

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA

Propranolol en hemangiomas infantiles: eficacia clínica, riesgos y recomendaciones

I. Sánchez-Carpintero^{a,*}, R. Ruiz-Rodríguez^a y J.C. López-Gutiérrez^b

^a Servicio de Dermatología, Clínica Ruber, Madrid, España

^b Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Infantil La Paz, Madrid, España

Recibido el 22 de enero de 2011; aceptado el 11 de mayo de 2011

Accesible en línea el 19 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Hemangioma;
Angioma;
Tumor vascular;
Propranolol;
 β -bloqueante;
Efectos secundarios

KEYWORDS

Hemangioma;
Angioma;
Vascular tumor;
Propranolol;
 β -blockers;
Adverse events

Resumen Los β -bloqueantes orales –principalmente el propranolol– se consideran una opción más en el tratamiento de los hemangiomas infantiles. Se ha sugerido que pueden actuar a través del efecto vasoconstrictor, mediante la regulación de las vías implicadas en la angiogénesis y ocasionando apoptosis de las células endoteliales. Aunque su uso no está aprobado para esta indicación, en muchos centros se indican antes que los corticoides. La dosis más empleada es 2 mg/kg/día repartida cada 8 h. Es un fármaco seguro con escasos efectos secundarios. Se ha descrito hipoglucemia, hipotensión, diarrea, reflujo, frialdad de manos y pies, broncoespasmo e hiperpotasemia, generalmente sin repercusiones graves. Su indicación en el síndrome de PHACES es controvertida. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda en todos los casos la realización de una evaluación cardiológica, la determinación de la presión arterial y el seguimiento pediátrico. En esta revisión se evalúan los conocimientos actuales sobre las indicaciones, la respuesta clínica, los efectos secundarios y los ensayos clínicos en curso de esta modalidad terapéutica que ha revolucionado la visión y el abordaje de los hemangiomas infantiles.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Propranolol in the treatment of infantile hemangioma: clinical effectiveness, risks, and recommendations

Abstract The therapeutic arsenal for hemangiomas in early childhood can now be considered to include oral β -blockers, mainly propranolol. These drugs are thought to act as vasoconstrictors, regulating angiogenic pathways and inducing apoptosis of vascular endothelial cells. Although infantile hemangioma is not among the approved indications for β -blockers, many specialized clinics will prescribe propranolol before resorting to corticosteroids. A dosage of 2 mg/kg/d, is usually employed with a dosing interval of 8 hours. Propranolol is safe, causing few side effects, although cases of hypoglycemia, hypotension, diarrhea, reflux, cold hands and feet, bronchospasm, and hyperkalemia have been described. Generally, these adverse effects

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ignacio@ricardoruiz.es (I. Sánchez-Carpintero).

have not had serious consequences. Prescription in PHACE syndrome is controversial. In all cases, a cardiologist should assess the patient before treatment begins, blood pressure should be monitored, and pediatric follow-up should be scheduled. This review covers our current understanding of the indications, clinical response, and adverse effects of propranolol, a drug that has revolutionized our attitude toward infantile hemangioma and the way we approach therapy. Clinical trials under way are also reviewed.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Los hemangiomas infantiles (HI) son tumores vasculares benignos de la infancia que se caracterizan por la presencia de 3 fases a lo largo de su evolución: proliferativa, de involución e involutiva. Existe unanimidad a la hora de indicar tratamiento para los HI en fase proliferativa en las siguientes situaciones: afectación de la visión o riesgo de afectarla, HI viscerales que comprometan la vida, HI de rápido crecimiento que distorsionen la anatomía y que previsiblemente se resolverán de forma parcial con secuelas, HI que afecten a la vía aérea y, finalmente, aquellos que causen fallo cardiaco congestivo^{1,2}. En relación con los HI no complicados, el enfoque actual está experimentando un cambio hacia una actitud terapéutica más activa, si bien todavía persiste la postura de «esperar y ver» en muchos casos. Esta decisión puede estar justificada por el carácter benigno y la tendencia natural a la involución espontánea. Sin embargo, un porcentaje elevado de pacientes requerirá algún tipo de intervención al finalizar el periodo de involución, consecuencia de una regresión incompleta. La dificultad para predecir en cada caso particular la duración del periodo de involución, así como el grado que alcanzará, justifica adoptar una actitud activa en edades tempranas³.

El tratamiento en cada caso deberá establecerse de forma individualizada valorando el tamaño y la localización del HI, las complicaciones, la fase evolutiva, la afectación de otros órganos y los factores psicológicos. En este artículo se expone el tratamiento de los HI con β -bloqueantes, un tratamiento novedoso con resultados muy prometedores. Es una realidad que el tratamiento con propranolol en los HI está resultando muy eficaz, por lo que las indicaciones se están ampliando. Una consecuencia de ello es la reducción

del número de procedimientos quirúrgicos, que se limitan en la mayoría de los casos a eliminar o mejorar las secuelas de una involución incompleta.

¿Corticoides o β -bloqueantes?

Los corticoides orales han sido hasta ahora el tratamiento de elección en los HI complicados⁴. Muy probablemente se vean desplazados en el futuro inmediato por el tratamiento con β -bloqueantes orales, ya que las complicaciones con este grupo de fármacos son escasas y los resultados globales mejores. Aunque en algunos protocolos los corticoides siguen siendo el primer fármaco utilizado, en la actualidad no hay apenas centros de referencia que así lo indiquen o que los antepongan al propranolol. En nuestro protocolo los β -bloqueantes son el tratamiento de elección desde hace 2 años.

Con los datos clínicos y la experiencia acumulada hasta la fecha puede afirmarse que la respuesta al propranolol es superior a los corticoides orales en el caso de los HI de tipo segmentario, por lo que los recomendamos como primera alternativa (fig. 1). Para los HI focales (fig. 2) es posible que las diferencias sean más discretas por lo que en estos casos los corticoides se pueden considerar una alternativa, en concreto cuando se administran intralesionalmente. Los corticoides tópicos, como el propionato de clobetasol al 0,05%, han demostrado ser eficaces en los HI de pequeño tamaño y superficiales⁵. Parece por lo tanto más lógico y razonable indicar un tratamiento tópico con clobetasol en estas situaciones que propranolol por vía oral, aunque los β -bloqueantes tópicos, como el timolol, pueden ser también una alternativa.



