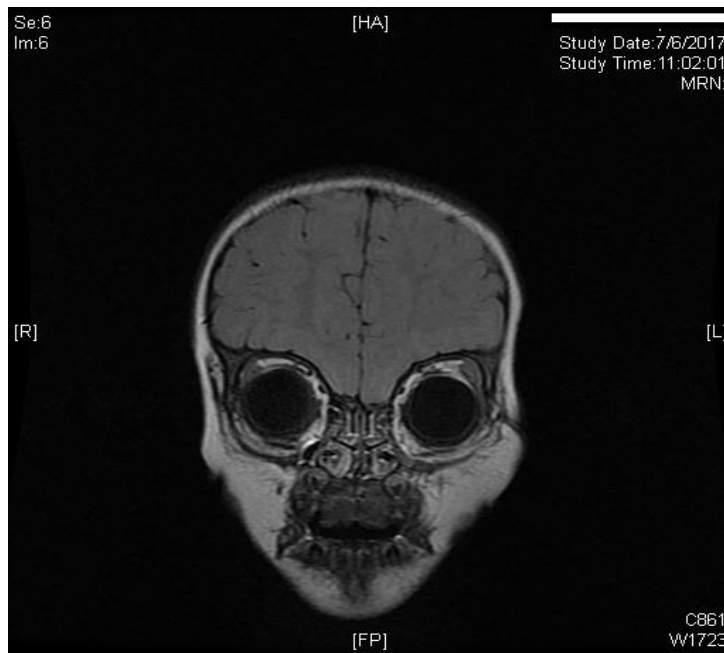
La mejoría clínica caracterizada por desaparición de la ulceración, el sangrado y la limitación funcional, así como la disminución del tamaño y profundidad, aclaramiento de la coloración y blanqueamiento central de la lesión fue objetivable en el 88% (n=22) de los pacientes. El 12% (n=3) restante en el que no se observó mejoría clínica de la lesión, fue a consecuencia de la interrupción temprana (<1 mes de tratamiento) en dos de los casos, y a la interrupción continuada hasta en 4 ocasiones por múltiples enfermedades

intercurrentes (duración total de 7 meses) en el tercero. En el 100% (n=5) de los pacientes que presentaban limitación funcional, hubo resolución total de la misma.

A continuación, se presentan imágenes de la mejoría clínica de algunos de los pacientes valorados en este estudio:



**Imagen 3.** Imagen de Resonancia magnética nuclear de paciente mujer prematura de 1 mes de edad con HI mixto ocular con componente intraorbitario y limitación funcional. Antes del inicio del tratamiento.



**Imagen 4.** Imagen de Resonancia magnética nuclear del mismo paciente que imagen 3, tras recibir tratamiento con propranolol a 1,5mg/kg/día durante 8 meses, donde se aprecia la desaparición de componente profundo del hemangioma ocular.



**Imagen 5.** Fotografía de hemangioma infantil superficial en extremidad superior en paciente varón de 2 meses de edad. Antes del inicio del tratamiento.



**Imagen 6.** Fotografía del mismo paciente que imagen 5, tras recibir tratamiento con propranolol a 2,5mg/kg/día durante 3 meses. Se aprecia regresión parcial de la lesión con disminución del tamaño, disminución de la intensidad de la coloración, así como múltiples áreas blanquecinas en su interior.





**Imagen 7.** Fotografía de paciente mujer de 3 meses de edad con HI superficial en región frontal Antes del inicio del tratamiento.



**Imagen 8.** Fotografía de mismo paciente que imagen 7 tras recibir tratamiento con propranolol a 2,5mg/kg/día tras 5 meses de tratamiento. Se aprecia disminución del área total de la lesión así como áreas de regresión en su interior manifestadas como áreas de blanqueamiento central.

## Discusión de resultados

Tal y como se refleja en la literatura actual (15), el sexo predominante fue el femenino tanto en el grupo general (67%, n=37) como en el grupo de los pacientes con indicación de tratamiento (77%, n=20) ( Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas). Además, existe una alta incidencia de HI en pacientes prematuros, reflejando el factor de riesgo que supone ésta para la aparición de hemangiomas infantiles. Esto queda manifiesto también en la alta frecuencia de procedencia de los pacientes del servicio de Neonatología, siendo éste el servicio del que derivan la mayoría.

