

Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento del hemangioma infantil

Mirna E. Toledo-Bahena^{1,a*}, Karen A. Camargo-Sánchez^{1,b}, Helena Vidaurri-De la Cruz^{2,c}, Adriana M. Valencia-Herrera^{1,d}, M. Mar Sáez-de Ocáriz^{3,e}, Mario R. Duarte-Abdala^{4,f}, Julieta Osuna-Osuna^{5,g}, Jessica Aranda-Mendoza^{5,h}, Gloria M. Rosales-Solís^{6,i}, Gibert Maza-Ramos^{7,j}, M. Luz Orozco-Covarrubias³, Pablo Lezama-Del Valle^{8,k}, Julio R. Erdmenger-Orellana⁹, Rocío Enríquez-García¹⁰, Pilar Dies-Suárez¹¹, Alejandro Celis-Jiménez¹² y Carlos A. Mena-Cedillos^{1,l}

¹Servicio de Dermatología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ²Servicio de Pediatría, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México; ³Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ⁴Servicio de Dermatología, Hospital del Niño Morelense, Emiliano Zapata, Morelos; ⁵Práctica privada, Guadalajara, Jalisco; ⁶Servicio de Pediatría, Hospital Universitario, Monterrey, Nuevo León; ⁷Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo, Guerrero; ⁸Servicio de Cirugía Oncológica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ⁹Servicio de Cardiología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ¹⁰Servicio de Radiología Intervencionista, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México; ¹¹Servicio de Radiología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ¹²Servicio de Angiología y Cirugía Vasculat, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco. México

Resumen

El hemangioma infantil es un tumor vascular benigno, el más frecuente de la infancia, cuya evolución natural favorece la desaparición de la lesión en la misma edad pediátrica y que cuenta con tratamientos eficaces y seguros que limitan su crecimiento y favorecen su desaparición a edades más tempranas. Continúa siendo motivo de atención de complicaciones, debido a diagnósticos erróneos, desconocimiento del padecimiento, referencia tardía o temor de los efectos de los fármacos utilizados para su tratamiento. Además, se normaliza su presencia sin tomar en cuenta que puede llegar a causar incertidumbre, ansiedad, sentimientos de culpa y, como consecuencia, importante afectación de la calidad de vida, principalmente en los padres o cuidadores del niño. La necesidad de una guía de práctica clínica en nuestro país surge ante la alta presentación de complicaciones del hemangioma infantil referidas de manera tardía aun con la disponibilidad de tratamientos adecuados, la evolución continua de la medicina y la aparición de nueva evidencia. A lo largo de la guía se encontrarán recomendaciones en relación con el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con hemangioma infantil, tomando en cuenta los paraclínicos que pueden realizarse, las opciones de manejo tópico o sistémico, y las terapias adyuvantes. Por primera vez se incluyen en una guía para el manejo del hemangioma infantil herramientas objetivas para el seguimiento de los pacientes, así como para ayudar al médico de primer contacto en su referencia oportuna.

Palabras clave: Hemangioma infantil. Anomalía vascular. Tumor vascular. Propranolol. Timolol. GLUT-1.

*Correspondencia:

Mirna E. Toledo-Bahena
E-mail: mirnatoledo@gmail.com
1665-1146/© 2024 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 16-05-2024
Fecha de aceptación: 22-05-2024
DOI: 10.24875/BMHIM.24000069

Disponible en internet: 5-7-2024
Bol Med Hosp Infant Mex. 2023;81(Supl 2):1-28
www.bmhim.com

Mexican guideline for the diagnosis and treatment of infantile hemangioma

Abstract

Infantile hemangioma is a benign vascular tumor, the most common in childhood, whose natural evolution is the disappearance of the lesion in the pediatric age and which has effective and safe treatments that limit its growth and favor its disappearance at younger ages. Infantile hemangioma continues to be a reason for attention to complications, due to erroneous diagnoses, lack of knowledge of the condition, late referral or fear of the effects of the medications used for its treatment. Furthermore, its presence is normalized without taking into account that it can cause uncertainty, anxiety, feelings of guilt and, as a consequence, a significant impact on the quality of life, mainly in the parents or caregivers of the child. The need for a clinical practice guideline in our country arises from the high presentation of late-remitted complications in infantile hemangioma even with the availability of adequate treatments, the continuous evolution of medicine and the appearance of new evidence. Throughout the guide you will find recommendations regarding the diagnosis, treatment and follow-up of patients with infantile hemangioma, taking into account the paraclinical tests that can be performed, topical or systemic management options, as well as adjuvant therapies. For the first time, objective tools for patient follow-up are included in a guide for the management of infantile hemangioma, as well as to help the first contact doctor in timely referral.

Keywords: Infantile hemangioma. Vascular anomaly. Vascular tumor. Propranolol, Timolol. GLUT-1.

Introducción

El hemangioma infantil (HI) es el tumor vascular benigno más común en la infancia, con tasas de incidencia de hasta el 12%. Se desconoce su patogenia exacta, pero se han formulado diversas teorías para explicar su aparición, principalmente identificando factores relacionados con hipoxia perinatal. Aunque su evolución natural permite considerar un manejo expectante en la mayoría de los casos, en otros ameritará tratamiento farmacológico tópico o sistémico, que deberá definirse de acuerdo con la topografía, la morfología, la presencia de complicaciones y la afectación de la calidad de vida del paciente y de sus cuidadores.

Esta guía pretende difundir mayor conocimiento sobre los factores de riesgo, la patogénesis, el cuadro clínico, el tratamiento y el seguimiento de los hemangiomas, además de ser una herramienta de utilidad en la toma de decisiones para médicos de primer contacto y especialistas, que permita un manejo adecuado y oportuno del propio hemangioma y sus complicaciones, pero principalmente anticiparse a estas¹⁻³.

Método

Para la elaboración de la guía se siguieron el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), la Colaboración ADAPTE y la guía GIN-McMaster.

Para para la aprobación del texto de la guía y las recomendaciones realizadas por el grupo nuclear se utilizó el método Delphi en el grupo amplio.

Objetivos y enfoque de la guía

El objetivo de la guía es promover la información acerca del origen, el diagnóstico, el abordaje, el tratamiento y el seguimiento de los HI, así como ser un referente para las decisiones acerca del tratamiento, la identificación de complicaciones y las asociaciones del paciente con HI, tanto para el médico de primer nivel de atención como para especialistas, en medicina pública y privada.

Selección de guías de referencia

Se realizó una búsqueda en PubMed, MEDLINE, EMBASE y LILACS de guías de práctica clínica y consensos orientados en el diagnóstico y el tratamiento del HI, así como de sus asociaciones (HI y síndrome PHACES). Se encontraron 18 guías, que fueron evaluadas por el grupo nuclear con AGREE-II, cada una por mínimo dos miembros del grupo. Si se presentó discrepancia, se realizó una evaluación extra por un tercer miembro. Las guías evaluadas obtuvieron calificaciones del 24.7% al 85.1%. Se seleccionaron como guías de referencia el consenso español sobre HI en 2016 (AGREE II 83.3%)⁴, la guía de práctica clínica para el manejo del HI en 2019 (AGREE II 85.1%)⁵, la guía de práctica clínica japonesa para anomalías vasculares de Mimura et al.⁶ en 2017 (AGREE II 84.5%) y el consenso para el manejo de HI durante la pandemia de COVID-19 de Frieden et al.⁷ en 2020 (AGREE II 85.1%).

Formulación y contestación de las preguntas clínicas clave: recomendaciones y sugerencias

Se formularon preguntas clínicas clave utilizando el formato PICO (*Patient, Intervention, Compare, Outcome*), para las siguientes secciones de la guía:

- Diagnóstico, laboratorio y gabinete.
- Diagnóstico diferencial.
- Asociaciones.
- Complicaciones.
- Secuelas.
- Clinimetría.
- Tratamiento:
 - Tópico.
 - Sistémico.
 - Adyuvante.
- El papel del pediatra.

Después de la formulación de las preguntas PICO y su abreviación, se realizó una búsqueda de la evidencia para la fuerza de la recomendación utilizando el método GRADE, además de la justificación, tomando en cuenta las guías de referencia y publicaciones recientes (que no se incluyeron en las guías previas). Posteriormente se elaboró un consenso mediante rondas Delphi en las que participaron los integrantes del grupo amplio de desarrollo de la guía.

Grupo de desarrollo de la guía

El grupo de desarrollo de la guía se dividió en grupo nuclear y grupo amplio de desarrollo, en los que participaron pediatras, dermatólogos pediatras, cardiólogos pediatras, imagenólogos/radiólogos, radiólogos intervencionistas y cirujanos pediatras, todos expertos en el manejo de pacientes con HI.

Juntas de discusión y método Delphi para llegar a consensos

El grupo nuclear propuso las recomendaciones y realizó las justificaciones de estas, las cuales se discutieron en sesiones virtuales en las que participaron todos los miembros del grupo amplio de desarrollo. Posteriormente, estas se evaluaron en las rondas Delphi a través de la plataforma Survey Monkey®. En la última sesión se revisaron todas las preguntas hasta obtener un 100% de consenso.

Detalles administrativos

Se obtuvo apoyo económico del corporativo mexicano de la empresa farmacéutica Pierre-Fabré, sin que esto influyera en el contenido de la guía.

Todos los miembros del grupo de desarrollo declararon sus conflictos de intereses.

El hemangioma infantil

Definición y epidemiología

De acuerdo con la clasificación de la International Society for the Study of Vascular Anomalies del año 2018, el HI es un tumor vascular benigno y el más común en la población pediátrica, con una tasa de incidencia del 1.11% hasta el 12%, con una edad media al diagnóstico de 2.7 meses¹⁻³.

Se han reportado diversos factores perinatales asociados a la aparición del HI, entre los que se encuentran el tabaquismo y el alcoholismo maternos, los antecedentes familiares de hemangioma, la preeclampsia, la hipertensión gestacional, la diabetes gestacional, el sangrado vaginal, la biopsia de vellosidades coriónicas, la fertilización *in vitro*, la amniocentesis, el tratamiento con progesterona, ser producto de gestación múltiple, el nacimiento pretérmino, la cesárea, el sexo femenino y el peso bajo al nacer. En un metaanálisis realizado por Ding et al.⁸, publicado en 2020, en el que se analizaron todos estos factores, se encontró una elevación del riesgo de presentar hemangioma cuando el recién nacido es de sexo femenino (*odds ratio* [OR]: 2.04; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.65-2.51; $p < 0.01$), con peso bajo al nacer (OR: 4.39; IC95%: 3.05-6.31; $p < 0.01$), producto de gestación múltiple (OR: 2.39; IC95%: 1.21-4.71; $p = 0.01$), de nacimiento pretérmino (OR: 2.37; IC95%: 1.07-5.23; $p = 0.03$), con antecedente familiar de HI (OR: 1.98; IC95%: 1.16-3.38; $p = 0.01$) y con exposición a tratamiento con progesterona (OR: 2.73; IC95%: 2.12-3.51; $p < 0.01$). Sin embargo, se reconocen limitaciones de los estudios incluidos en el metaanálisis, tales como los diseños, la forma de recolección de los datos (encuestas, revisión de certificados de nacimiento), el tamaño de la muestra y la metodología para el análisis estadístico, así como la heterogeneidad de las poblaciones en las que se realizaron⁸.

Recientemente, Chehad et al.⁹, en África del Norte, en un estudio de casos y controles, reportaron una mayor frecuencia para el sexo femenino con una proporción de 3.6:1 (OR: 2.2; IC95%: 1.4-3.6; $p < 0.001$), el antecedente de peso bajo al nacer (OR: 4.9; IC95%: 2.7-8.8; $p < 0.001$), la prematuridad (OR: 3.2; IC95%: 1.7-6.2; $p < 0.001$), el sangrado durante el primer trimestre del embarazo (OR: 17.3; IC95%: 6.6-45.2; $p < 0.001$) y la exposición a tratamiento con progesterona (OR: 59.2;

IC95%: 7.9-444.4; $p < 0.001$). También se analizaron otros factores con los que no se encontró relación, como el trastorno hipertensivo del embarazo y la diabetes gestacional⁹.

Patogénesis

La patogénesis del HI no ha sido dilucidada, aunque se han postulado diversas teorías para explicar su origen, que incluso pueden encontrarse interrelacionadas.

El HI se desarrolla por una alteración en la regulación de la angiogénesis y la vasculogénesis, que resulta en una sobreexpresión de factores angiogénicos y una subexpresión de moléculas que inhiben la proliferación y que afectan la apoptosis celular. Ya que en el HI se han encontrado células pluripotenciales (demostrado con perfiles CD133+ y CD34+), que pueden proliferar y diferenciarse en células progenitoras endoteliales y dar lugar a células endoteliales, la interacción de los factores angiogénicos tiene como consecuencia una proliferación anormal y desordenada de células endoteliales. Dentro de las moléculas participantes se encuentran el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF, *Fibroblast Growth Factor-basic*), el receptor del VEGF, los microRNA (miR-130a, miR-15a, miR205, miR501 y miR-424) y RNA largos no codificantes (lncRNA CASC9, lncRNA MEG3, lncRNA UCA1 y lncRNA NEAT1), COSMC, la proteína fosfatasa 2A, la interleucina 6 y el inhibidor de la diferenciación tipo 1, las cuales interfieren en vías de señalización que terminan en la activación de PI3K/AKT/mTOR, principalmente¹⁰. Además, estos factores de crecimiento endotelial vascular interactúan con los estrógenos y la progesterona en diversas anomalías vasculares, incluyendo el HI, lo que explicaría la mayor incidencia en el sexo femenino¹¹.

Se ha postulado que las células pluripotenciales del HI tienen un origen embrionario y derivan de las vellosidades coriónicas de la placenta, implantándose en la piel a través de su embolización en la vida fetal temprana. Este supuesto se sustentó al demostrarse un riesgo más alto de HI en hijos de madres sometidas a biopsia de vellosidades coriónicas¹². La presencia de antígenos como GLUT-1, merosina, FcyRII, antígeno Y de Lewis y la dehidrogenasa yodotironina tipo 3, que se expresan en las vellosidades coriónicas, lo respaldó. Sin embargo, también se ha demostrado que los perfiles histoquímicos del HI y la placenta no son exactamente idénticos, al no hallarse marcadores trofoblásticos,

como citoqueratinas 7, 8 y 17, lactógeno placentario humano y fosfatasa alcalina placentaria¹³.