Figura 1 Hemangioma segmentario en niño de 3 meses de edad (a). La respuesta a los 3 meses de iniciar el tratamiento con propranolol a dosis de 2 mg/kg/día es muy llamativa (b). A los 9 meses de tratamiento se suspende, apreciándose una desaparición prácticamente completa y sin secuelas de la lesión (c).

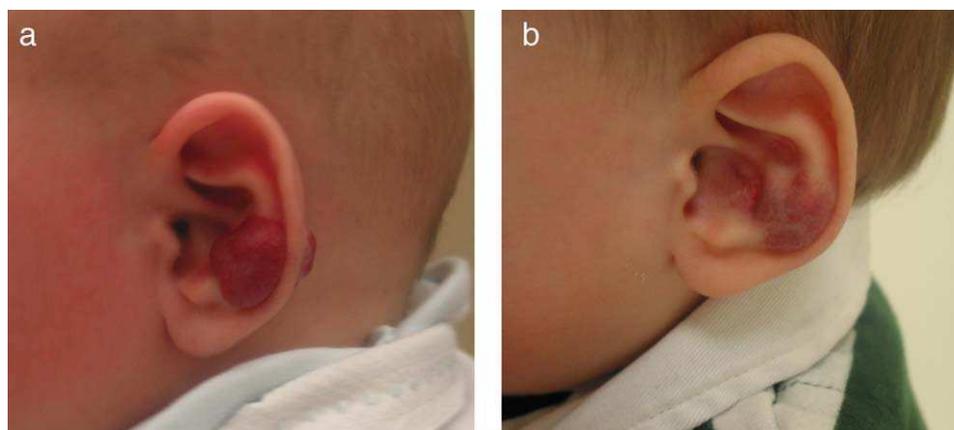


Figura 2 Niño de 4 meses de edad con HI de tipo focal en el pabellón auricular (a). Se indica tratamiento con propranolol oral a dosis de 2 mg/kg/día, observándose una resolución prácticamente completa de la lesión al cabo de 4 meses de tratamiento (b).

El hecho, reflejado en numerosas publicaciones, de que muchos pacientes con HI en tratamiento con corticoides no respondan y al cambiarles a propranolol sí lo hagan ha sido el hallazgo más revolucionario⁶. Al generalizarse en la actualidad la administración de β -bloqueantes como tratamiento de primera línea será imposible determinar si dichos HI iban a responder a los corticoides. Actualmente hay 2 ensayos clínicos que aportarán información valiosa: en uno de ellos se comparan los corticoides orales y propranolol y en el otro corticoides con propranolol frente a corticoides más placebo (tabla 1)⁷. Los pacientes en tratamiento con corticoides orales en los que se añade propranolol y posteriormente, en pauta descendente, se eliminan los corticoides, responden de forma satisfactoria, de manera similar a los que reciben solo propranolol. Parece por tanto que la administración conjunta no tiene mucho sentido.

Otro aspecto interesante y novedoso es la respuesta al propranolol de HI que están en la fase de involución, a los 2 o 3 años de edad⁸⁻¹⁰. Este hecho marca otra diferencia clara con los corticoides, los cuales solo son eficaces en la fase proliferativa. Es cierto que, en general, la respuesta es menos llamativa y en algunos casos puede no observarse, pero, a la vista de la experiencia acumulada, un tratamiento de prueba de al menos 3 meses es razonable en muchos pacientes con involución incompleta o lenta.

β -bloqueantes

Los fármacos β -bloqueantes son antagonistas de los receptores β -adrenérgicos y bloquean estos receptores en diferentes órganos como el corazón, los vasos periféricos, los bronquios, el páncreas y el hígado. Algunos de ellos, como el oxprenolol, el pindolol, el acebutolol y el celiprolol, muestran actividad simpaticomimética intrínseca que se define como la capacidad para estimular y también para bloquear los receptores adrenérgicos, de forma que inducen menos bradicardia y menor frialdad de las extremidades. También se distinguen β -bloqueantes cardiosselectivos o no, hidrosolubles y liposolubles. Los hidrosolubles, como por ejemplo el atenolol, el celiprolol, el nadolol y el sotalol, al penetrar menos en el cerebro ocasionan menos alteraciones del sueño. Propranolol pertenece al grupo de los β -bloqueantes no cardiosselectivos.

Los β -bloqueantes que tienen una duración relativamente corta de sus efectos se administran 2 o 3 veces al día. Algunos β -bloqueantes, como el atenolol, el bisoprolol, el carvedilol y el nadolol solo requieren una toma diaria. Propranolol oral se absorbe completamente, alcanzando el pico máximo en plasma al cabo de 1 o 2 h después de tomarlo en ayunas. El hígado retira hasta el 90% de la dosis oral con una vida media de eliminación de 3-6 h. La pauta recomendada es de una toma cada 8 h. Propranolol se distribuye de forma amplia y rápida por todo el cuerpo con concentraciones altas en pulmones, hígado, riñón, cerebro y corazón. Se une a proteínas el 80-95%.

Sus principales indicaciones son la hipertensión arterial, la angina de pecho, el infarto agudo de miocardio, determinadas arritmias, la insuficiencia cardíaca y la tirotoxicosis. También se emplean para aliviar la ansiedad, el glaucoma y en la profilaxis de la migraña. La indicación para el tratamiento de los HI no está aprobada en la ficha técnica del producto por lo que debe explicarse a los familiares, informándoles adecuadamente mediante un consentimiento informado que deben firmar.