Como se describe en la literatura (14), el tipo más frecuente de hemangioma encontrado es el superficial tanto en el grupo general (83%, n=46) como en el grupo de los pacientes con indicación de tratamiento (85%, n=22); y si agrupamos los hemangiomas faciales, orales, de párpados, de cuero cabelludo y los cervicales, la localización más frecuente es la región de la cara y el cuello (47%) con respecto al resto. Esta frecuencia se mantiene de forma similar (42,48%) en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento médico, suponiendo además la localización en cara y cuello en sí misma, un criterio de tratamiento con propranolol.

A pesar de que la afectación visceral no tiene por qué estar relacionada anatómicamente con el hemangioma cutáneo, la literatura (1) refleja que la existencia de 5 o más hemangiomas cutáneos conlleva un mayor riesgo de afectación visceral, y por tanto está indicada la realización de una ecografía abdominal. Por ello, se clasificaron a los pacientes según el número de hemangiomas en forma de intervalos; de forma que el 54,55% de los pacientes presentaban 1 hemangioma, el 36,36% (n=20) presentaban más de 1 pero menos de 5 hemangiomas y el 9,09% (n=5) presentaban hemangiomas múltiples (más de 5 hemangiomas). Al hacer esto, se observó que tal y como describe la literatura, la mayoría de los pacientes poseen un hemangioma localizado, y que el 60% de los hemangiomas múltiples hallados en la totalidad de pacientes, presentaron afectación hepática. Debido a que los hemangiomas hepáticos tienen mayor incidencia en pacientes con hemangiomas múltiples, se corroboró la necesidad de practicar una ecografía abdominal a estos pacientes, pues estos suelen ser asintomáticos.



La gran diversidad de servicios desde los que son remitidos los pacientes con hemangioma infantil para valoración de tratamiento médico, nos hace pensar que esto pueda ser debido a la confusión que supone para el resto de profesionales sanitarios que, a diferencia del resto de hospitales donde el tratamiento del hemangioma infantil es llevado a cabo por el servicio de Dermatología, en el Hospital Universitario sea llevado a cabo por el servicio de Pediatría, más concretamente en la consulta de Oncohematología.

Hay que destacar que el Servicio de Dermatología es el que más Hemangiomas valora en la edad pediátrica, derivando solamente a la consulta de Oncohematología Pediátrica aquellos que requieren tratamiento con propranolol (22% de los pacientes derivados en nuestro estudio). Además, el Servicio de Dermatología se encarga del seguimiento de los hemangiomas una vez finalice el periodo de tratamiento, hasta su resolución. Es importante pues, que los pediatras de Atención Primaria conozcan los criterios de derivación de los hemangiomas, dado que su valoración precoz para aquellos subsidiarios de tratamiento mejora y disminuye las secuelas de los mismos.

De los 55 pacientes diagnosticados de hemangioma infantil, impresiona que sólo el 47% (n=26) cumpliera los criterios de tratamiento médico en el momento de la valoración (1. Presencia o riesgo de alteración funcional y/o estructural; 2. Presencia o riesgo de complicación; 3. Alto riesgo de cicatriz o desfiguración permanente) ya que los pacientes son remitidos en su mayoría desde otros servicios o consultas para valoración de tratamiento médico, por lo que deducimos que existe cierto desconocimiento o dudas a la hora de valorar los hemangiomas infantiles y la indicación de tratamiento médico.

Con respecto al subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento, y coincidiendo con los datos que se reportan en la bibliografía (14), el sexo predominante es el femenino, existe una alta incidencia de hemangiomas en pacientes prematuros (42%), el tipo más frecuente de hemangiomas encontrado es el superficial (85%) y, si agrupamos los hemangiomas faciales, orales, de párpados, de cuero cabelludo y los cervicales, la localización más frecuente es la región de la cara y el cuello (47%) con respecto al resto. Asimismo, coincidiendo con la bibliografía, los hemangiomas hepáticos tienen mayor incidencia en pacientes con hemangiomas múltiples (n=2, 100%) y la complicación más frecuente es la ulceración (31%) siendo ligeramente superior que la descrita en otros estudios (5-21%).