Al debilitarse la teoría de la implantación trofoblástica, se han buscado otras explicaciones. Una de las más estudiadas ha sido la hipoxia que induce neovascularización, como en la retinopatía del prematuro. Esta hipótesis se ha respaldado con los factores de riesgo para HI identificados al momento que desencadenan hipoxia perinatal, como insuficiencia placentaria, preeclampsia, prematuridad y bajo peso al nacer. Además, se han descrito diversos marcadores asociados a hipoxia, como GLUT-1, IGF-2, MMP-9 y VEGF-A, que se encuentran directamente relacionados con el factor inducible por hipoxia 1- α , principalmente en la fase proliferativa del HI. Los propios estrógenos, cuyo papel se ha mencionado previamente, también desempeñan un papel asociado a la hipoxia, pues sus receptores presentan mayor expresión ante este estímulo¹⁴.

Otro mecanismo que estimula el factor inducible por hipoxia 1- α es la angiotensina II (AngII). En modelos *in vitro* se ha demostrado que los receptores se encuentran incrementados en las células progenitoras endoteliales del HI en estado proliferativo, originando de forma indirecta la angiogénesis al promover la liberación de factores de crecimiento vasculares ante la aplicación de ATII. El papel de la ATII en el HI también se sustenta con la disminución progresiva de los niveles de renina, que convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, para después metabolizarse por la enzima convertidora de angiotensina en ATII. Los niveles de renina en la infancia inicialmente elevados coinciden paralelamente con la evolución natural del HI, pues son cinco veces mayores en los primeros 3 meses de vida y disminuyen abruptamente entre los 3 y los 12 meses de edad y después de manera progresiva hasta los 8 años de edad, además de que están más elevados en neonatos prematuros, del sexo femenino y de raza blanca^{14,15}. También se ha identificado la expresión de catepsinas B, D, g y quimasa en el HI, lo que sugiere una vía alternativa de la producción de ATII, lo que podría explicar por qué algunas lesiones son refractarias a los betabloqueadores y los inhibidores de la angiotensina¹⁶.

Otro enfoque en el estudio del origen del HI ha sido la investigación de los genes implicados. Se han reportado mutaciones en la vía de señalización del VEGF y mTOR, y sus receptores 2 y toxina-antrax-1, localizados en 5q, así como TEM-8, Linc00152, MALAT1, SPDEF, SOX4, FABP4, FGFR4, PDGFRB, FLT4, BCL-2, STAT-3, KRAS, CDKN2A, PTEN, KISS1, FOXO1 y NDRG1¹⁷ (Fig. 1).

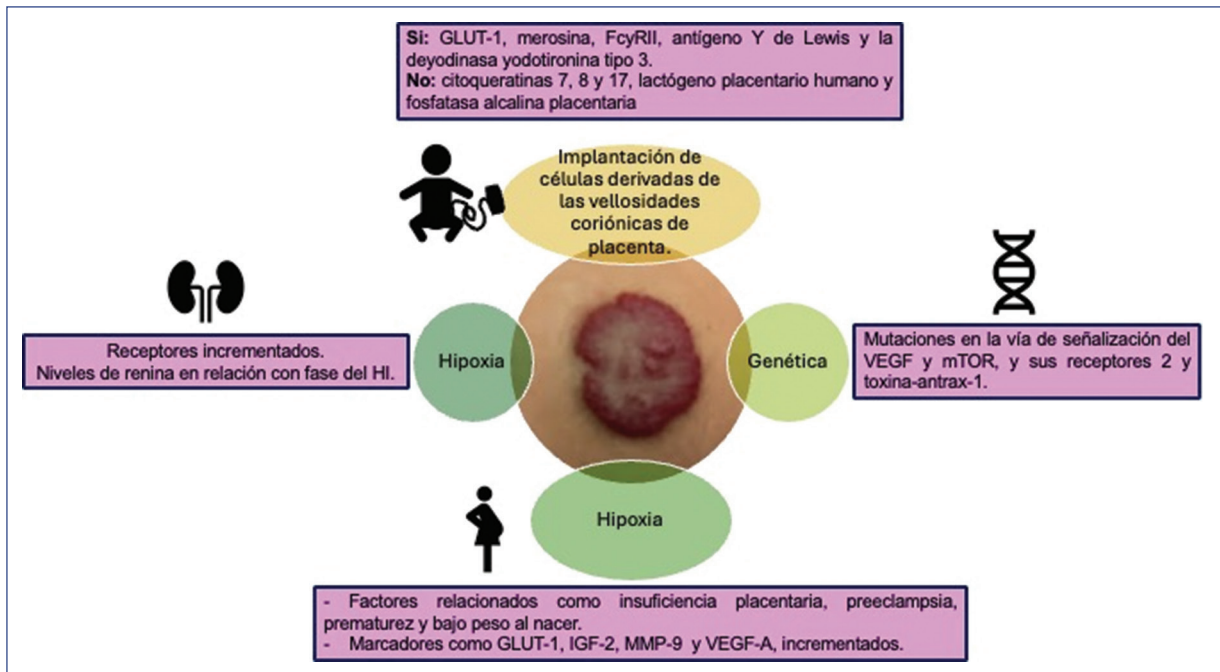


Figura 1. Teorías en la patogénesis del HI.

Cuadro clínico

CLASIFICACIÓN, TOPOGRAFÍA Y MORFOLOGÍA

Los sitios más comúnmente afectados por el HI son el tronco, la cabeza y el cuello, pero pueden ocurrir en cualquier lugar, incluso en las mucosas y otros órganos (p. ej., HI hepático). Pueden ser superficiales (en la dermis superficial), profundos (se extienden en toda la dermis o hasta el tejido celular subcutáneo) o mixtos (se presentan ambos tipos, superficial y profundo, al mismo tiempo). El cuadro clínico varía de acuerdo con la profundidad del hemangioma. Los HI superficiales se presentan como neoformaciones, con aspecto empedrado o de frambuesa, de color rojo brillante. Los HI profundos, que se sitúan en la dermis o en el tejido celular subcutáneo, se presentan como un nódulo o una masa firme y elástica, de bordes poco definidos, con superficie del color de la piel, azulado o violáceo. Los HI pueden ser también mixtos, contando con componentes tanto superficiales como profundos^{18,19} (Fig. 2).

Los HI pueden clasificarse, de acuerdo con su patrón de distribución, en focales (únicos, localizados y pequeños), multifocales (varios focales), segmentarios o indeterminados. Los HI segmentarios involucran un gran territorio anatómico a manera de placa y son

mayores de 5 cm, y su configuración puede ser en patrones que parecen seguir dermatomas o líneas de Blaschko, de forma lineal o geográfica, en unidades de desarrollo o patrones como el de «guante de ciclista», que involucra las regiones interdigitales y respeta la punta de los dedos. Los HI indeterminados tienen un patrón intermedio entre el focal y el segmentario¹ (Figs. 3 y 4).

Es posible catalogar los HI como de alto o bajo riesgo. Los de alto riesgo son aquellos que cursan con complicaciones que ponen en riesgo la vida, ocasionan alteración funcional, ulceración o tienen anomalías estructurales asociadas, o causan desfiguración permanente. Los de riesgo intermedio producen, principalmente, compromiso estético²⁰ (Tabla 1).

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ENFERMEDAD

El HI en un recién nacido no se percibe, aunque puede presentarse como una lesión precursora en forma de telangiectasia, área de palidez, mancha eritematosa o mancha azulada o que simula equimosis. Su desarrollo ocurre en las primeras semanas de vida, en una fase denominada proliferativa temprana, en la que crece rápidamente, en la mayoría de los casos hasta su tamaño máximo o hasta el 80% al final de este estadio, alrededor de los 3 meses de edad. Los hemangiomas

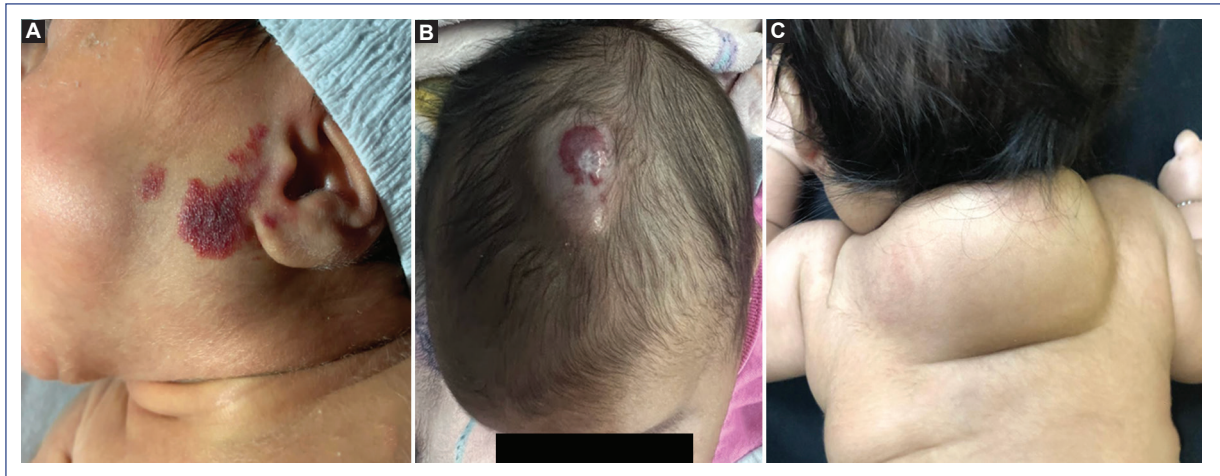


Figura 2. A: hemangioma infantil superficial. B: hemangioma infantil mixto. C: hemangioma infantil profundo.



Figura 3. A y B: hemangioma infantil localizado. C: hemangioma infantil segmentario.

profundos tienden a mostrar un crecimiento más lento, completando su máximo aproximadamente a los 5 meses. Luego el HI pasa a la fase proliferativa tardía, que dura hasta los 6-9 meses de edad, extendiéndose más en algunos casos hasta los 12-36 meses. A partir de los 12 meses se presenta la fase de regresión, de forma gradual y espontánea, mostrándose como un cambio en el color y la textura, volviéndose más mate o grisáceo, compresible y suave; este periodo dura de

3 a 9 años y en el 69% de los casos deja secuelas como telangiectasias, tejido fibroadiposo, atrofia, anetoderma, eritema, hipopigmentación o cicatriz (si previamente hubo ulceración)²¹⁻²³ (Figs. 5-7).

Diagnóstico, laboratorio y gabinete

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de HI es clínico, basándose en la historia clínica y la exploración



Figura 4. Hemangioma infantil multifocal.

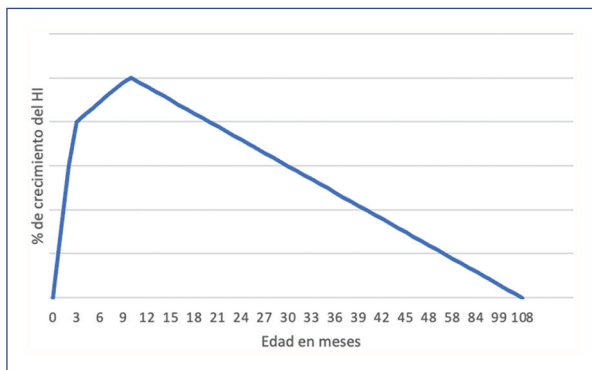


Figura 5. Curva de crecimiento del HI.

física. Ante una lesión sospechosa de HI se deberán considerar las características clínicas y que el progreso de la lesión sea compatible con la evolución natural del HI. Recomendamos utilizar métodos paraclínicos únicamente cuando estos aspectos no sean claros o la información no se encuentre disponible.

Recomendación:
nivel de evidencia 4, grado de recomendación D

No existen estudios de laboratorio que sean de utilidad en el diagnóstico del HI; sin embargo, un perfil tiroideo descartará hipotiroidismo ante la presencia de datos clínicos en el contexto de un HI hepático o cutáneo extenso. El hipotiroidismo es causado por la

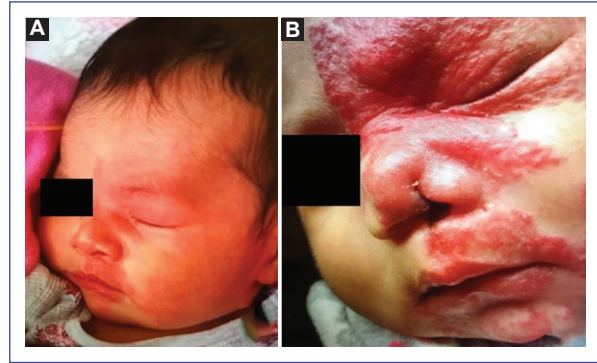


Figura 6. A y B: evolución de un hemangioma infantil desde el nacimiento y a los 3 meses de vida.



Figura 7. Hemangioma infantil en involución.

Tabla 1. Clasificación de los hemangiomas infantiles

Según la profundidad	Según su patrón de distribución	Según el riesgo de secuelas y complicaciones
Superficial	Focal	Riesgo alto
Profundo	Multifocal	Riesgo intermedio
Mixto	Segmentario	Riesgo bajo
	Indeterminado	

sobreexpresión de deydinasa yodotironina 3 en las células endoteliales del tumor inducida por factores de crecimiento, entre ellos el FGF; esta enzima deionida la tiroxina y la triyodotironina a formas inactivas, como la triyodotironina reversa y la diyodotironina^{19,24}.

Paraclínicos de gabinete, como la ultrasonografía (USG) y la USG Doppler, la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC), no se realizan de manera sistemática, pero pueden ser de utilidad como apoyo al diagnóstico en caso de duda, principalmente para descartar anomalías asociadas en casos específicos; también se han utilizado como parte del seguimiento en pacientes con tratamiento betabloqueador²⁵.

La USG es la herramienta no invasiva con mayor relevancia en la valoración de las anomalías vasculares; sin embargo, sus resultados son dependientes del operador y, en el caso de los niños, la falta de cooperación para realizarla puede suponer un problema. Los objetivos de utilizar la USG en el HI son definir el diagnóstico (aunque esto no se logra en todos los casos utilizando solo este medio), las medidas, la localización y la relación con estructuras adyacentes, y para seguimiento de la respuesta al tratamiento. La USG Doppler puede apoyar en la valoración de un HI en fase proliferativa, que mostraría alto flujo, a diferencia de un HI en involución. La USG hepática será de apoyo para descartar un HI en este órgano en el contexto de múltiples HI cutáneos^{26,27}.