β -bloqueantes y hemangiomas infantiles

Los β -bloqueantes orales –principalmente el propranolol– se consideran desde su primera publicación en el año 2008 una opción más en el tratamiento de los HI¹¹ y en la mayoría de los centros, a pesar de no estar aprobado su uso para esta dermatosis, se indican como el tratamiento de elección. En la primera publicación se incluyeron 11 pacientes con respuesta clínica muy llamativa¹¹. Estos resultados han ido confirmándose en posteriores series clínicas y en casos aislados publicados. Solo los HI parecen responder al propranolol (fig. 3). No responden los hemangiomas congénitos (NICH), ni el angioma en penacho (JCLG, observaciones no publicadas) ni lesiones vasculares de otro tipo como el granuloma piógeno que son Glut-1 negativos¹⁰.

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo último por el que actúan los β -bloqueantes en los HI. Se han señalado 3 posibles vías de

Tabla 1 Estudios clínicos actuales con β -bloqueantes para hemangiomas infantiles

Título original	Objetivos del estudio y diseño
Double Blind, Randomised, Placebo-controlled Study of Propranolol in Infantile Capillary Hemangiomas	- Determinar la eficacia de 1 mes de tratamiento con propranolol (3 mg/kg/día x 15 días y 4 mg/kg/día x 15 días) en comparación con placebo, en niños menores de 4 meses que no requieren tratamiento
Propranolol Versus Prednisolone for Treatment of Symptomatic IH	- Propranolol oral 0,5 mg/kg, en 4 tomas al día, 4- 6 meses
Propranolol vs Prednisolone for IH-A Clinical and Molecular Study	- Prednisolona oral 1,0 mg/kg, en 2 tomas al día, 4-6 meses
Nadolol for Proliferating IH: A Prospective Open Label Study With a Historical Control	- Nadolol oral 0.5 mg/kg/día, dividido en 2 dosis. Se incrementa la dosis semanalmente, si la presión arterial y la frecuencia cardiaca es aceptable, 0,5 mg/kg/día hasta 2 mg/kg/día
Open-label, Uncontrolled Study of the Off Label Use of Propranolol for IH to Identify Side Effects	- Tratamiento inicial con propranolol 1 mg/kg/día y tras 24 h o más tarde, se incrementa si las 3 dosis previas se han tolerado bien sin bradicardia u otros efectos secundarios. - Tratamiento físico (crioterapia o láser) en 16 pacientes de forma paralela a propranolol en HI complicados - Propranolol 2 mg/kg/día, dividido en 3 dosis, con o sin terapia concomitante (cirugía, láser)
Topical Timolol 0.5% Solution for Proliferating IH: A Prospective Double Blinded Placebo Controlled Study	- Aplicación de timolol 0,5% tópico en solución acuosa, 2-3 gotas, 2 veces al día
A Comparative Study of the Use of β Blocker and Oral Corticosteroid in the Treatment of Proliferative and Involuting Cutaneous IH	- Propranolol oral, 2 mg/kg/día, dividido en 2 dosis, 60 días - Prednisona oral, 2 mg/kg/día, en 2 dosis, 60 días
Corticosteroids With Placebo Versus Corticosteroids With Propranolol Treatment of IH	- Prednisolona oral, 1-2 mg/kg/días, 7 días y después se va reduciendo lentamente hasta suspenderla después de 3 semanas (2 meses en total de tratamiento) junto con dosis de placebo - Prednisolona oral, 1-2 mg/kg/día, 7 días y después se va reduciendo lentamente hasta suspenderla después de 3 semanas (2 meses en total de tratamiento) junto con propranolol oral, 2 mg/kg/día
Phase II/III Study in Infants With Proliferating IH Requiring Systemic Therapy to Compare 4 Regimens of Propranolol (1 or 3 mg/kg/Day for 3 or 6 Months) to Placebo (Double Blind)	Propranolol oral a dosis de 1 o 3 mg/kg/día durante 3 o 6 meses

IH: hemangioma infantil.

Fuente: <http://clinicaltrials.gov/> ⁷.

actuación¹²: a) por su efecto vasoconstrictor, visible clínicamente al observarse un cambio de la coloración; b) mediante la regulación de las vías implicadas en la expresión de genes angiogénicos, disminuyendo la expresión de factores proangiogénicos involucrados en el crecimiento de los HI como el VEGF y el bFGF, a través de una reducción de la vía proteínica RAF mitógeno-activada¹³, y c) por último, ocasionando una apoptosis de las células endoteliales¹⁴.

Datos recientes parecen indicar que los HI y la retinopatía del prematuro comparten mecanismos similares, en donde el factor VEGF podría desempeñar un papel determinante¹⁵. Por ejemplo, se ha señalado la posibilidad de utilizar β -bloqueantes en el tratamiento de la retinopatía del prematuro¹⁶, basándose en estudios realizados en un modelo animal de retinopatía inducida por oxígeno en el que se ha observado que tras la aplicación tópica de timolol se consigue prevenirla en el 40% y mitigarla en el resto.

Un mejor conocimiento de la patogenia de esta enfermedad y su respuesta a los β -bloqueantes abre una nueva vía de investigación que contribuirá a conocer mejor el mecanismo de acción en los HI.