El tiempo medio transcurrido desde la primera consulta en Oncohematología hasta el inicio del tratamiento médico de 11,19 días (mediana 7 días) se considera óptimo, ya que durante este periodo lo habitual es la realización y valoración de pruebas diagnósticas que corroboren la no existencia de contraindicaciones del paciente para el tratamiento con propranolol, como son la realización de una analítica que incluya hemograma, bioquímica básica y perfil de hormonas tiroideas, un electrocardiograma (ECG) y, en determinados casos, ecocardiograma en caso de alteraciones en el ECG o ecografía Doppler hepática para el despistaje de hemangiomas hepáticos en pacientes con hemangiomas múltiples. En los pacientes con hemangiomas profundos o mixtos con afectación ocular, oral o cervical se suele realizar una resonancia magnética nuclear (RMN) para determinar la extensión del componente profundo.

Tal y como algunos autores concluyen, no es necesario que todos los pacientes (salvo los que tenga alto riesgo de complicaciones) inicien el tratamiento y realicen las subidas de dosis de propranolol en un ingreso hospitalario de 24 horas para su monitorización (20). En el Consenso español sobre el hemangioma infantil (15) valoran y recomiendan el inicio y la subida del tratamiento de manera ambulatoria en la consulta del pediatra de Atención Primaria previo acuerdo con el dermatólogo, siempre y cuando se posean los medios para la resolución de las posibles complicaciones. Sin embargo, la estrategia elegida en este hospital es el inicio del tratamiento de manera ambulatoria, con una estancia de 8 horas, en el Hospital de Día del servicio de Pediatría ya que se persigue tener un mayor control y acceso a los medios adecuados en caso de aparición de efectos secundarios en una población tan vulnerable como puede ser la pediátrica y, en particular, los prematuros.

En el servicio, previo al año 2015, la dosis de inicio del propranolol vía oral era de 0,5mg/kg/día, la cual se iba subiendo escalonadamente cada semana en función de la tolerancia hasta alcanzar la dosis máxima terapéutica de 2-3 mg/kg/día según las recomendaciones, aún vigentes, de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Posteriormente, se inició otra tendencia tras la publicación de diversos estudios que coincidían en la seguridad del propranolol en la infancia y recomendaban el inicio a mayores dosis en torno a 1-2 mg/kg/día. En los datos estudiados observamos que en este hospital se utilizan actualmente ambas estrategias dependiendo de las características individuales de cada paciente (prematuridad, edad, comorbilidades, etc.), con mayor tendencia al uso de la dosis escalonada (62%, n=16) ya que se persigue tener un mayor

control de los efectos secundarios y utilizar la dosis mínima efectiva. El rango de dosis máxima entre 1,5-3 mg/kg/día coincide con las recomendaciones de las guías y ficha técnica del medicamento.

La aparición de enfermedades o eventos intercurrentes al tratamiento con propranolol son las esperadas a la edad de los pacientes (cuadros catarrales, bronquiolitis, vómitos, etc.) sin poder establecer una clara asociación al tratamiento con propranolol, pese a que éstos se encuentren entre los efectos secundarios recogidos en la ficha técnica del fármaco. Sin embargo, se observa que sólo es necesaria la interrupción temporal del tratamiento en el 35% de los pacientes que presentaron enfermedades intercurrentes. Por otro lado, la aparición de efectos secundarios fue muy inferior (8%, n=8) a la reportada en la bibliografía (15,3%) (19) observándose únicamente en dos pacientes, cuadros de hipoglucemia de los cuales uno se pudo resolver disminuyendo la dosis del tratamiento.