El uso de la USG deberá reservarse para aquellos casos en los que el diagnóstico sea dudoso, como en los HI profundos en ausencia de componente superficial, que son difíciles de diferenciar de malformaciones vasculares u otros tumores.

Recomendación:
nivel de evidencia 4, grado de recomendación D

En los casos en que los resultados de la USG no sean claros, será necesario apoyarse de otras herramientas, como la RM, para diferenciar un HI de una malformación vascular u otro tumor. En muchas ocasiones, ambos estudios paraclínicos son complementarios^{26,27}.

La RM no se recomienda para establecer el diagnóstico de HI; su utilidad se limita a aquellos casos seleccionados en los que es necesario conocer la extensión o posibles anomalías asociadas.

Recomendación:
nivel de evidencia 4, grado de recomendación D

En los HI de la región lumbosacra se puede realizar USG en los pacientes menores de 6 meses; en los mayores de esta edad, o cuando los resultados de la USG son dudosos, se debe realizar una RM o una angiografía por RM (angio-RM) para la detección de anomalías en la columna vertebral inferior, como disrafismo, lipomielomeningocele, lipoma, médula anclada o anomalías vasculares, así como gastrointestinales y genitourinarias²⁷.

Recomendación:
nivel de evidencia 3, grado de recomendación D

En los pacientes con HI segmentario mayor de 5 cm en la piel cabelluda o la cara, se recomienda realizar una RM o una angio-RM de cráneo, contrastada, que permita obtener la información para diagnosticar anomalías intracraneales, como el síndrome PHACES, y estadificar su riesgo de complicaciones vasculares tales como trombosis o hemorragia²⁷.

Recomendación:
nivel de evidencia 3, grado de recomendación D

La TC no es una modalidad de imagen recomendada para la evaluación de anomalías vasculares, pues aunque su realización requiere menos tiempo, tiene la desventaja de exponer a los pacientes a radiación ionizante. El uso de TC en los pacientes con HI es anecdótico.

La descripción tomográfica del HI se ha realizado a partir de estudios de pacientes en los que el diagnóstico de HI fue incidental, por lo que no existe información estandarizada al respecto. Es más eficaz realizar una RM o una angio-RM que una TC; esta última requiere menos tiempo de anestesia y exposición a radiación^{26,27}.

En caso de no tener acceso a la RM se puede considerar la realización de una angiografía por TC cuando se requiere determinar la extensión del HI o detectar posibles alteraciones asociadas, como en el síndrome PHACES.

Recomendación:
nivel de evidencia 4, grado de recomendación D

Los estudios de imagen complementan la exploración física del paciente con un HI. En la exploración

física se pueden encontrar anomalías oculares y defectos de fusión de la línea media, como hoyuelos esternales, hendiduras y defectos del rafe abdominal. Aun en ausencia de anomalías físicas adicionales al HI, si el paciente presenta un HI facial extenso se deben realizar estudios de imagen. Estos estudios de imagen deben obtenerse cuando se diagnostica el HI, y según el riesgo (moderado o alto) de enfermedad vascular cerebral deberán repetirse a los 6 meses y al año²⁷.

En las instituciones con experiencia suficiente se puede intentar la RM o angio-RM con técnica de alimentar-envolver para evitar la sedación o la anestesia.

Punto de buena práctica

Otra herramienta de apoyo en el diagnóstico es el estudio histopatológico de una biopsia de piel. Histológicamente, los HI en fase proliferativa muestran crecimiento de células endoteliales que forman masas bien delineadas con pericitos circundantes; en la fase involutiva, el endotelio se aplana y se nota menos actividad mitótica, con tejido fibroso y graso reemplazando los vasos. El estudio histopatológico permite diferenciar los tumores de las malformaciones vasculares, distinguir los distintos tumores vasculares entre sí y diferenciarlos de otros con aspecto vascular, pero de origen histológico diferente. El marcador inmunohistoquímico GLUT-1 permite diferenciar el HI del resto de los tumores vasculares (hemangioma congénito, hemangioendoteloma kaposiforme, angioma en penacho), ya que solo es positivo en el HI. Este patrón de positividad se mantiene en todas las fases del HI, incluida la involutiva. El angioma en penacho y el hemangioendoteloma kaposiforme tienen un patrón histológico característico, con GLUT-1 negativo¹⁹.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de un hemangioma se puede establecer clínicamente, basándose en la historia clínica y la exploración física. El uso de la biopsia deberá reservarse para aquellos casos en los que el diagnóstico sea dudoso a pesar de haber realizado estudios de imagen no invasivos, como la USG y la RM. Recomendamos diagnosticar el HI a partir de la evaluación clínica y utilizar métodos paraclinicos únicamente cuando el diagnóstico clínico no sea claro.

Recomendación:
nivel de evidencia 4, grado de recomendación D

En caso de duda diagnóstica de HI, se debe realizar estudio de inmunohistoquímica con GLUT-1, FcγRII, merosina y antígeno Lewis Y, que están presentes en los HI, pero ausentes en las malformaciones vasculares y otros tumores vasculares.

Punto de buena práctica

Diagnóstico diferencial

Ante un tumor de apariencia vascular, con datos clínicos o historia no muy claros, deberán considerarse diversos diagnósticos diferenciales, que varían según la edad y el sitio de presentación.

Por ejemplo, ante la presencia de lesiones precursoras, como manchas o telangiectasias, deberán diferenciarse de malformaciones vasculares capilares, equimosis por traumatismo y melanocitosis dérmicas; la evolución de las lesiones permitirá realizar la distinción.

En el HI en fase proliferativa recomendamos distinguir:

- Hemangiomas profundos de trastornos del cierre de líneas embrionarias, como gliomas nasales, encefalocelos, meningoceles y quistes dermoides; tumores cutáneos benignos, como miofibromatosis infantil, pilomatricomas, nevo de Spitz, neurofibromas plexiformes o lipomas; y malformaciones vasculares venosas, glomovenosas o linfáticas^{28,29}.
- Hemangiomas multifocales de la linfangioendotelomatosis multifocal, síndrome de Mafucci, síndrome de Bean e histiocitosis de células de Langerhans^{28,29}.
- Hemangiomas superficiales del angioma en penacho, hemangioendoteloma kaposiforme, hamartoma angiomatoso ecrino, granuloma piógeno, hemangiopericitoma y angiosarcoma^{28,29}.
- Otras afecciones neoplásicas: dermatofibrosarcoma *protuberans*, fibroblastoma de células gigantes, fibrosarcoma infantil, rhabdomyosarcoma, linfoma linfoblástico, coriocarcinoma, tumor maligno de la vaina nerviosa, neuroblastoma metastásico, sarcomas, leucemia *cutis* congénita, tumor neuroectodérmico primitivo periférico y carcinoma adrenocortical²⁸⁻³¹.

En la [tabla 2](#) se muestran sus características distintivas.

Recomendación:
nivel de evidencia 4, grado de recomendación D

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales del hemangioma infantil en fase proliferativa e involutiva

Diagnóstico	Glioma nasal	Quieste dermoide	Miofibromatosis infantil	Hemangioma congénito ³²	Pilomatricoma ³³	Lipoma
Edad de presentación	Al nacimiento	Al nacimiento	Al nacimiento o primer año de vida	Al nacimiento	Cualquier edad, alta incidencia en la infancia	Cualquier edad
Clínica	Neoformación de pared nasal lateral, puede provocar obstrucción nasal	Neoformación subcutánea originada en las líneas de fusión embrionaria, asintomáticas, de crecimiento lento	En su forma localizada se presenta como lesiones superficiales firmes; pueden tener una coloración roja o purpúrica	Tumoración similar al hemangioma infantil, pero ya desarrollado desde el nacimiento	Neoformaciones firmes del color de la piel o azuladas; el 50% ocurren en la cabeza y el cuello	Nódulos subcutáneos indoloros, suaves; ocurren mayormente en el tronco y las extremidades
Diagnóstico	Neuroblastoma ³⁴	Síndrome de Bean	Histiocitosis de células de Langerhans	Granuloma piógeno ³²	Angioma en penacho ³²	Hemangioendoteloma kaposiforme ³²
Edad de presentación	Al nacimiento, infancia temprana	Al nacimiento	Infancia temprana	Infancia, raro antes de los 4 meses	Al nacimiento, infancia temprana	Al nacimiento, infancia temprana
Clínica	Masa abdominal asintomática de consistencia firme y adherida a planos profundos; en la piel pueden presentarse metástasis del tumor	Numerosas malformaciones venosas cutáneas difusas; afectan las palmas y las plantas	Pápulas de color café o purpúricas, asintomáticas, diseminadas en cualquier parte del cuerpo	Nódulos rojizos, de aparición después de un trauma menor, de hasta 10 mm de diámetro, principalmente en la cara y el cuello; fácilmente sangran	Placas firmes de color rojo violáceo, con bordes mal definidos, afectando mayormente las extremidades y el tronco; el 10% presentan fenómeno de Kasabach-Merritt	Masa subcutánea purpúrica de crecimiento acelerado, suele involucrar extremidades provocando limitación al movimiento y dolor. 70% desarrollan fenómeno de Kasabach-Merritt. De aparición en los primeros 2 años de vida, hasta 60% en el período neonatal

El algoritmo de diagnóstico usado en la evaluación de anomalías vasculares debe basarse en un examen clínico apropiado que incluya una anamnesis específica y una exploración física detallada. El aspecto más importante de la anamnesis es el tiempo de aparición de la lesión y la evolución clínica, es decir, si la lesión estaba presente al nacimiento (malformaciones vasculares) y si la tasa de crecimiento es proporcionada o desproporcionada al crecimiento del niño. Una excepción es el subtipo de hemangiomas congénitos, que pueden ser rápidamente involutivos (RICH), no involutivos (NICH) o parcialmente involutivos (PICH), cuya etapa proliferativa ocurre *in utero*. Los RICH pueden ser altamente vasculares y causar en ocasiones estados pre- y perinatales de sobrecarga o trombocitopenia posnatal transitoria autorresolutiva³².

Sugerimos solicitar a los padres fotografías anteriores de las lesiones del paciente en caso de que exista

duda sobre la evolución de la progresión de la lesión vascular; si se evidencia una progresión desproporcionada al crecimiento del paciente, el diagnóstico de HI proliferativo es más probable.

Punto de buena práctica

Asociaciones

Los HI pueden presentarse en otros órganos diferentes de la piel, pero signos cutáneos como la presencia de cinco o más HI, o un hemangioma segmentario en la cara o el área lumbosacra, deberán hacer descartar HI hepáticos, síndrome PHACE y síndrome LUMBAR, respectivamente³⁵⁻³⁷.

Recomendación:
nivel de evidencia 4, grado de
recomendación D

El hígado es el sitio extracutáneo más comúnmente afectado. Otros lugares donde puede presentarse el HI son el tracto gastrointestinal, el cerebro, el mediastino y los pulmones. El HI hepático puede presentar complicaciones, como hipotiroidismo, insuficiencia cardíaca congestiva, sangrado y síndrome compartimental abdominal. Aunque las diversas guías de práctica clínica han recomendado realizar un estudio de imagen para el tamizaje de HI hepático en caso de presentar cinco o más hemangiomas cutáneos (punto de corte aún controversial), se han realizado estudios prospectivos multicéntricos en los que se han encontrado casos de HI hepáticos en pacientes con menos de cinco hemangiomas cutáneos. Mahon et al.³⁵ en un estudio retrospectivo, encontraron 71 HI hepáticos, de los cuales el 14% correspondieron a pacientes con un solo HI cutáneo. Por lo tanto, se ha propuesto realizar estudios complementarios de extensión (USG hepática) basándose en la sintomatología más que en el número de HI^{2,35}.

El síndrome PHACES (OMIM #606519) afecta a 25-67% de los pacientes con hemangiomas faciales o extrafaciales grandes. Se desconoce su causa, pero es importante reconocerlo para descartar anomalías asociadas; en el año 2016 se revisaron los criterios para su diagnóstico (Tabla 3 y Figs. 8 y 9)^{36,38}.

Además del síndrome PHACES se han descrito otros síndromes que asocian HI lumbosacro o perineal segmentario, o que se extiende a una de las extremidades inferiores; estos son los síndromes LUMBAR, PELVIS y SACRAL (Tablas 4 a 6), acrónimos que describen los hallazgos en los casos reportados, pero ninguno de ellos ha sido aún universalmente aceptado ni reconocido por OMIM³⁷.

Complicaciones

Además de las asociaciones que puede presentar un HI extenso o segmentario, deberán descartarse otras posibles alteraciones producidas por un HI según su localización, para anticiparse a su presentación realizando intervenciones que las prevengan o detengan. En la tabla 7 se describen las complicaciones que pueden presentarse de acuerdo con la topografía del HI.

La ulceración es una complicación importante y la más común de los HI. Antes del uso de betabloqueadores, la



Figura 8. A y B: síndrome de PHACES.