Efectos secundarios

Los β -bloqueantes enlentecen la frecuencia cardiaca y deprimen el miocardio por lo que están contraindicados en el bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado. Además, deben evitarse en la insuficiencia cardiaca progresiva e inestable, la bradicardia intensa, la hipotensión, la enfermedad del nódulo sinusal y el shock cardiogénico. Pueden desencadenar un episodio de asma por lo que se recomienda evitarlos en esta situación y si hay broncoespasmo. Pueden ocasionar hipotensión severa, bradicardia e insuficiencia cardiaca

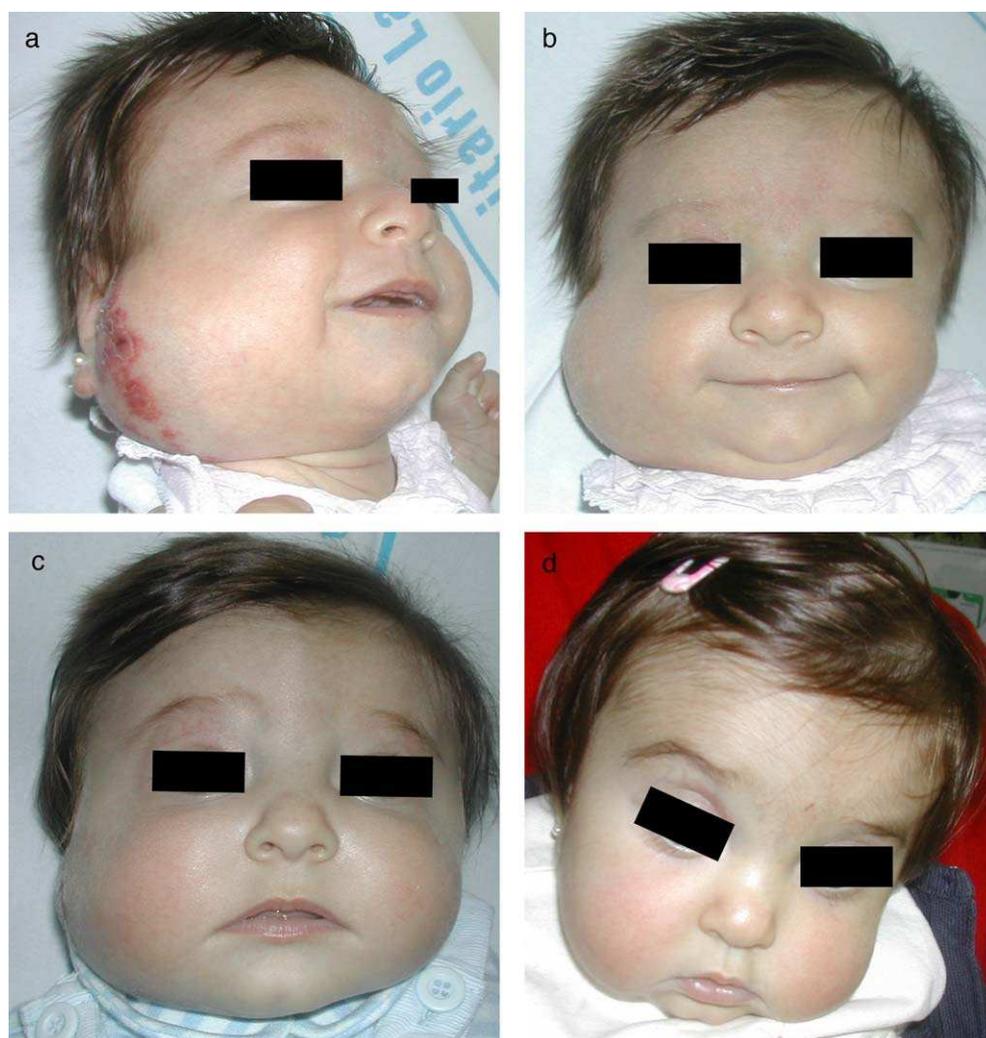


Figura 3 Niña de 6 semanas con un HI parotídeo (a). La respuesta clínica a 2 mg/kg/día de propranolol es rápida y evidente tras su administración oral a los 2, 3, 5 meses de tratamiento (b, c y d).

congestiva, además de trastornos digestivos, disnea, cefaleas, fatiga, alteraciones del sueño, como pesadillas o insomnio, parestesias, mareos, vértigos, psicosis y depresión mental, púrpura, trombocitopenia, alteraciones visuales, empeoramiento de la psoriasis y alopecia, fatiga y frialdad de las extremidades. Así mismo, pueden deteriorar la tolerancia a la glucosa e interferir la respuesta metabólica y vegetativa a la hipoglucemia. Otros efectos secundarios descritos, como consecuencia de la vasoconstricción periférica, son la claudicación intermitente y el fenómeno de Raynaud. Muchos de estos efectos secundarios se observan con menor frecuencia al usar fármacos selectivos β_1 .

En líneas generales puede afirmarse que la administración de propranolol oral en la edad pediátrica es segura y se asocia a escasos efectos secundarios¹⁷. Es excepcional tener que suspender definitivamente el tratamiento a causa de ellos. Aunque se desconocen los efectos secundarios que pueden desarrollarse a largo plazo debe tenerse en cuenta que el uso de propranolol data de hace unos 50 años y hasta la fecha se ha demostrado que es un fármaco seguro, también en la edad pediátrica^{18,19}. A este respecto, es llamativa la atención que se está prestando a

los posibles efectos secundarios del propranolol en contraste con los corticoides orales. ¿Qué estudios previos pedíamos a los pacientes antes de iniciar la toma de corticoides? Tampoco se hacían chequeos del eje hipotálamo suprarrenal, ni se monitorizaba el sistema inmunitario ni se tomaba la presión arterial de forma sistemática. ¿Por qué se aconseja ahora ingresar a los niños, realizar un ecocardiograma previo y determinar la glucemia y la presión arterial al administrar propranolol? No cabe duda de que propranolol es menos tóxico (una paciente tratada en nuestro centro tomó durante 3 días por error una dosis 10 veces superior a la prescrita y solo tuvo hipotensión moderada); sin embargo, hay casos de fallecimiento de pacientes en tratamiento con corticoides, como el que ocurrió en nuestro centro por una meningitis por criptococo secundaria a la inmunodepresión que ocasionó 9 meses de terapia esteroidea en un HI segmentario (JCLG, observaciones no publicadas)²⁰. Si esto ocurriera ahora con el propranolol probablemente sería tema de portada en alguna revista de alto impacto. Se ha llegado a plantear en un artículo reciente que pueda pasar con propranolol algo similar a lo que ocurrió con la utilización de interferón, fármaco apenas indicado en la actualidad

por su relación con efectos neurológicos irreversibles graves²¹.