Se observó una duración media del tratamiento de 8 meses, ligeramente superior a la recomendada de 6 meses. Dado el buen perfil de seguridad del propranolol en la edad pediátrica, sólo hubo que suspender el tratamiento de manera definitiva en un paciente como consecuencia de un efecto adverso, siendo en el resto (n=4) debido a otras causas no relacionadas.

La mejoría clínica de las lesiones fue objetivable en 88% de los pacientes, el 12% (n=3) restante en el que no se observó mejoría clínica de la lesión, fue a consecuencia de la interrupción temprana (<1 mes de tratamiento) en dos de los casos, y a la interrupción continuada hasta en 4 ocasiones por múltiples enfermedades intercurrentes (duración total de 7 meses) en el tercero.

## Conclusiones

- El Propranolol es un fármaco para el tratamiento de los hemangiomas infantiles generalmente muy bien tolerado y seguro, habiendo observado en este estudio efectos secundarios únicamente en el 8% (n=2) de los pacientes, siendo éstos fácilmente controlables. Además, es un fármaco eficaz, puesto que se observó una mejoría clínica de las lesiones en un 88% (n=22), siendo la causa principal de no mejoría la interrupción repetida del tratamiento.
- En vista de los escasos efectos secundarios encontrados en el estudio, en un amplio rango de dosis de inicio, coincidimos con la literatura actual en que el

inicio a dosis mayores de las anteriormente establecidas, en torno a 2-3 mg/kg/día, no suponen un mayor riesgo de aparición de complicaciones. Sin embargo, en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias, se prefiere la utilización de dosis de inicio de 0,5-1 mg/kg/día con pauta ascendente, buscando conseguir un mayor control de los efectos secundarios y obteniendo el mismo beneficio clínico utilizando dosis mínimas eficaces.

- Con respecto a la valoración de la respuesta de las lesiones al tratamiento, proponemos la implantación de técnicas que aporten mayor objetividad tanto intra como interpersonal, como puede ser la toma de fotografías seriadas de los hemangiomas a la largo del tratamiento y la inclusión de éstas en la historia clínica electrónica, aportando mayor información y de mejor calidad al resto de profesionales que puedan llevar al paciente en la misma consulta u otros servicios así como en vista a estudios posteriores de los resultados.
- También, destacamos que aunque las lesiones con limitación funcional u otro tipo de complicaciones son subsidiarias de tratamiento, además hay que individualizar cada caso y valorar el tratamiento en hemangiomas cuya afectación compromete la estética del paciente. Ya que pueden suponer un factor psicológico tanto para la familia como para el paciente en un futuro
- Recalamos la gran importancia del diagnóstico precoz de los HI y de su derivación temprana al servicio correspondiente para el inicio del tratamiento en las fases más precoces de la lesión (fase proliferativa) que suele coincidir con una edad del paciente menor a 3 meses. En el "Concenso español sobre el hemangioma infantil" se describe que hasta un 30-50% de los HI presentan una lesión precursora, pudiendo ser fundamental para el tratamiento precoz que los pediatras de Atención Primaria, que son el personal médico que con más pacientes pediátricos y con mayor asiduidad tienen contacto, sepan reconocer fácilmente dichas lesiones y conozcan los protocolos de actuación y criterios actuales de derivación para tratamiento médico. Así mismo, teniendo en cuenta la gran incidencia de HI en la población pediátrica prematura (en nuestro estudio 42% (n=11)), creemos que esta conclusión es extrapolable igualmente hacia los pediatras Neonatólogos.

- Asumiendo la alta tasa de aparición de enfermedades intercurrentes en la edad pediátrica, principalmente cuadros catarrales y bronquiolitis (tal y como hemos observado en nuestro estudio), consideramos que sería fundamental que el seguimiento de los pacientes en tratamiento del HI con propranolol se realizara por parte del servicio de Atención Primaria Pediátrica y sea por parte de ellos el manejo de la interrupción temporal y reanudación del tratamiento si fuera necesario.
- Por todo lo anteriormente expuesto, concluimos que es necesaria la creación y puesta en marcha de un protocolo de actuación que reúna los criterios diagnósticos y de tratamiento, las pruebas complementarias previas necesarias en los pacientes subsidiarios de tratamiento, así como establecer claramente el servicio o consulta al que deben ser derivados según el hospital de referencia.