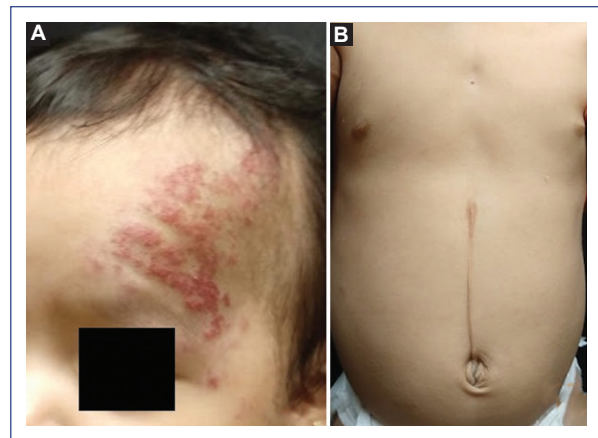


Figura 9. A: hemangioma infantil facial segmentario en involución; **B:** rafe supraumbilical, el contexto de lactante mayor con síndrome de PHACES.

incidencia estimada era del 15-30%; en la actualidad, ocurre hasta en el 10% de todos los HI. Los sitios con mayor frecuencia de ulceración son el labio inferior, el cuello y el área anogenital. Los factores clínicos asociados a la ulceración son la localización segmentaria parcial, la localización en la zona del pañal y el tamaño mayor de 5 cm. Un estudio realizado por Faith et al⁴⁵, encontró como factor asociado la raza negra, pero se sugiere que esto se debe a la existencia de barreras asistenciales y al consecuente retraso en el diagnóstico y la referencia a unidades especializadas para su tratamiento. La ulceración se asocia a dolor, sangrado, interferencia con las actividades diarias e infecciones; el área del pañal tiene un mayor riesgo de estas complicaciones, y por tanto deberá vigilarse proactivamente. Existen cambios en el hemangioma que

Tabla 3. Síndrome PHACES³⁸

Acrónimo (en inglés)	Criterios mayores	Criterios menores
<i>Posterior fossa and structural brain malformations</i>	Anomalías de la fosa posterior (complejo Dandy-Walker, hipoplasia o displasia de cerebro medio o posterior)	<ul style="list-style-type: none"> – Anomalías de la línea media (hipoplasia o agenesia del cuerpo caloso o <i>septum pellucidum</i>) – Malformación del desarrollo cortical (polimicrogiria, heterotopia, displasia cortical) – Ausencia de glándula pituitaria o silla turca parcialmente vacía – Hemangioma intracraneal (conducto auditivo interno, cisterna del ángulo pontocerebeloso)
<i>Hemangioma</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Hemangioma > 5 cm de diámetro en la cabeza, incluyendo la piel cabelluda – Hemangioma del cuello, el tronco superior o el tronco y la extremidad superior proximal 	
<i>Arterial anomalies of cervical and cerebral vessels</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Anomalías de arteriales cervicales o cerebrales mayores (incluye la carótida interna, la cerebral anterior, posterior y media, y el sistema vertebrobasilar): displasia, hipoplasia, estenosis u oclusión, origen o curso aberrante – Displasia de las grandes arterias cerebrales – Estenosis arterial u oclusión con o sin colaterales, moyamoya – Ausencia o hipoplasia moderada a grave de grandes arterias cerebrales o cervicales – Origen o curso aberrante de grandes arterias cerebrales o cervicales, excepto de variantes de arcos comunes como arco bovino – Anastomosis carótida-vertebrobasilar persistente 	<ul style="list-style-type: none"> – Aneurisma de arterias cerebrales
<i>Cardiac defects (especially coarctation of the aorta)</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Anomalías del arco aórtico – Coartación de aorta – Displasia – Aneurisma – Origen aberrante de arteria subclavia con o sin anillo vascular 	<ul style="list-style-type: none"> – Defecto septal interventricular – Arco aórtico doble o derecho – Anomalías venosas sistémicas
<i>Eye anomalies</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Anomalías del segmento posterior (vítreo primario hiperplásico persistente, vasculatura fetal persistente, anomalías vasculares retinianas, hipoplasia del nervio óptico, estafiloma peripapilar, anomalía de <i>morning glory</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> – Anomalías del segmento anterior (esclerocórnea, cataratas, coloboma, microftalmia)
<i>Sternal defects and supraumbilical raphe</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Defecto esternal: fosa/hendidura – Rafe supraumbilical 	<ul style="list-style-type: none"> – Hipopituitarismo – Tiroides ectópica – Pápula esternal de la línea media/hamartoma
<ul style="list-style-type: none"> – Diagnóstico definitivo <ul style="list-style-type: none"> • Hemangioma en cabeza característico + 1 criterio mayor o 2 menores • Hemangioma en cuello, tronco superior o tronco y extremidad superior + 2 criterios mayores – Diagnóstico posible <ul style="list-style-type: none"> • Hemangioma en cabeza característico + 1 criterio menor • Hemangioma en cuello, tronco superior o tronco y extremidad superior + 1 criterio mayor o 2 menores • Sin hemangioma + 2 criterios mayores 		

preceden a la ulceración, tales como una zona grisácea superficial, y factores como fricción y humedad mantenida³⁹ (Fig. 10).

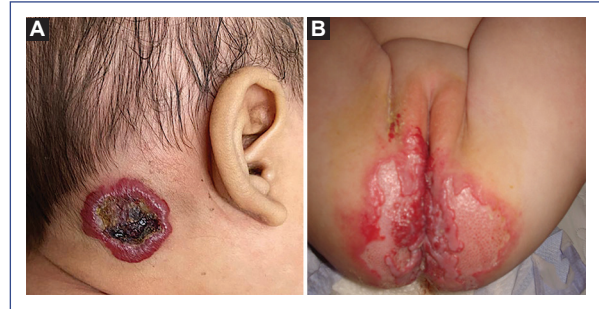
Recomendamos tratar con propranolol oral a los pacientes con HI de localización periocular, genital/perineal, intertriginosa, centrofacial, en el conducto auditivo externo, la vía aérea o el hígado, así como de

distribución segmentaria o de tamaño mayor de 5 cm, para evitar complicaciones y secuelas.

Recomendación:
nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A

Tabla 4. Acrónimo del síndrome LUMBAR (en inglés)

L	<i>Lower body congenital infantile hemangiomas and other skin defects</i>
U	<i>Urogenital anomalies and ulceration</i>
M	<i>Myelopathy</i>
B	<i>Bony deformities</i>
A	<i>Anorectal malformations and arterial anomalies</i>
R	<i>Rectal anomalies</i>

**Figura 10. A y B:** hemangioma infantil ulcerado.**Tabla 5.** Acrónimo del síndrome PELVIS (en inglés)

P	<i>Perineal hemangiomas</i>
E	<i>External genital malformations</i>
L	<i>Lypomielomeningocele</i>
V	<i>Vesicorenal anomalies</i>
I	<i>Imperforate anus</i>
S	<i>Skin tags</i>

Tabla 6. Acrónimo del síndrome SACRAL (en inglés)

S	<i>Spinal dysraphism</i>
A	<i>Anogenital anomalies</i>
C	<i>Cutaneous anomalies</i>
R	<i>Renal and urologic anomalies</i>
A	<i>Angioma</i>
L	<i>Lumbosacral localization</i>

Secuelas

Las secuelas cosméticas se presentan en el 46-69% de los HI no tratados, principalmente a mayor edad del niño, en hemangiomas mixtos, localizados sobre todo en la región central facial y el tronco (tórax y mamas), esto en relación con el porcentaje de involución del HI. Pueden observarse telangiectasias en el 36-84%, tejido fibroadiposo residual en el 47-68%, piel redundante en el 16%, anetodermia en el 33% y cicatrices en el 5-13%.⁴⁶

Clinimetría

Debido a las complicaciones y secuelas que pueden derivar de un HI, es de relevancia la vigilancia

previa y durante el tratamiento. Hasta el momento no existe una forma estandarizada para su seguimiento y la evaluación de su crecimiento o regresión. Se han propuesto diversos métodos, como el análisis colorimétrico, la USG, fotografías, estereofotogrametría 3D o termografía, sin lograr un consenso sobre su uso. Por tal motivo, se han creado también diversas escalas, que al momento no están totalmente aceptadas, pero que pueden ser útiles para el seguimiento del HI⁴⁷⁻⁴⁹.

Aparte del seguimiento clínico que se debe otorgar, también es de relevancia la afectación de la calidad de vida de los pacientes con HI, pero principalmente de su familia o de sus cuidadores, ya que el padecimiento implica incertidumbre respecto a su origen y pronóstico, además de que se ha descrito que se sienten juzgados, con sentimientos de culpa, e incluso consideran al HI como una discapacidad, y esto aunado a los costos del tratamiento y a que las atenciones implican disminuir el tiempo de trabajo, tomar licencia parental o días libres no remunerados. Existen cuestionarios de calidad de vida aplicables en población pediátrica y exclusivamente en dermatología; no obstante, Boccara et al.⁵⁰ han elaborado y validado un cuestionario dirigido específicamente a la población con HI. En la [tabla 8](#) se describen las escalas disponibles para la evaluación de los pacientes con HI.

Recomendamos que la evaluación clínica de los hemangiomas se complemente con las escalas clínicas de gravedad y de respuesta al tratamiento, con el fin de tener parámetros objetivos sobre su evolución.

Recomendación:
nivel de evidencia 4, grado de
recomendación D

Tabla 7. Posibles complicaciones según la topografía y la morfología del hemangioma infantil

Características del hemangioma infantil	Complicaciones
En guante de ciclista, labios, columnela, hélix, cuello, otras áreas intertriginosas y anogenital Grande, segmentario o mixto	Ulceración y, consecuentemente, dolor, sangrado e infección ³⁹
Periocular	Astigmatismo Obstrucción del eje visual Obstrucción del conducto nasolacrimal Ptosis Ambliopía Estrabismo Proptosis Anisometropía
Preauricular, mandíbula, nasal, labio inferior, mentón, cuello anterior	Obstrucción de vía aérea ^{40,41}
Perioral	Dificultades en la alimentación Retraso en la erupción dental Hipoplasia del esmalte dental ⁴²
Conducto auditivo externo	Hipoacusia conductiva ⁴³
Hepático o cutáneo grande	Hipotiroidismo (por expresión de yodotironina de yodinasas tipo 3 en el endotelio del tumor) ²⁴
Hepático	Insuficiencia cardíaca, falla hepática, síndrome compartimental abdominal, falla de medro ⁴⁴

Tratamiento

Aunque el curso del HI es autolimitado, en algunos casos su presencia puede comprometer funciones vitales o sensoriales, o causar desfiguración, así como complicarse con sangrado o ulceración. Por ello, se utilizaban corticosteroides, interferón alfa o vincristina como opciones de tratamiento, hasta que Léauté-Labrèze et al.⁵⁵, en el año 2008, reportaron su observación de mejoría de los HI con el uso de propranolol en 11 casos, los dos primeros por serendipia al ser tratados debido a una cardiopatía. Desde entonces, los betabloqueadores (antagonistas de los receptores adrenérgicos beta), principalmente los β_2 , cuyos receptores se encuentran en los queratinocitos, los fibroblastos, los melanocitos y las células de las glándulas apocrinas, son utilizados en el tratamiento del HI por vía tópica o sistémica⁵⁵.

Se desconoce el mecanismo exacto por el que los betabloqueadores inhiben el crecimiento del HI. En estudios *in vitro*, especialmente con propranolol, hasta el momento se ha observado que este fármaco:

- Inhibe la proliferación de células endoteliales interrumpiendo el ciclo celular.
- Induce la apoptosis.
- Inhibe la migración de células endoteliales.

- Inhibe el factor inducible por hipoxia $1-\alpha$, el factor derivado de células del estroma $1-\alpha$, la producción de VEGF, la activación del receptor del VEGF y la señalización en las vías AKT o ERK, mecanismos implicados en la supervivencia de las células endoteliales, la migración y la tubulogénesis.
- Inhibe la proliferación de células madre del HI dependientes del receptor adrenérgico beta, así como la producción de VEGF y de FGF por estas células.
- Acelera la diferenciación adipogénica de células madre en células del HI⁵⁶.

De acuerdo con la clasificación del HI, existen opciones de tratamiento tópico, sistémico y terapias coadyuvantes ante complicaciones o secuelas, o para acelerar su desaparición (Figs. 11-14).

TRATAMIENTO TÓPICO

El maleato de timolol es el tratamiento tópico disponible para el HI. Es un betabloqueador no selectivo que solo es útil en el HI superficial y se cuenta con otras restricciones para su uso. En México no existen presentaciones tópicas comerciales, por lo que se hace uso de la preparación en gotas oftálmicas o en formulaciones magistrales al 0.5%.

Tabla 8. Escalas para la evaluación de los pacientes con hemangioma infantil

Autor	Año	Nombre	Objetivo	Validación	Conformación
Janmohamed et al. ⁵¹	2011	<i>The Hemangioma Activity Score (HAS)</i>	Evaluación de actividad del hemangioma	Coefficiente de correlación 0.97	8 ítems, 1 de ellos sobre la presencia de úlcera
Haggstrom et al. ⁵²	2012	<i>The Hemangioma Severity Scale (HSS) y Hemangioma Dynamic Complication Scale (HDCS)</i>	Evaluación de la gravedad del hemangioma, punto de corte para iniciar tratamiento sistémico	Sensibilidad 94% Especificidad 89%	8 ítems sobre gravedad y 12 sobre complicaciones
Semkova et al. ⁵³	2015	<i>The Haemangioma Activity and Severity Index (HASI)</i>	Evaluación de gravedad y actividad del hemangioma Punto de corte para iniciar tratamiento sistémico	Fiabilidad > 0.8	8 ítems de actividad y 7 de gravedad
Léauté-Labréze et al. ⁵⁴	2020	<i>The Infantile Hemangioma Referral Score (IHReS)</i>	Facilitar la identificación de pacientes que ameritan referencia a especialista y que esta sea oportuna	Sensibilidad 96.5% Especificidad 55% Fiabilidad interevaluador k de Fleiss: 0.60-0.73 para expertos, 0.55-0.64 para médicos de primer contacto Fiabilidad intraevaluador k de Cohen: 0.77 para expertos y 0.71 para médicos de primer contacto	Algoritmo de 2 partes con un total de 12 preguntas
Boccaro et al. ⁵⁰	2015	<i>Haemangioma Family Burden questionnaire (HFB)</i>	Evaluación de la calidad de vida de los padres o cuidadores de los niños con hemangiomas infantiles	α de Cronbach: 0.93	23 ítems sobre afectación de la calidad de vida en las dimensiones de vida familiar, relaciones y trabajo, sentimientos y emociones, psicología y manejo de la enfermedad

En los lactantes mayores de 42 semanas de edad gestacional corregida, con peso normal al nacer y exploración clínica de la esfera cardiovascular sin evidencia de enfermedad ni antecedentes maternos de enfermedades del tejido conectivo, con un HI proliferativo de menos de 1 mm de espesor y menos de 2 cm de diámetro, sin ulceración o con ulceración mínima, localizado en las extremidades o en el tronco (excepto en la región mamaria o genital), recomendamos la aplicación tópica de una gota de maleato de timolol al 0.5%, en gel o en solución, dos veces al día por 6 a 9 meses, en lugar de vigilancia activa.

Recomendación:
nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A

En pacientes con estas características, el tratamiento tópico con maleato de timolol al 0.5% en gel o en solución (una gota dos veces al día) disminuyó el color y el volumen del HI en un 39-83%, comparado con una disminución del 1-11% en quienes recibieron vigilancia activa. La efectividad es del 70% con tratamiento por 1 a 3 meses y del 92% cuando se administra por 6 a 9 meses. Al inicio se aclara el color y paulatinamente disminuye el volumen⁵.