Hasta la fecha son escasas las publicaciones en las que se muestran efectos secundarios relevantes en pacientes con HI tratados con propranolol. Se han descrito 3 pacientes con hipoglucemia severa, en 2 de ellos además asociada a hipotermia²², bradicardia e hipoglucemia²¹ o solo hipoglucemia²³. Otro paciente con múltiples hemangiomas hepáticos y cutáneos, sin afectación cerebral, desarrolló un episodio de epilepsia causada por hipoglucemia²⁴. En relación con la hipoglucemia se conoce que su incidencia es mayor en el periodo neonatal por lo que en este grupo de edad se debe vigilar más. Su aparición no parece que sea un efecto dependiente de la dosis, ya que se ha descrito en pacientes que toman dosis bajas (1-2 mg/kg/día)²². Tampoco parece que sea una complicación relacionada con el inicio del tratamiento ya que se ha detectado en pacientes que llevaban hasta 9 meses de tratamiento. Aunque se ha indicado que esta complicación puede estar relacionada con la presencia de largos periodos de ayuno tampoco está claro: hay casos descritos con síntomas tras solo 2-3 h después de haber comido. Por tanto, aunque se recomienda evitar periodos de ayuno prolongados tampoco una alimentación frecuente evitaría esta complicación. Tampoco parece que la evite comenzar con dosis crecientes o dividir la dosis total de propranolol en 2 o 3 tomas al día. Ante estos datos cabe plantearse si realmente tiene sentido monitorizar estrechamente a los niños y llegar incluso a ingresarlos 48 h como se recomienda en algunos protocolos. Parece más lógico educar a los padres para que reconozcan tanto los síntomas iniciales asociados a la hipoglucemia como sudoración, temblor, taquicardia y hambre, así como las manifestaciones tardías como estupor, letargia, apneas, epilepsias, alimentación pobre, pérdida de conciencia e hipotermia.

Dentro de los efectos secundarios digestivos descritos se encuentra la diarrea y el reflujo. Hasta la fecha se ha descrito únicamente la presencia de diarrea en una serie corta de 3 pacientes con HI tratados con una dosis de 1 mg/kg/día, 2 veces al día²⁵, y en otros 3 pacientes de una serie de 17 con HI perioculares⁹. La aparición de diarrea también puede ser secundaria al excipiente de determinados preparados con propranolol en suspensión que llevan maltitol, como ocurre por ejemplo con Syprol®, fármaco comercializado en Reino Unido²⁵. El desarrollo de reacciones alérgicas es poco frecuente y podría estar relacionado con compuestos presentes en el excipiente. La presencia de reflujo se ha descrito hasta en un 10% de los casos en una serie de 30 pacientes²⁶. Otro efecto que pueden referir los padres es la frialdad de manos y pies. Más preocupante puede ser la posibilidad de desarrollarse hiperpotasemia con el tratamiento, tal y como se ha descrito recientemente en una paciente de 4 meses de edad, con un HI en la pared abdominal²⁷. Se ha indicado que dicha elevación sea consecuencia de una lisis masiva de las células del HI y motivada también por la dificultad de las células de incorporar potasio por el efecto β -bloqueante²⁷.

Otro efecto descrito es el desarrollo de caries en los incisivos tras la administración de propranolol en un paciente de 10 meses de edad con un HI en el labio, complicación que puede ser debida al excipiente del preparado –que llevaba sucrosa–, o bien a la disminución de la salivación, consecuencia del efecto antagonista adrenérgico del propranolol²⁸. Finalmente se puede detectar somnolencia

hasta en un 27% de los pacientes, según se constata en una serie de 30 pacientes²⁶.

Hay numerosas publicaciones que muestran la seguridad de propranolol en la edad infantil, sin que se hayan constatado casos de muertes o complicaciones graves²⁹, incluso en prematuros tratados por otras causas^{30,31}. Tampoco hay hasta la fecha ninguna complicación grave en niños con HI tratados con β -bloqueantes por lo que puede afirmarse que es un fármaco seguro.

¿Cuál es la dosis y tiempo adecuado de tratamiento?

La dosis indicada de propranolol varía según las series siendo lo más habitual una pauta de 1-3 mg/kg/día, repartida 3 veces al día^{6,32}. Solo hemos encontrado un artículo en el que tratan a 2 pacientes con propranolol en dosis crecientes de hasta 2 mg/kg/día, repartido cada 12 h, sin asociarse a ningún efecto adverso como hipoglucemia³³. La forma de administración habitual es la vía oral; como no está todavía comercializado se indica en fórmula magistral en solución-jarabe. Solo hemos encontrado un artículo en el que los 5 primeros días de tratamiento se había administrado por vía intravenosa³⁴. No hay un protocolo definido en relación con la dosificación, tiempo de administración ni monitorización. En nuestra experiencia no hemos visto diferencias en la respuesta clínica cuando se usan dosis de 2 o 3 mg/kg/día por lo que iniciamos el tratamiento con una dosis de 2 mg/kg/día, repartido en 3 tomas y mantenemos la misma dosis si se objetiva una respuesta clínica. En vista de la experiencia acumulada no parece que haya diferencias ni mayor tasa de efectos secundarios si se administra desde el principio la dosis de 2 mg/kg o si se hace en pauta ascendente.

En algunos casos al suspender el tratamiento, si aún está el HI en fase proliferativa, se puede producir un recrecimiento³⁵. En estos casos se puede reintroducir de nuevo la medicación y habitualmente se vuelve a producir una mejoría clínica³⁶. En general se recomienda mantener la medicación hasta que finalice la fase proliferativa o hasta los 12 meses de edad³². De todas formas propranolol no parece que elimine por completo los HI: es frecuente ver áreas con telangiectasias tras su finalización las cuales pueden eliminarse posteriormente con el láser de colorante pulsado (fig. 4). La experiencia a este respecto con otros β -bloqueantes como acebutolol o nadolol es más limitada³⁷. Según la respuesta clínica en nuestro protocolo se mantiene la medicación hasta los 8-10 meses o más tiempo si sigue observándose respuesta.