## ¿Qué hemos aprendido durante la realización de este TFG? (máx. 200)

La realización de este Trabajo de Fin de Grado nos ha servido como un primer contacto con la actividad investigadora básica en la Medicina. Mediante la realización de una revisión bibliográfica sistemática del tema a estudio, interpretación de textos científicos de forma crítica, así como la realización de una base de datos, estudio de las variables e interpretación de los resultados para, con ello, elaborar nuestras propias conclusiones al respecto y aportar nuestros resultados a la sociedad científica a través del trabajo en equipo de las que somos las autoras de esta memoria, junto con la ayuda y guía de nuestros tutores. Asimismo, la necesidad de defensa del trabajo mediante una exposición oral ante un jurado, permitiéndonos desarrollar y perfeccionar nuestras habilidades comunicativas y la pérdida al medio escénico. Consideramos que todo ello ha sido esencial para asentar en nosotras las bases de la investigación científica y que nos serán fundamentales en nuestra futura, y cercana, carrera profesional.

## Bibliografía

1. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics* [Internet]. 2015;136(4):e1060–104.
2. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of Infantile Hemangiomas: New Clues to Hemangioma Pathogenesis and Embryonic Facial Development. *Pediatrics* [Internet]. 2006 Mar 1;117(3):698 LP – 703.
3. Liggett SB, Cresci S, Kelly RJ, Syed FM, Matkovich SJ, Hahn HS, et al. A GRK5 polymorphism that inhibits  $\beta$ -adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nat Med* [Internet]. 2008 Apr 20;14:510.
4. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal, and Perinatal Characteristics. *J Pediatr* [Internet]. 2007 Mar 1 ;150(3):291–4.
5. Colonna V, Resta L, Napoli A, Bonifazi E. Placental hypoxia and neonatal haemangioma: Clinical and histological observations. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):208–9.
6. Razon MJ, Kraling BM, Mulliken JB, Bischoff J. Increased Apoptosis Coincides with Onset of Involution in Infantile Hemangioma. *Microcirculation*. 2010;5(2-3):189–95.
7. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics* [Internet]. 2008;122(2):360–7.
8. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: How common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):168–73.
9. Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: Clinical course, complications and management. *Br J Dermatol*. 2013;169(1):20–30.
10. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, et al. Multicenter Prospective Study of Ulcerated Hemangiomas. *J Pediatr* [Internet]. 2007 Dec 1 ;151(6):684–689.
11. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015;174(7):855–65.

12. Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haggstrom A, Frommelt P, et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(5):1447–56.
13. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS Syndrome. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2006 Jul 1;142(7):884–8.
14. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* [Internet]. 2019 Jan;143
15. Baselga E, Bernabéu J, Esso DL Van, Isabel M, Bosch F, Carrasco Á, et al. Consenso español sobre el hemangioma infantil y María Asunción Vicente Villa. 2016;85(5):256–65.
16. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB TA. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358(2649):51.
17. Rotter A, de Oliveira ZNP. Infantile hemangioma: pathogenesis and mechanisms of action of propranolol. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2017;15(12):1185–90.
18. Alcántara-González J, Boixeda P, Truchuelo-Díez MT, Pérez-García B, Alonso-Castro L, Jaén Olasolo P. Hemangiomas infantiles tratados con aplicación secuencial de láser de colorante pulsado y Nd:YAG: estudio retrospectivo. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2013 Jul 1 ;104(6):504–11.
19. D BE. El propranolol es un medicamento con un buen perfil general de seguridad en el tratamiento de hemangiomas cutáneos en la infancia. *Evidencias en Pediatría*. 2017;13(13):1–5.
20. Liu LS, Sokoloff D, Antaya RJ. Twenty-four-hour hospitalization for patients initiating systemic propranolol therapy for infantile hemangiomas--is it indicated? *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):554–60.