Recomendamos vigilar cada mes a los lactantes entre 42 y 54 semanas de edad gestacional corregida con un HI superficial y pequeño, ya que, si se hace evidente la proliferación hacia el tejido profundo, podrían requerir un cambio de manejo, de tratamiento tópico con timolol a tratamiento sistémico con propranolol oral.

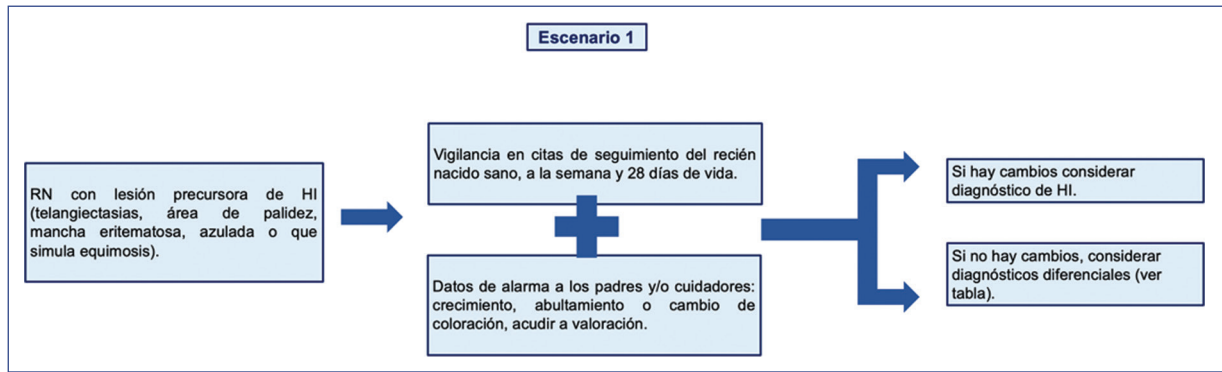


Figura 11. Escenario 1.

Recomendación:
nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A

Se deben realizar interrogatorio y exploración física de la esfera cardiovascular en los lactantes con HI antes de prescribir timolol tópico.

Se debe preguntar sobre:

- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y muerte súbita, así como sobre enfermedades del tejido conectivo en la madre.
- Eventos de cianosis, palidez o apnea en el niño.
- Enfermedades infecciosas agudas de las vías respiratorias y del aparato digestivo en las 48 horas anteriores a la consulta.

Se deben explorar el pulso, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria durante la consulta.

Punto de buena práctica

Recomendamos no administrar timolol tópico en lactantes con menos de 42 semanas de edad gestacional corregida o con bajo peso al nacer, debido a los potenciales efectos adversos relacionados con la absorción sistémica, pues son pacientes con una barrera epidérmica más delgada y mayor superficie corporal en relación con el peso.

Recomendación:
nivel de evidencia 4, grado de recomendación D

Recomendamos no administrar timolol tópico en HI ulcerados, profundos ni extensos, en virtud de la potencial absorción sistémica y sus efectos adversos secundarios, además de que estos ameritan tratamiento oral.

Recomendación:
nivel de evidencia 4, grado de recomendación D

Los efectos indeseables de la aplicación tópica de timolol al 0.5% en niños mayores de 42 semanas de edad gestacional corregida incluyen irritación local en el 3.4% y broncoespasmo en el 0.4%; en este grupo de edad no se han encontrado efectos cardiovasculares que hayan requerido la suspensión del tratamiento. En niños prematuros se encontró bradicardia sintomática en el 9% (los pacientes afectados eran prematuros y de bajo peso)⁵.

Debido a que existe potencial absorción sistémica con la aplicación periorcular, transconjuntival o intertriginosa de timolol tópico al 0.5%, no es conveniente aplicarlo en HI periorculares o en pliegues (periorcular o transconjuntival, o intertriginoso)⁵⁷.

Dado que el timolol tópico no pasa por metabolización hepática, la administración en HI extensos, profundos o ulcerados predispone a su absorción sistémica y a efectos adversos cardiovasculares⁵⁷.

Se espera que los HI pequeños y superficiales dejen poco o ningún tejido cicatricial, como piel atrófica y con telangiectasias, aun cuando solo reciban vigilancia activa. El tratamiento temprano con timolol tópico podría disminuir el riesgo de cicatrización desfigurante.

Punto de buena práctica

Es necesaria mayor evidencia científica que apoye la terapia activa tópica del HI. Deben realizarse estudios aleatorizados que comparen el manejo de niños de más de 42 semanas de edad gestacional corregida, con HI pequeño, superficial, tratado con timolol tópico frente a vigilancia activa, o con propranolol oral, o con atenolol

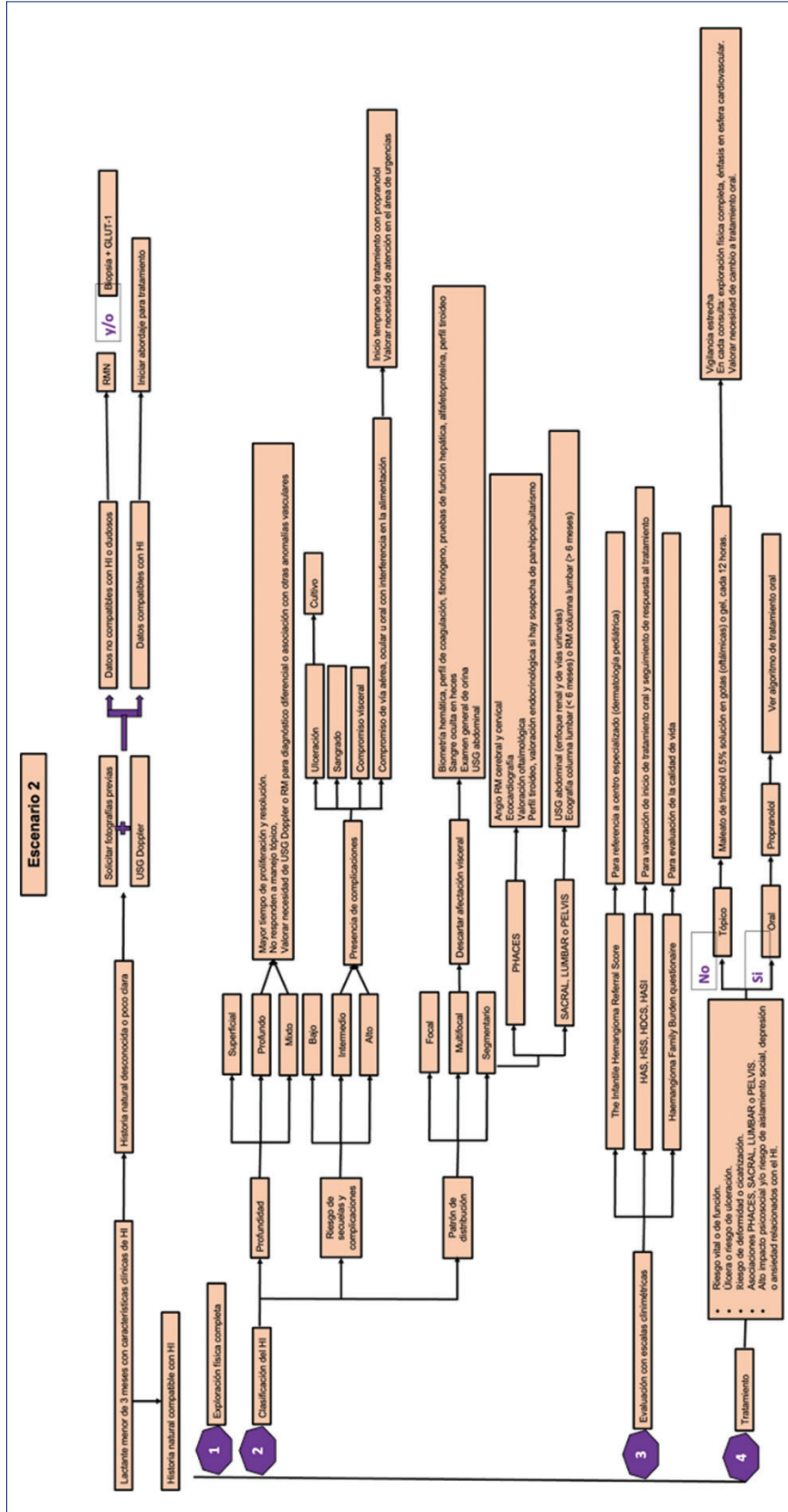


Figura 12. Escenario 2.

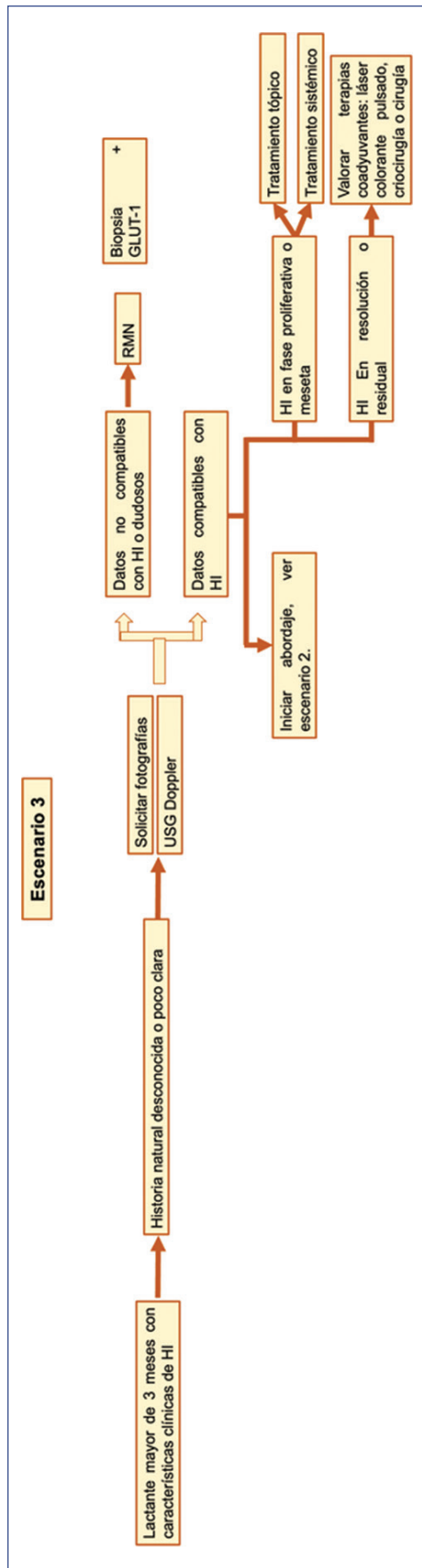


Figura 13. Escenario 3.

oral, para evaluar la eficacia y la seguridad en el corto, mediano y largo plazo, así como la calidad del tejido cicatricial en los diferentes grupos.

Área de oportunidad

Existen reportes de otros tratamientos tópicos, tales como corticosteroides intralesionales, bleomicina intralesional, propranolol intralesional, corticosteroides de muy alta potencia tópicos, propranolol, carteolol e imiquimod tópico; sin embargo, se han abandonado como opción debido a sus efectos secundarios sistémicos y cutáneos, así como por su baja eficacia. En un estudio observacional con un pequeño número de pacientes, la comparación de aplicación tópica de timolol frente a imiquimod no demostró superioridad y sí se presentaron más efectos adversos con imiquimod (irritación, dolor y erosión), por lo que no se recomienda su uso⁵⁸.

En relación con las opciones de tratamiento tópico ante una complicación del HI, como ulceración o sangrado, no recomendamos el tratamiento con un betabloqueador tópico. Recomendamos utilizar propranolol oral en los HI profundos o ulcerados, ya que alcanza mejores concentraciones en los tejidos profundos que el timolol tópico. La ulceración de los HI ocurre cuando la proliferación excede el riego sanguíneo del HI. El propranolol disminuye la proliferación y el riego sanguíneo del HI.

**Recomendación:
nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A**

Recomendamos no utilizar antibióticos tópicos ni sistémicos de manera profiláctica en los HI ulcerados, a no ser que existan datos clínicos característicos de un proceso infeccioso sobreañadido.

**Recomendación:
nivel de evidencia 4, grado de recomendación D**

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Propranolol oral

El propranolol oral es ahora el fármaco de primera línea para el manejo del HI en fase proliferativa que requiere tratamiento sistémico. Fue aprobado para este uso por la Food and Drug Administration (FDA) en

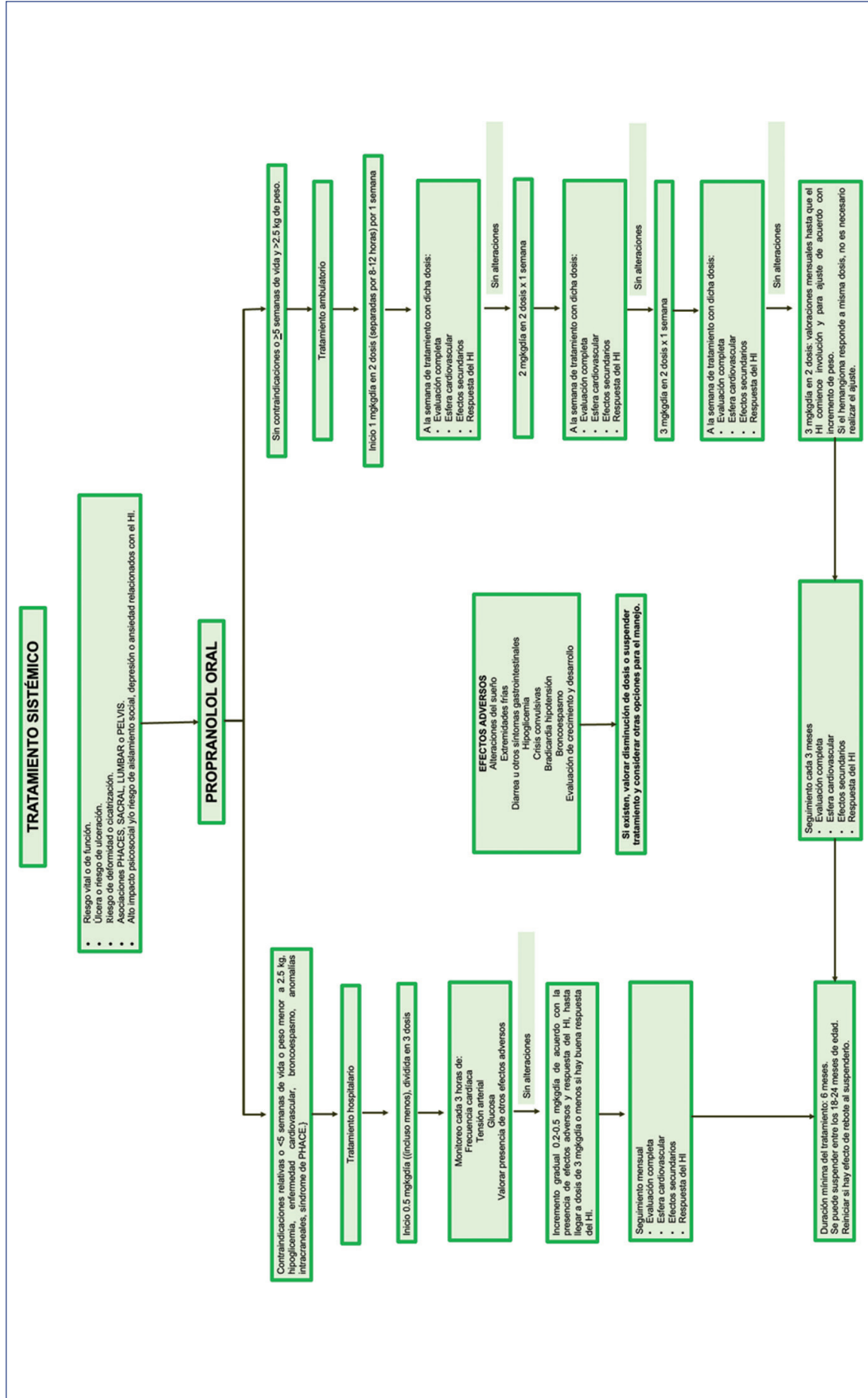


Figura 14. Escenario 4.

marzo de 2014 y en México fue incluido en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud en febrero de 2021⁵⁹.