Es conocido que la retirada brusca de propranolol en la angina de pecho puede desencadenar o agravar la angina y las arritmias cardíacas, así como provocar un infarto agudo de miocardio. En el caso de los HI no parece que sea necesario, aunque en algunos centros así lo indican, reducir la dosis de propranolol de forma paulatina antes de suspenderlo^{6,34}. En teoría, reduciendo paulatinamente la dosis se puede minimizar el riesgo de ocasionar una respuesta hiperadrenérgica. Algunos autores proponen disminuir a la mitad la dosis durante 2 semanas y de nuevo dar otras 2 semanas más la mitad de esta última dosis y suspenderlo de manera definitiva⁶. Aunque en la práctica diaria se suspende de forma brusca el tratamiento, sin detectar ninguna anomalía,



Figura 4 Niño de 7 semanas con un HI en el cuero cabelludo (a). A los 2 y 4 meses de tratamiento con 2 mg/kg/día de propranolol se puede apreciar una mejoría sustancial, con aplanamiento de la lesión (b y c). La eliminación del HI no es completa: con frecuencia persisten placas con telangiectasias (d) que pueden ser eliminadas posteriormente con láser.

parece lógico aconsejar la reducción paulatina para detectar un posible recrecimiento del HI y para evitar los potenciales efectos secundarios desconocidos hasta la fecha. Además la aparición del efecto rebote es más paulatina y permite tomar la decisión de reinstaurar el tratamiento con más tiempo.

Monitorización

No existe consenso sobre cómo monitorizar a los pacientes en tratamiento con propranolol ni siquiera sobre si realmente es necesario hacerlo. Hay unanimidad a la hora de realizar una evaluación previa con un cardiólogo pediátrico que incluya un electrocardiograma, y medición de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca. En algunos protocolos

se incluye también la realización de un ecocardiograma pero en nuestra opinión no es necesario si el estudio previo es normal. Aunque en algunos centros se ingresa a los pacientes las primeras 24-48 h de tratamiento para un mejor control, para medir la glucemia, la presión arterial y la frecuencia cardiaca¹⁷, no se ha demostrado su necesidad real y nos parece, al igual que a otros autores, una medida innecesaria³⁸. En nuestro protocolo recomendamos determinar de forma ambulatoria los valores de glucemia, la presión arterial y la frecuencia cardiaca 48 h después de iniciar el tratamiento y, posteriormente, la presión arterial y frecuencia cardiaca cada semana durante el primer mes y después mensualmente. No es necesario realizar determinaciones periódicas de glucemia. Como se ha mencionado previamente tiene más sentido educar a los padres para que reconozcan los síntomas asociados a una hipoglucemia.

¿Propranolol u otro β -bloqueante?

El propranolol es un β -bloqueante no cardioselectivo. Hasta la fecha es el β -bloqueante que más se ha empleado en el tratamiento de los HI. Hay escasas publicaciones con otros β -bloqueantes como el nadolol o el acebutolol en los que se han observado resultados similares^{37,39}. No hay estudios comparativos entre diferentes β -bloqueantes para decantarnos por uno u otro.

En la serie de Blanchet et al que incluye 3 pacientes con HI subglóticos tratados con acebutolol se observa respuesta en 2 de ellos. Acebutolol al ser un β -bloqueante β_1 selectivo tiene hipotéticamente menos efectos secundarios que el propranolol. Además, su administración es más cómoda ya que se divide la dosis cada 12 h. Se recomienda una dosis inicial de 2 mg/kg/día y aumentarla paulatinamente hasta 8-10 mg/kg/día³⁷. Acebutolol está comercializado en Francia con el nombre de Sectral® en solución de 40 mg/ml y hay experiencia en la edad pediátrica para el tratamiento de las arritmias y la hipertensión infantil. Por otra parte, el tratamiento con nadolol (Solgol®), en dosis similares al propranolol, también es eficaz como hemos podido constatar clínicamente en más de 20 pacientes tratados (JCLG, observaciones no publicadas). Dado que la experiencia clínica acumulada con propranolol es mayor parece lógico continuar usando este β -bloqueante hasta que no dispongamos de más estudios.

Tratamiento tópico con β -bloqueantes

Basándose en la buena respuesta al propranolol oral cabría preguntarse si su aplicación tópica es eficaz para los casos de HI de pequeño tamaño, de tipo superficial. La primera publicación recoge una serie de 6 pacientes con hemangiomas superficiales tratados con propranolol tópico, con una respuesta buena⁴⁰. Posteriormente se han publicado casos aislados, como el de una niña de 4 meses de edad con un HI en la región periorbitaria que ocasionaba blefaroptosis y una oclusión de la pupila casi completa. Tras la aplicación de maleato de timolol al 0,5% en solución, 2 veces al día, durante 5 semanas se observó una mejoría sustancial tanto del tamaño como del grosor y color de la lesión⁴¹. En otro estudio se recoge una serie de 5 pacientes tratados con timolol gel en la que en uno de los pacientes presentó una respuesta llamativa y en los otros cuatro una mejoría

parcial, sin ningún efecto secundario local o sistémico⁴². Recientemente se ha publicado otro caso de un HI en un paciente con síndrome de PHACE con una respuesta muy buena tras la aplicación de timolol en loción⁴³.

Actualmente hay en marcha un ensayo clínico prospectivo, doble ciego, que compara timolol al 0,5% solución versus placebo, que sin duda alguna aportará más información⁷. En nuestra experiencia los resultados observados en un número limitado de casos no han sido constantes: algunos pacientes han mejorado de forma significativa (fig. 5) pero en otros apenas se detectan cambios. En España está comercializado para uso oftalmológico timolol en gel al 0,1% y en colirio al 0,5%. La indicación de tratamiento con β -bloqueantes tópicos puede plantearse como alternativa para los HI no complicados superficiales y de pequeño tamaño, al igual que otros fármacos como imiquimod o los corticoides^{5,44}.

Situaciones particulares

Hemangiomas ulcerados

La ulceración es la complicación más frecuente en los HI, afectando a entre el 5 y el 16% de los casos^{1,45}. La curación espontánea puede producirse después de varios meses, por lo que es necesario tomar una actitud terapéutica activa. Además del tratamiento con corticoides orales se ha demostrado que el láser de colorante pulsado es eficaz^{46,47}. También hay casos descritos con buena respuesta tras la aplicación de imiquimod⁴⁸ y becaplermin⁴⁹.

La administración oral de propranolol también se ha demostrado eficaz en casos de HI ulcerados^{6,36,50,51}, aunque no todos ellos responden o incluso empeoran^{6,52} (fig. 6). En una serie de 30 pacientes con HI ulcerados, en 10 de ellos se observó que las úlceras de pequeño tamaño respondían bien pero si estas eran profundas la respuesta era más limitada⁶. En otro estudio reciente que recoge una serie de 33 pacientes con HI ulcerados se ha observado un tiempo medio de curación de la úlcera de 4,3 semanas en 30 de ellos⁵³.

Hemangiomas periorbitales

Los HI en la región periorbitaria son una de las indicaciones más claras de tratamiento precoz. Dos semanas con la



Figura 5 Hemangioma en párpado inferior, de tipo superficial, en una niña de 4 meses y medio de edad (a). Se indica tratamiento tópico con timolol al 0,5%, 2 veces al día. La respuesta clínica empieza a observarse a las 2 semanas (b) y es muy evidente a los 6 meses, observándose la desaparición casi completa del hemangioma (c).



Figura 6 Niña de 2 meses de edad con HI en parótida, mejilla y labio, con ulceración asociada (a). La respuesta clínica es muy satisfactoria con propranolol 2 mg/Kg/día al mes y a los 3 meses de tratamiento (b y c). Tras finalizar el tratamiento, después de 9 meses, se puede ver tejido redundante, piel de aspecto atrófico y leve deformidad de la anatomía facial, subsidiaria de tratamiento quirúrgico y láser (d).

visión afectada pueden ser suficientes para causar un daño irreversible. Hasta ahora el tratamiento de elección eran los corticoides orales o intralesionales. La posibilidad de producirse tras la inyección una embolización del material⁵⁴ y ocluir la arteria retiniana con el desarrollo posterior de ceguera ha originado una reacción contraria a esta práctica.

Propranolol puede ser una buena alternativa para HI en esta localización (fig. 7). En la mayoría de los artículos se menciona la rapidez de su acción, objetivándose

cambios notables en el tamaño en las primeras 48-72 h de iniciarlo^{55,56}. En una serie de 17 pacientes con HI perioculares se ha constatado una reducción del tamaño del HI tras solo un mes de tratamiento en el 82% de los pacientes⁹. Aunque no se especifica en la publicación se intuye que la respuesta no fue diferente en función de si el HI era de tipo focal, segmentario o indeterminado⁹. En otra serie de 10 pacientes, tratados con 2 mg/kg/día de propranolol, se observa una respuesta clínica en todos



Figura 7 Niña de 6 semanas de edad con HI de rápido crecimiento, de tipo segmentario, localizado en frente y párpado, con ptosis marcada progresiva. En la resonancia magnética se apreciaba una desviación de todo el globo ocular debido a la afectación retrobulbar. Se inicia tratamiento con propranolol oral en dosis de 2 mg/kg/día (a). La mejoría clínica puede verse ya en las primeras 72 h (b). La evolución es muy satisfactoria en los meses siguientes: mes y medio (c), 3 meses (d), 4 meses (e) y 6 meses de tratamiento (f).

ellos. Además, la ambliopía presente en 5 de los pacientes mejoró sustancialmente en 3 de ellos⁵⁶. En otra serie corta de 4 pacientes observan respuesta clínica en todos ellos, sin ningún efecto secundario, comenzando con dosis bajas de 0,1-0,25 mg/kg/día hasta alcanzar 2 mg/kg/día⁸, incluso en uno de los pacientes que comenzó con el tratamiento a la edad de 2 años y 5 meses⁸.

Hemangiomas en la vía aérea

Los HI localizados en la región cervicofacial pueden asociarse a una afectación simultánea de la vía aérea superior en donde el HI suele ser superficial, unilateral y de localización subglótica⁵⁷. Los corticoides han sido hasta la fecha el tratamiento de elección si bien en un porcentaje elevado

de casos es necesaria una traqueotomía (40%). También se puede usar el láser de CO₂⁵⁸.

Existen varias publicaciones que muestran la eficacia de propranolol en HI localizados en la vía aérea, la mayoría de ellos subglóticos. Una vez más, en muchos centros se está indicando como tratamiento de elección⁵⁹⁻⁶¹. En una serie de 14 pacientes se observa una mejoría clínica en todos los casos, apreciándose un porcentaje de obstrucción de la vía aérea de tan solo el 22% y del 12% tras 2 y 4 semanas de tratamiento, respectivamente³⁹.

Aunque los casos comunicados son aislados debe tenerse en cuenta que es posible la aparición de resistencias al propranolol. En la serie de Leboulanger et al se incluye un paciente que dejó de responder tras un mes de tratamiento y reintroducción más tardía de la medicación³⁹. También se ha descrito otro caso en un paciente con una obstrucción inicial del 95% de la vía aérea que, tras observarse a las 2 semanas de tratamiento una reducción del 50%, comenzó de nuevo varios meses después con síntomas y una obstrucción del 80% a pesar de seguir tomando 2 mg/kg/día⁶². Aunque se aumentó la dosis no mejoró ninguno de los pacientes.

La mayoría de los pacientes publicados con HI de la vía aérea están en tratamiento concomitante con corticoides¹⁰. En un artículo reciente se incluyen 2 pacientes que reciben solamente y desde el principio propranolol, observándose mejoría muy llamativa³³. No parece necesario combinar ambas medicaciones.