– Indicaciones^{4,60}

Recomendamos propranolol oral como tratamiento de primera línea para tratar el HI en fase proliferativa cuando:

- Pone en riesgo la vida o la función de órganos o sistemas: compromiso potencial o real de la vía aérea, compromiso de la visión (riesgo de ambliopía por obstrucción visual o astigmatismo inducido por presión), compromiso por compresión de la médula espinal, compromiso cardíaco (p. ej., hemangioma hepático grande), involucro del canal auditivo causando infecciones de repetición, HI cutáneo asociado a HI hepático (en colaboración con otras especialidades), asociación con hipotiroidismo o hemangioma grande que afecta el crecimiento del paciente.
- Hay úlcera o riesgo de ulceración, principalmente en los hemangiomas en el área genital.
- Hay riesgo de deformidad o cicatrización. Las áreas de alto riesgo son los labios, la nariz, las mejillas, los pabellones auriculares, la punta nasal y la región mamaria. Los HI con superficie irregular pueden dejar cicatrices.
- Hay riesgo de asociación con anomalías estructurales, como los síndromes PHACE y LUMBAR (SACRAL o PELVIS), y en los hemangiomas multifocales,
- El hemangioma tiene alto impacto psicosocial, tal como una interacción anormal de los padres con su bebé, a pesar de recibir una explicación adecuada sobre la enfermedad y su evolución natural.
- El hemangioma tiene un tamaño considerable y se estima que continuará visible entre los 3 y 8 años de edad.
- Existen riesgos de presentar aislamiento social, depresión o ansiedad relacionados con el HI.

**Recomendación:
nivel de evidencia 1++, grado de
recomendación A**

– Momento ideal para el inicio del tratamiento

El tratamiento debe iniciarse antes de que se desarrollen cambios cutáneos permanentes o complicaciones; de preferencia en las primeras 4 a 6 semanas de vida, al inicio de la fase proliferativa.

– Evaluación previa al inicio del tratamiento

En todos los pacientes deben realizarse una anamnesis y una exploración física completa con signos vitales, con la finalidad de descartar problemas cardiovasculares y respiratorios. No se considera necesaria la evaluación cardiológica exhaustiva en pacientes asintomáticos, sin patología cardíaca previa.

Deberá realizarse un electrocardiograma en los siguientes casos:

- Frecuencia cardíaca menor que la esperada para la edad: < 100 l.p.m. en menores de 3 meses, < 90 l.p.m. entre 3 y 6 meses, y < 80 l.p.m. entre 6 y 12 meses.
- Historia familiar de cardiopatía congénita o arritmias.
- Historia materna de enfermedad del tejido conectivo.
- Historia personal de arritmia o detección de esta en la exploración.

– Dosis y condiciones para el inicio, e incremento de dosis

La dosis recomendada de propranolol es de 3 mg/kg/día, divididos en dos dosis con al menos 9 horas de separación, de acuerdo con las recomendaciones de la FDA, la Agencia Europea de Medicamentos y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de México.

En lactantes sanos de 5 semanas de edad o mayores se recomienda iniciar el propranolol en forma ambulatoria, con dosis de 1 mg/kg/día e incremento gradual de 1 mg/kg/día por semana a lo largo de las siguientes 2 semanas, para alcanzar la dosis de 3 mg/kg/día^{54,57}. Se considera prudente el inicio en el consultorio, con monitoreo de la frecuencia cardíaca y la presión arterial cada hora por las siguientes 2 horas⁴.

En el ensayo clínico realizado con 456 pacientes comparando frente a placebo cuatro regímenes de propranolol, con 1 o 3 mg/kg/día por 3 o 6 meses, el régimen de 3 mg/kg/día durante 6 meses fue superior, con resolución completa o casi completa en el 60% de los pacientes, contra el 4% en los pacientes del grupo que recibió placebo ($p < 0.0001$)⁶¹.

Se recomienda hospitalizar a los pacientes, con la finalidad de monitorear la frecuencia cardíaca y la glucemia cada hora por 3 horas, en las siguientes condiciones:

- Pacientes menores de 4 semanas o peso inferior a 2.5 kg.
- Lactantes con tendencia a la hipoglucemia.
- Pacientes con síndrome PHACE, por el riesgo de infarto cerebral, principalmente cuando se documenta displasia arterial u otra anomalía neurovascular en la cabeza o el cuello (realizar antes del inicio, si es posible, RM o angio-RM de cabeza y cuello).

- Ulceración progresiva del hemangioma antes o durante el tratamiento.
- Efectos adversos significativos, como alteraciones importantes del sueño.

En estos pacientes se sugiere que la dosis inicial de propranolol sea menor, 0.5 mg/kg/día dividida en tres tomas, y que el incremento de dosis sea más lento, para minimizar el riesgo de cambios abruptos en la presión arterial^{4,62}.

Punto de buena práctica

– Recomendaciones para la administración

- Se debe administrar por vía oral utilizando una jeringa dosificadora o diluido en una pequeña cantidad de fórmula láctea o leche materna (5 ml en niños con menos de 5 kg de peso y 15 ml en los de más de 5 kg de peso); puede ser en biberón (mientras este respete el volumen indicado) y en menos de 2 horas desde su preparación.
- En caso de que el paciente vomite durante la administración o no tome todo el medicamento, se recomienda no administrar otra dosis antes de la siguiente programada.
- La administración debe realizarse con o inmediatamente después de la alimentación. En caso de ayuno o mala ingesta, suspender temporalmente el tratamiento, debido al riesgo de hipoglucemia⁴.

Todos los padres deben recibir instrucciones por escrito sobre la administración del medicamento⁶².

– Contraindicaciones absolutas⁵

- Choque cardiogénico.
- Bradicardia sinusal.
- Hipotensión.
- Bloqueo cardíaco mayor que primer grado.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Asma bronquial con broncoespasmo activo.
- Hipersensibilidad conocida al fármaco

– Contraindicaciones relativas que ameritan considerar asesoría especializada⁶²

- Coartación de aorta.
- Broncoespasmo o enfermedad bronquial.

– Efectos adversos

- Alteraciones leves:
 - Trastornos del sueño.
 - Extremidades frías.
 - Diarrea y otros síntomas gastrointestinales.
- Alteraciones graves:
 - Episodios de hipoglucemia, crisis convulsivas.
 - Bradicardia e hipotensión.

- Incremento de la resistencia de las vías aéreas de mediano calibre: hiperreactividad bronquial, broncoespasmo, bronquiolitis y sibilancias inducidas por frío.
- Reducción de la tasa de filtración glomerular.

Los efectos secundarios son poco frecuentes, menos del 4% de los casos, siendo las alteraciones del sueño las más comunes, seguidas de hipotensión asintomática; otros síntomas cardiovasculares y respiratorios se han presentado en menos del 1% de las series⁶³. En la mayor parte de los casos, la aparición de efectos secundarios no requiere la suspensión del tratamiento, y cuando se presentan efectos secundarios mayores (hipoglucemia, alteraciones respiratorias o cardíacas), estas responden a la suspensión temporal del fármaco o a la disminución de la dosis.

Por último, debe considerarse como probable efecto secundario del tratamiento con propranolol oral la afectación del neurodesarrollo. En teoría, el propranolol podría tener efectos cerebrales, ya que es un betabloqueador altamente lipófilo, que tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Los estudios en adultos usuarios de propranolol han mostrado alteraciones en la memoria a corto y largo plazo, la función psicomotora y el estado de ánimo. El uso prenatal de propranolol se ha relacionado con deterioro cognitivo a largo plazo. Por lo anterior, se han generado dudas sobre los potenciales efectos sobre el sistema nervioso central en los pacientes que lo reciben para el tratamiento del HI. Léauté-Labrèze et al.⁶¹ no observaron diferencias en el neurodesarrollo en los pacientes tratados con propranolol comparados con los que recibieron placebo durante 96 semanas. Otros cuatro estudios sobre el neurodesarrollo en pacientes con HI tratados con propranolol muestran resultados contradictorios; dos series de casos, evaluando un total de 272 pacientes, mostraron retraso motor grueso en el 4.8 y el 6.9% de los pacientes^{64,65}.

– Vigilancia durante el tratamiento

- Se recomienda la monitorización mensual hasta que el HI muestre una clara involución, y a partir de ese momento cada 3 meses hasta que se suspenda el tratamiento. En situaciones como ulceración o grandes lesiones faciales, se recomienda una monitorización más frecuente.
- Debe incrementarse la dosis en forma progresiva, acorde al aumento de peso del paciente.
- Si el HI responde bien al tratamiento, puede no ser necesario incrementar la dosis conforme aumente el peso del paciente.

- Se recomienda realizar el monitoreo de forma objetiva y evaluando la mejoría en la calidad de vida con las herramientas mencionadas en el apartado de clinimetría.

– Suspensión del tratamiento

La duración del tratamiento es de al menos 6 meses; el tiempo óptimo aún no se ha determinado y puede variar de 6 a 24 meses.

El propranolol puede suspenderse con seguridad sin necesidad de una disminución gradual de la dosis.

El 10-25% de los hemangiomas infantiles mostrarán recrecimiento al suspender el propranolol, generalmente mínimo y temporal; si es importante, debe considerarse reiniciarlo. El riesgo de recrecimiento es menor después de los 17 meses de edad⁶⁶.

Corticoesteroides orales

El tratamiento del HI con corticosteroides sistémicos ha sido reemplazado por el tratamiento con propranolol por vía oral. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos siguen siendo una opción de tratamiento para los pacientes con hemangiomas complicados o para quienes está contraindicado el tratamiento con betabloqueadores, en dosis de 2-3 mg/kg/día, con periodos desde 1 semana hasta 12 meses de duración o intermitentes, cuando sean necesarios⁶⁷.

En algunos estudios se ha demostrado que los corticosteroides sistémicos tienen una eficacia similar a la del propranolol oral para inducir la reducción del volumen del HI. Los ensayos clínicos que compararon propranolol y los corticosteroides sistémicos demostraron buena respuesta al tratamiento, definida ampliamente como la interrupción de la progresión y la disminución del volumen. Los efectos adversos fueron generalmente leves y ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo con corticosteroides^{5,19,62}.

Recomendamos tratar los HI con propranolol en lugar de con corticosteroides orales, pues aunque la involución de los hemangiomas es similar (eficacia similar), los efectos adversos de los corticosteroides orales (hirsutismo, facies de luna llena, estrías cutáneas, acné, hiperglucemia, hipertensión, mayor susceptibilidad a las infecciones, úlcera péptica, miopatía, trastornos de la conducta, catarata subcapsular posterior, osteoporosis, fracturas vertebrales por compresión, inhibición o detención del crecimiento en niños, hipopotasemia, náuseas y catabolismo proteico, insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes susceptibles, aumento de la presión intracraneal con papiledema, aumento de la presión intraocular, glaucoma, debilidad muscular,

pérdida de masa muscular, necrosis aséptica de las cabezas humeral y femoral, fracturas patológicas de huesos largos, pancreatitis, distensión abdominal, esofagitis ulcerativa, impedimento en la cicatrización de heridas, petequias y equimosis, reacciones alérgicas, eritema facial, aumento en la sudoración, convulsiones, vértigo, cefalea, irregularidades menstruales, falta de respuesta adrenocortical de la hipófisis, particularmente en periodos de estrés, así como en trauma, cirugía o enfermedad, disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono, manifestaciones latentes de diabetes *mellitus*, aumento de requerimientos de insulina o de hipoglucemiantes orales en diabéticos, exoftalmos) son mayores que los del propranolol.

Recomendación:
nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A

El propranolol oral es el tratamiento de primera línea para el HI con alto riesgo de complicaciones; en casos graves seleccionados se puede considerar la combinación de betabloqueadores con un curso corto de corticosteroides sistémicos para acortar el tiempo de respuesta.

Recomendamos tratar los HI ulcerados con propranolol en combinación con corticosteroides orales, ya que aun cuando la eficacia de ambos como monoterapia es similar, la combinación ofrece un teórico efecto sinérgico que acelera la cicatrización de los HI ulcerados.

Recomendación:
nivel de evidencia 4, grado de recomendación D

Los HI ulcerados pueden ser extremadamente dolorosos y siempre dejan cicatrices. Numerosos estudios respaldan la eficacia y la reducción de los efectos secundarios del propranolol en relación con los corticosteroides sistémicos; sin embargo, en ciertos casos de HI con ulceración compleja, la monoterapia con propranolol puede no ser suficiente. Se ha reportado el beneficio del uso conjunto de esteroides sistémicos y propranolol en casos que fueron refractarios al cuidado conservador, la terapia con láser y el propranolol oral⁶⁸. Los estudios comparativos de propranolol solo frente a propranolol en asociación con prednisolona en HI no ulcerados mostraron que el propranolol tuvo un efecto terapéutico consistente y rápido en

comparación con la prednisolona, y la combinación de ambos tuvo una eficacia comparable, pero no superior, a la del propranolol solo⁶⁹. Hasta ahora no existen ensayos clínicos aleatorizados que hayan comparado la eficacia y la seguridad del propranolol en monoterapia frente al propranolol asociado con corticosteroides sistémicos.

Interferón alfa

El interferón alfa se ha utilizado con éxito para el tratamiento del HI, con tasas de éxito de hasta el 90% en HI resistentes a esteroides; sin embargo, los efectos adversos son significativos e incluyen reacciones similares a la gripe, erupción cutánea, síntomas gastrointestinales, elevación de las transaminasas, neutropenia y diplejía espástica. Hasta el 20% de los niños tratados con interferón alfa parecen desarrollar diplejía espástica. Por lo anterior, se considera como tratamiento de «último recurso»^{4,19}.

Recomendamos tratar los HI con propranolol oral como primera línea en lugar de con interferón alfa, ya que el propranolol se ha demostrado más eficaz y seguro.

Recomendación:
nivel de evidencia 3, grado de recomendación D

Vincristina

La vincristina se ha utilizado con éxito en el tratamiento de los HI que amenazan la vida o una función vital (vía aérea, orbital o hepática). La evidencia sobre la eficacia en el tratamiento de los HI con alto riesgo de complicaciones es escasa y proviene de informes aislados de casos⁷⁰.

La información sobre su seguridad proviene de estudios no relacionados con los HI, sino de ensayos de seguridad en su uso como quimioterapia contra el cáncer. Los efectos adversos incluyen irritación, neurotoxicidad, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, estreñimiento, parálisis de los nervios craneales y dolor óseo^{6, 19, 27, 62}.

Recomendamos tratar los hemangiomas infantiles con propranolol como primera línea en lugar de vincristina, ya que el propranolol es más eficaz y seguro que la vincristina.

Recomendación:
nivel de evidencia 3, grado de recomendación D

Atenolol

El atenolol es otro betabloqueador, selectivo β_1 , que puede ser administrado en dosis única diaria. Por ello, diversos estudios se han enfocado en demostrar su seguridad y eficacia en comparación con el propranolol. Se han encontrado resultados similares en cuanto a respuesta del HI, mejoría en los índices de calidad de vida y rebote posterior a la suspensión del tratamiento (82.1% vs. 79.7%; diferencia del 2.4%; IC95%: -5.9% a 10.7%); los efectos secundarios fueron más comunes en el grupo de propranolol (70.0% vs. 44.4%; diferencia del 25.6%; IC95%: 15.7%-34.8%), pero la frecuencia de eventos graves no fue diferente entre ambos fármacos⁷¹.

En una de las revisiones sistemáticas más recientes sobre propranolol en comparación con atenolol, el propranolol ha mostrado mayor eficacia que el atenolol (85.4% vs. 73.3%; $p = 0.0004$), pero con efectos adversos más frecuentes (185 vs. 117; OR: 2.70; IC95%: 1.90-3.84; $p < 0.00001$)⁷². Otra revisión coincide en la similitud de eficacia y la mayor seguridad del atenolol, pero sin encontrar diferencia estadísticamente significativa (OR: 0.11; IC95%: 0.02-0.51; $p = 0.005$)⁷³.

Recomendamos tratar los HI con propranolol oral como primera línea en lugar de atenolol, ya que el propranolol es más eficaz.

Recomendación:
nivel de evidencia -1, grado de recomendación B

Se necesita mejor calidad de la evidencia, con ensayos clínicos aleatorizados y a doble ciego, que comparen el atenolol y el propranolol en los HI. El uso de atenolol es limitado por la falta de disponibilidad de una presentación adecuada para dosificación pediátrica. No existe evidencia suficiente para recomendar el uso sistemático de atenolol como tratamiento primario en los pacientes con HI. En contextos en los que no sea accesible el propranolol o haya contraindicación para su uso, se puede utilizar el atenolol.

Punto de buena práctica y área de oportunidad

Acebutolol

El acebutolol, también un betabloqueador selectivo que teóricamente disminuiría la posibilidad de efectos secundarios graves, fue descubierto como tratamiento útil para el HI, durante el manejo de la hipertensión inducida por corticosteroides, en 2008, por Bigorre, et al⁷⁴.

No recomendamos el acebutolol como tratamiento de primera línea para el HI⁷².

**Recomendación:
nivel de evidencia 3, grado de
recomendación d**

No existen ensayos clínicos aleatorizados controlados comparativos entre propranolol y acebutolol. Los datos relacionados con la eficacia y la seguridad del acebutolol provienen de series de casos pequeñas en las que se ha utilizado el acebutolol para el tratamiento de HI en la vía aérea tras la falla del propranolol, demostrando efectividad en la disminución de tamaño del HI.

En contextos en los que no sea accesible el propranolol o haya contraindicación para su uso, se puede utilizar el acebutolol.

Punto de buena práctica

Nadolol

No recomendamos el uso de nadolol como tratamiento de primera línea para el HI que requiere tratamiento oral.

**Recomendación:
nivel de evidencia 3, grado de
recomendación D**

Los estudios comparativos entre el propranolol y el nadolol demostraron la efectividad de ambos en la disminución del tamaño de la lesión, con poca diferencia entre ellos. En un ensayo clínico de no inferioridad que incluyó 71 pacientes (36 tratados con propranolol y 35 con nadolol), la diferencia entre los grupos fue de 8.8 (IC95%: 2.7-14.9) para el tamaño y de 17.1 (IC95%: 7.2-30.0) para el color a favor del grupo de nadolol, demostrando la no inferioridad del nadolol frente al propranolol. Se observaron diferencias similares a las 52 semanas: 6.0 (IC95%: 1.9-10.1) para la mejora del tamaño y 10.1 (IC95%: 2.9-17.4) para el color. Los datos

de seguridad fueron similares en las dos intervenciones; sin embargo, debido a su eliminación por vía fecal, cualquier proceso gastrointestinal que interfiera puede ocasionar una alteración en su eliminación y, por tanto, aumenta el riesgo de efectos secundarios graves. Existe un reporte de caso informando la muerte relacionada con efectos adversos potencialmente atribuibles al nadolol^{75,76}.

Sirolimus

El sirolimus, un inhibidor de mTOR que *in vitro* ha demostrado inhibir la proliferación de células madre y la angiogénesis en anomalías vasculares, se ha utilizado con éxito en casos de HI refractarios a otros tratamientos, como propranolol y corticosteroides sistémicos⁷⁷.

Captopril

El captopril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, se ha propuesto como alternativa al tratamiento, de acuerdo con los hallazgos en la patogenia; sin embargo, se ha demostrado su inferioridad en comparación con el propranolol⁷⁸.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Láser

Recomendamos el uso de láser de colorante pulsado (LCP) como tratamiento coadyuvante, principalmente en los HI residuales, superficiales y no ulcerados, ya que tiene una baja tasa de complicaciones.

**Recomendación:
nivel de evidencia 1+, grado de
recomendación B**

El uso de LCP como coadyuvante al tratamiento con propranolol oral en pacientes con HI no ulcerado en fase proliferativa es controvertido. Sin embargo, existe alguna evidencia limitada que sugiere que la combinación de propranolol oral con LCP en la etapa proliferativa puede tener efectos beneficiosos.

Los protocolos de aplicación de LCP son múltiples y dependen del ancho del pulso, la potencia, la edad del paciente, la ubicación anatómica del HI, los materiales de enfriamiento y el tamaño del tumor. Varios estudios sugieren que la combinación de propranolol oral o timolol con

LCP mejora la eficacia del tratamiento debido a una sinergia entre ambos por tener diferentes mecanismos de acción. Para el manejo del HI, la combinación de antagonista beta adrenérgico y láser es significativamente más eficaz que utilizar cualquiera de ellos por separado. La incidencia de discromía residual fue significativamente menor cuando se utilizó la terapia combinada, pero en términos de otras reacciones adversas la terapia combinada no fue mejor que la monoterapia. La terapia combinada puede acortar la duración del tratamiento médico y reducir el número de sesiones con láser^{79,80}.

Actualmente no existe evidencia suficiente para recomendar sistemáticamente el uso de LCP como monoterapia inicial en pacientes con HI ulcerados. Se han reportado casos en los que el uso conjunto con propranolol mejoró el tiempo de recuperación, pero es necesario realizar estudios aleatorizados que comparen el uso conjunto de LCP y propranolol frente a LCP solo.

Área de oportunidad

Embolización

La embolización no ha demostrado ser más segura en el tratamiento de los HI; los riesgos superan a los beneficios en aquellos casos en los que no existen complicaciones. En algunas situaciones, como HI grandes o viscerales (especialmente hepáticos) que producen falla cardíaca, subglóticos con estenosis de la vía aérea o complicados con hemorragia grave, puede considerarse el uso de embolización arterial después del fracaso del tratamiento médico^{81, 82}.

Recomendamos tratar con propranolol oral como primera línea los HI grandes o viscerales (especialmente hepáticos) que producen insuficiencia cardíaca y los subglóticos que provocan estenosis de la vía aérea; la embolización de la arteria nutricia puede considerarse en casos de falla del tratamiento médico.

Recomendación:
nivel de evidencia 4, grado de recomendación D

Cirugía

Recomendamos tratar los HI en fase proliferativa con propranolol oral; no existe indicación para considerar el tratamiento quirúrgico en este periodo.

Recomendación:
nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A

En general no está indicado de forma inicial el tratamiento quirúrgico, pero existen determinadas situaciones clínicas en las que la cirugía puede ser una opción de tratamiento, como HI que ulceran, obstruyen o deforman estructuras vitales, o que involucran áreas estéticamente sensibles. La cirugía puede estar indicada cuando el HI no ha mejorado con el cuidado local ni con farmacoterapia, y si el HI está bien localizado y la cirugía temprana simplificará la reconstrucción posterior^{5,81}.

La cirugía es una opción para el tratamiento del tejido residual redundante tras la involución completa de un HI.

Recomendación:
nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A

La cirugía también es una opción de tratamiento importante para los HI que, a pesar de la involución, han dejado cambios cutáneos residuales. Si se completa la regresión, es posible el tratamiento de las secuelas restantes con LCP para corregir telangiectasias residuales, o con cirugía para corregir masas residuales o piel anetodérmica⁸¹.

Criocirugía

La criocirugía es otra herramienta para el manejo del HI cuyo uso se ha reportado en HI de pequeño tamaño y en niños de mayor edad, favoreciendo la regresión después de la primera aplicación; sin embargo, esto puede estar asociado a la propia evolución del HI. En estudios comparativos con propranolol no ha resultado ser un método más eficaz y seguro⁸².

El papel del pediatra

Se ha descrito que, en los pacientes con HI, los cuidadores detectan las primeras lesiones al mes de edad (en promedio, a las 2 semanas). Sin embargo, acuden a consulta con el dermatólogo pediatra a los 4-5 meses, una vez que la mayor parte de la etapa proliferativa ya ha pasado, por lo que la frecuencia de complicaciones es mayor⁵⁴.

Se recomienda a los médicos de atención primaria referir a los pacientes con diagnóstico de HI, en forma temprana, a un especialista en el manejo de anomalías vasculares evidentes en la piel (dermatólogo pediatra), a no ser que ellos tengan experiencia y conocimientos para tratarlos adecuadamente, ya que la fase proliferativa del HI inicia en las primeras semanas de vida y la velocidad de crecimiento puede ser muy rápida en esta fase. Este periodo es el más oportuno para modificar la evolución natural de los hemangiomas, acortar su fase de crecimiento, acelerar su involución, detectar las anomalías sistémicas asociadas y evitar complicaciones.

**Recomendación:
nivel de evidencia 4, grado de
recomendación D**

Las guías internacionales de práctica clínica para el tratamiento de los HI sugieren una intervención oportuna. La presentación clínica heterogénea de los HI plantea un reto clínico para los médicos no especialistas, por lo que se dificulta determinar la necesidad de tratamiento y de referencia a un especialista.

El principal problema para los médicos de atención primaria no expertos es determinar el tratamiento y el momento adecuado en cada caso individual. En la última década se han desarrollado sistemas de puntuación que tienen sus ventajas y propósitos. La *Hemangioma Severity Scale* (HSS) y la *Hemangioma Dynamic Complication Scale* (HDCCS) se desarrollaron para medir la gravedad y las complicaciones de los HI. Todos estos instrumentos están validados y se utilizan para medir la gravedad de la afección^{51,52}.

Léauté-Labrèze et al.⁵⁴ desarrollaron recientemente la *Infantile Hemangioma Referral Score* (IHReS) como una herramienta inicial para que los médicos de atención primaria tomen la decisión de derivar a los pacientes a los centros especializados de atención. Se trata de un algoritmo de dos partes con un total de 12 preguntas, fácil de usar para médicos no expertos, provista de ilustraciones que indican la ubicación llamativa y puntos de vista prácticos. Esta herramienta es de uso gratuito y puede descargarse en www.ihscoring.com.

La IHReS es eficaz para solucionar el retraso en el tratamiento de los pacientes con HI. Toma menos de 1 minuto completar la evaluación y tiene la fiabilidad necesaria para decidir derivar a los pacientes con HI. También es beneficiosa para los expertos en HI. El uso de IHReS puede mejorar los resultados clínicos al

identificar qué paciente necesita una intervención temprana para minimizar la posibilidad de complicaciones.

Recomendamos que el médico de primer contacto utilice la IHReS en la evaluación de todo paciente con diagnóstico de HI. Dicha escala es una herramienta validada, desarrollada por un comité de expertos y probada por pediatras y médicos generales, cuyo objetivo es mejorar la toma de decisiones de los médicos en relación con la referencia de los pacientes con HI a los especialistas para su tratamiento.

**Recomendación:
nivel de evidencia 3, grado de
recomendación D**

Financiamiento

Se recibió apoyo financiero de Laboratorios Pierre Fabre para el desarrollo de la presente guía sin que participar en la decisión de los autores en el contenido de la misma

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. International Society for the Study of Vascular Anomalies. ISSVA Classification for Vascular Anomalies. 2018. Disponible en: <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>.

2. Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LCF. Infantile hemangioma. Part 1: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85:1379-92.
3. Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, Hand JL, Davis DM, Tollefson MM. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:120-6.
4. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, Febrer Bosch MI, Carrasco Sanz A, de Lucas Laguna R, et al. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr (Engl Ed).* 2016;85:256-65.
5. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143:e20183475.
6. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol.* 2020;38:287-342.
7. Frieden IJ, Püttgen KB, Drolet BA, Garzon MC, Chamlin SL, Pope E, et al. Management of infantile hemangiomas during the COVID pandemic. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37(3): 412-418.
8. Ding Y, Zhang JZ, Yu SR, Xiang F, Kang XJ. Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. *World J Pediatr.* 2020;16:377-84.
9. Chehad AS, Hamza O, Mansour T. Clinical and epidemiological risk factors for infantile hemangioma: a case-control study. *Pediatr Dermatol.* 2023;40:647-50.
10. Sun Y, Qiu F, Hu C, Guo Y, Lei S. Hemangioma endothelial cells and hemangioma stem cells in infantile hemangioma. *Ann Plast Surg.* 2022;88:244-9.
11. Chang EI, Chang EI, Thangarajah H, Hamou C, Gurtner GC. Hypoxia, hormones, and endothelial progenitor cells in hemangioma. *Lymphat Res Biol.* 2007;5:237-43.
12. Kaplan P, Normandin J Jr, Wilson GN, Plauchu H, Lippman A, Vekeans M. Malformations and minor anomalies in children whose mothers had prenatal diagnosis: comparison between CVS and amniocentesis. *Am J Med Genet.* 1990;37:366-70.
13. Bree AF, Siegfried E, Sotelo-Ávila C, Nahass G. Infantile hemangiomas speculation on placental trophoblastic origin. *Arch Dermatol.* 2001;137:573-7.
14. De Jong S, Itinteang T, Withers AHJ, Davis PF, Tan ST. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? *Arch Dermatol Res.* 2016;308:219-27.
15. Itinteang T, Brasch HD, Tan ST, Day DJ. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64:759-65.
16. Itinteang T, Chudakova DA, Dunne JC, Davis PF, Tan ST. Expression of cathepsins B, D, and G in infantile hemangioma. *Front Surg.* 2015;2:26.
17. De Leye H, Saerens J, Janmohamed SR. News on infantile haemangioma. Part 1: clinical course and pathomechanism. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46:473-9.
18. Léauté-Labreze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet.* 2017;390:85-94.
19. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and management of infantile hemangioma. *Pediatrics.* 2015;136:e1060-104.
20. Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Br J Dermatol.* 2013;169:20-30.
21. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics.* 2008;122:360-7.
22. O'Brien KF, Shah SD, Pope E, Phillips RJ, Blei F, Baselga E, et al. Late growth of infantile hemangiomas in children >3 years of age: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:493-9.
23. Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PHM. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:1643-48.
24. Huang SA, Tu HM, Hamey JW, Venihaki M, Butte AJ, Fishman SJ, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med.* 2000;343:185.
25. Shi H, Song H, Wang J, Xia L, Yang J, Shang Y, et al. Ultrasound in assessing the efficacy of propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40:2622-9.
26. Lee BB, Antignani PL, Baldini V, Baumgarther I, Berlien P, Blei F, et al. ISVI-IUA Consensus Document Diagnostic Guidelines of Vascular Anomalies: Vascular Malformations and Hemangiomas. *Int Angiol.* 2015;34:333-74.
27. Diociaiuti A, Baselga E, Boon LM, Domparrin A, Dvorakova V, Hachem AE, et al. The VASCERN-VASCA working group diagnostic and management pathways for severe and/or rare infantile hemangiomas. *Eur J Med Genet.* 2022;65:104517.
28. Frieden IJ, Rogers M, Garzon MC. Conditions masquerading as infantile haemangioma. Part 2. *Aust J Dermatology.* 2009;50:153-68.
29. Frieden IJ, Rogers M, Garzon MC. Conditions masquerading as infantile haemangioma. Part 1. *Aust J Dermatology.* 2009;50:77-97.
30. Dance LR, Patel AR, Patel MC, Cornejo P, Pfeifer CM. Cutaneous metastases of infantile choriocarcinoma can mimic infantile hemangioma both clinically and radiographically. *Pediatr Radiol.* 2018;48:1167-71.
31. Hoorweg MJ, Theunissen CIJM, Hage JJ, Van Der Horst CMAM. Malignant differential diagnosis in children referred for infantile hemangioma. *Ann Plast Surg.* 2015;74:43-6.
32. Perman MJ, Castelo-Soccio L, Jen M. Differential diagnosis of infantile hemangiomas. *Pediatr Ann.* 2012;41:1-7.
33. Hassanein AH, Alomari AI, Schmidt BA, Greene AK. Pilomatrixoma imitating infantile hemangioma. *J Craniofac Surg.* 2011;22:734.
34. Chiloehes Fernández C, Feito Rodríguez M, Rodríguez Bandera A, Quintana Castaneda L, Ruiz Bravo E, de Lucas Laguna R. Metastatic neuroblastoma mimicking an infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol.* 2021;38:316-7.
35. Mahon C, McHugh K, Albani N, Rampling D, Sebire N, Williamson E, et al. Routine liver ultrasound screening does not alter clinical management in a cohort study of multiple cutaneous infantile haemangioma. *Br J Dermatol.* 2021;184:340-1.
36. Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haggstrom A, Frommelt P, et al. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics.* 2009;124:1447-56.
37. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mullike JB, Mancini AJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr.* 2010;157:795-801.e1-7.
38. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Frommelt PC, Orbach DB, Baylis AL, et al. PHACE syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations. *J Pediatr.* 2016;178:24-33.e2.
39. Fernández Faith E, Shah S, Witman PM, Harfmann K, Bradley F, Blei F, et al. Clinical features, prognostic factors, and treatment interventions for ulceration in patients with infantile hemangioma. *JAMA Dermatol.* 2021;157:566-72.
40. MacDougall MS, Afzal SY, Freedman MS, Han P. Infant in extremis: respiratory failure secondary to lower airway infantile hemangioma. *BMC Pediatr.* 2022;22:744.
41. Kryatova MS, Rainer BM, Zhao J, Villarreal VA, Kirkorian AY, Grossberg AL, et al. Retrospective study of nasal infantile hemangiomas: characteristics, complications, and outcomes. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:652-8.
42. Santin GC, De Mesquita Guimarães KSF, De Oliveira SS, Bezerra da Silva RA, Nelson-Filho P, Palma-Dibb RG, et al. Consequences of facial hemangioma with regard to dental treatment. *Contemp Clin Dent.* 2017;8:185-7.
43. Alsudays A, Albilasi T, Alenezi M, AlShiha W, Bawazir S. Infantile hemangioma of external auditory canal. *Clin Case Rep.* 2022;10:e05787.
44. Iacobas I, Phung TL, Adams DM, Trenor 3rd CC, Blei F, Fishman DS, et al. Guidance document for hepatic hemangioma (infantile and congenital) evaluation and monitoring. *J Pediatr.* 2018;203:294-300.e2.
45. Fernández Feith E, Shah SD, Braun M, Pope E, Lara-Corrales I, Witman PM, et al. Incidence and clinical factors associated with ulceration in infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol.* 2023; 88: 414-420.
46. Baselga E, Roe E, Coulie J, Muñoz FZ, Boon LM, McCuaig C, et al. Risk factors for degree and type of sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy. *JAMA Dermatol.* 2016;152:1239-43.
47. Abagge KT, Sandri C de O, Sakai LSM, Mussato LP, Pettelele RR, Oliveira de Carvalho VO. Colorimetric analysis of images in the follow-up of infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:622-5.
48. Mohammed JA, Balma-Mena A, Chakkittakandiyil A, Matea F, Pope E. Infrared thermography to assess proliferation and involution of infantile hemangiomas: a prospective cohort study. *JAMA Dermatol.* 2014;150:964-9.
49. Shi H, Song H, Wang J, Xia L, Yang J, Shang Y, et al. Ultrasound in assessing the efficacy of propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40:2622-9.
50. Boccara O, Méni C, Léauté-Labreze C, Bodemer C, Voisard JJ, Dufresne H, et al. Haemangioma family burden: creation of a specific questionnaire. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:78-82.
51. Janmohamed SR, De Waard-Van Der Spek FB, Madern GC, De Laat PCJ, Hop WCJ, Oranje AP. Scoring the proliferative activity of haemangioma of infancy: The Haemangioma Activity Score (HAS). *Clin Exp Dermatol.* 2011;36:715-23.
52. Haggstrom AN, Beaumont JL, Lai JS, Adams DM, Drolet BA, Friedman LJ, et al. Measuring the severity of infantile hemangiomas instrument development and reliability. *Arch Dermatol.* 2012;148:197-202.
53. Semkova K, Kazandjieva J, Kadurina M, Tsankov N. Hemangioma Activity and Severity Index (HASI), an instrument for evaluating infantile hemangioma: development and preliminary validation. *Int J Dermatol.* 2015;54:494-8.
54. Léauté-Labreze C, Torres EB, Weibel L, Boon LM, Hachem ME, van der Vleuten C, et al. The infantile hemangioma referral score: a validated tool for physicians. *Pediatrics.* 2020;145:e20191628.
55. Léauté-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358:2649-51.

56. Lee JC, Modiri O, England RW, Shawber CJ, Wu JK. Propranolol therapy in infantile hemangioma: it is not just about the beta. *Plast Reconstr Surg.* 2021;147:875-85.
57. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Degli Atti MC, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015;174:855-65.
58. Gan LQ, Wang H, Ni SL, Tan CH. A prospective study of topical carteolol therapy in Chinese infants with superficial infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol.* 2018;35:121-5.
59. DOF. Décimosegunda Actualización de la Edición 2020 del Libro de Medicamentos del Compendio Nacional de Insumos para la Salud, Consejo de Salubridad General, Estados Unidos Mexicanos; 2020. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5605475&fecha=20/11/2020#gsc.tab=0
60. Solman L, Glover M, Beattie PE, Buckley H, Clark S, Gach JE, et al. Oral propranolol in the treatment of proliferating infantile haemangiomas: British Society for Paediatric Dermatology consensus guidelines. *Br J Dermatol.* 2018;179:582-9.
61. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med.* 2015;372:735-46.
62. Smithson SL, Rademaker M, Adams S, Bade S, Bekhor P, Davidson S, et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol.* 2017;58:155-9.
63. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics.* 2013;131:128-40.
64. Phillips RJ, Penington AJ, Bekhor PS, Crock CM. Use of propranolol for treatment of infantile haemangiomas in an outpatient setting. *J Paediatr Child Health.* 2012;48:902-6.
65. Gonski K, Wargon O. Retrospective follow up of gross motor development in children using propranolol for treatment of infantile haemangioma at Sydney Children's Hospital. *Australas J Dermatol.* 2014;55:209-11.
66. Shah SD, Baselga E, McCuaig C, Pope E, Coulie J, Boon LM, et al. Rebound growth of infantile hemangiomas after propranolol therapy. *Pediatrics.* 2016;137:e20151754.
67. Sebaratnam DF, Rodríguez Bandera AL, Wong LCF, Wargon O. Infantile hemangioma. Part 2: Management. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85:1395-404.
68. Lie E, Püttgen KB. Corticosteroids as an adjunct to propranolol for infantile haemangiomas complicated by recalcitrant ulceration. *Br J Dermatol.* 2017;176:1064-7.
69. Malik MA, Menon P, Rao KLN, Samujh R. Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study. *J Pediatr Surg.* 2013;48:2453-9.
70. Enjolras O, Brevière GM, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E, et al. [Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma]. *Arch Pediatr.* 2004;11:99-107.
71. Ji Y, Chen S, Yang K, Zhang X, Zhou J, Li J, et al. Efficacy and safety of propranolol vs atenolol in infants with problematic infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147:599-607.
72. Chen T, Gudipudi R, Nguyen SA, Carroll W, Clemmens C. Should propranolol remain the gold standard for treatment of infantile hemangioma? A systematic review and meta-analysis of propranolol versus atenolol. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2023;132:332-40.
73. Pattanshetti SA, Mahalmani V, Sarma PM, Kaur H, Ali M, Malik MA, et al. Oral atenolol versus propranolol in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2022;27:279-86.
74. McGillis E, Baumann T, LeRoy J. Death associated with nadolol for infantile hemangioma: a case for improving safety. *Pediatrics.* 2020;145:e20191035.
75. Pope E, Lara-Corrales I, Sibbald C, Liy-Wong C, Kanigsberg N, Drolet B, et al. Noninferiority and safety of nadolol vs propranolol in infants with infantile hemangioma: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2022;176:34-41.
76. Dávila-Osorio VL, Iznardo H, Roé E, Puig L, Baselga E. Propranolol-resistant infantile hemangioma successfully treated with sirolimus. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:684-6.
77. Zaher H, Rasheed H, El-Komy MM, Hegazy RA, Gawdat HI, Abdel Halim DM, et al. Propranolol versus captopril in the treatment of infantile hemangioma (IH): a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:499-505.
78. Shen L, Zhou G, Zhao J, Li P, Xu Q, Dong Y, et al. Pulsed dye laser therapy for infantile hemangiomas: a systemic review and meta-analysis. *QJM.* 2015;108:473-80.
79. Chen X, Guo Y, Wang P, Qiu F, Sun Y, Shi Q, et al. Efficacy and safety of adrenergic beta-antagonist combined with lasers in the treatment of infantile hemangiomas: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2020;36:1135-47.
80. Diociaiuti A, Baselga E, Boon LM, Domp martin A, Dvorakova V, Hachem ME, et al. The VASCERN-VASCA working group diagnostic and management pathways for severe and/or rare infantile hemangiomas. *Eur J Med Genet.* 2022;65:104517.
81. Liu Z, Song D, Wang L, Zhou J, Wang C, Li J, et al. Transarterial arterial sclerosing embolization for the treatment of propranolol-resistant subglottic hemangioma: feasibility and efficacy. *Front Oncol.* 2023;13:1062510.
82. Kagami S, Kuwano Y, Shibata S, Uwajima Y, Yamada D, Miyamoto A, et al. Propranolol is more effective than pulsed dye laser and cryosurgery for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr.* 2013;172:1521-6.