Destacamos finalmente el caso de otro paciente de 12 meses que precisó por un procedimiento quirúrgico cardíaco la toma de β-miméticos. Llevaba 6 meses antes en tratamiento con propranolol, con buena respuesta, por lo que estaba ya con una dosis baja y en pauta descendente antes de la cirugía (0,5 mg/kg/día). Tras la intervención no se pudo desentubar, requiriendo finalmente una traqueotomía. Al examinar la vía aérea se observó una estenosis de un 95%. Al incrementar de nuevo la dosis de propranolol a 2 mg/kg la obstrucción, al cabo de un mes, era de nuevo de tan solo un 5%³⁷.

Hay también casos descritos con buena respuesta tras la toma de acebutolol, sin efectos secundarios asociados^{37,39}. Dos de los 3 pacientes descritos en una serie respondieron satisfactoriamente a una dosis inicial de 2 mg/kg/día repartido en 2 tomas, alcanzando la dosis de 10 mg/kg/día³⁷.

Hemangiomas y hemangiomas viscerales

La presencia de múltiples HI diseminados por toda la superficie corporal se conoce con el término hemangiomas. Cuando hay lesiones viscerales el órgano más frecuentemente afectado es el hígado. Los pacientes con HI hepáticos asociados a múltiples lesiones cutáneas tienen un riesgo alto de desarrollar insuficiencia cardíaca⁶³ por lo que deben controlarse periódicamente e instaurar tratamiento solo cuando se produzca alguna complicación. La respuesta satisfactoria observada en algunos pacientes tras la toma de propranolol, con desaparición completa de las lesiones en muchos casos y resolución del fallo cardíaco e hipotiroidismo asociado, sin duda alguna va a cambiar afortunadamente el pronóstico⁶⁴. También se han publicado casos con hemangiomas hepáticos difusos sin respuesta previa a corticoides, vincristina, interferón y ciclofosfamida en los que la respuesta a propranolol

resultó definitiva y además de forma muy rápida^{65,66}. Finalmente, se han descrito casos aislados con HI en mediastino y subglóticos tratados con propranolol en los que, gracias a esta medicación, se ha conseguido evitar un desenlace fatal⁶⁷.

Propranolol en pacientes con síndrome PHACES

Para el diagnóstico del síndrome PHACES (malformación en la fosa Posterior del cerebro, Hemangiomas de gran tamaño localizados en la región facial, anomalías Arteriales, Cardíacas, oculares [Eye] y del eSternón o línea media)^{68,69} no es necesario que estén presentes todas las manifestaciones. Se calcula que el 70% de los casos presenta únicamente una de las manifestaciones extracutáneas. Dentro de las alteraciones cerebrales se ha descrito la malformación de Dandy-Walker y anomalías arteriales como las dilataciones aneurismáticas y la presencia de ramas anormales de la arteria carótida interna⁶⁸. Las alteraciones cardíacas y anomalías de la aorta, como la coartación de aorta, pueden estar presentes en un tercio de los casos⁷⁰.

Existe cierta controversia acerca de si la administración de propranolol en pacientes con síndrome de PHACES puede ocasionar alguna complicación potencialmente peligrosa como por ejemplo infartos cerebrales. La toma de propranolol no está contraindicada en pacientes con estenosis vasculares, pero los pacientes con PHACES con este tratamiento y que tengan anomalías arteriales que ocasionen un aporte sanguíneo deficiente podrían hipotéticamente tener complicaciones graves, como episodios de isquemia cerebral, como consecuencia de una hipotensión o bradicardia secundarias al efecto bloqueante β-adrenérgico^{6,71}. Esta complicación no se ha descrito hasta la fecha si bien es cierto que el número de pacientes tratados con dicho síndrome es limitado^{39,72}. A este respecto es muy interesante el estudio realizado sobre la perfusión cerebral mediante tomografía de emisión por fotón único (SPECT; *single photon emission computed tomography*), técnica que ya ha demostrado ser útil en enfermedades neurovasculares como el síndrome de Sturge-Weber, en 7 niños con síndrome de PHACES en tratamiento con 2 mg/kg/día de propranolol. Dicho estudio se realizó tras 3 o 6 meses de tratamiento, observándose una captación normal en las regiones frontal y temporal a pesar de las anomalías halladas previamente con angio-RM. Además, todos los pacientes tuvieron una mejoría significativa de los síntomas y disminución del volumen del HI⁷³. En otro artículo se recoge el caso de un paciente con PHACES con coartación aórtica y ausencia de la arteria vertebral derecha que respondió favorablemente al tratamiento⁶. En conclusión, en todo paciente en el que se sospeche síndrome de PHACES se le aconseja antes de iniciar tratamiento con propranolol realizar un estudio cardiológico y pruebas de neuroimagen para confirmar el diagnóstico. A la vista de la experiencia actual no hay indicios para pensar que la tasa de ictus en pacientes con síndrome de PHACES esté relacionada con el tratamiento elegido, sino más bien con el grado de afectación cerebrovascular. De hecho, los corticoides y el interferón se utilizaron indiscriminadamente en pacientes con PHACES aun teniendo en cuenta el efecto antiangiogénico de estos fármacos tanto sobre el HI como en la región cerebral,

no registrándose una mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares.

Conclusiones

Los β -bloqueantes muy probablemente serán en el futuro inmediato el tratamiento de elección de los HI. Hay todavía muchas cuestiones controvertidas, como por ejemplo la dosis óptima, el tipo de β -bloqueante más eficaz o la monitorización necesaria durante el tratamiento, entre otras. Hasta que no tengamos más información derivada de la experiencia clínica y de los ensayos clínicos hemos de ser especialmente cautos a la hora de establecer las indicaciones de tratamiento. Seguramente, debido a las excelentes respuestas obtenidas hasta el momento, las indicaciones se irán ampliando cada vez más. Es necesario advertir a los padres, con un consentimiento informado, que esta medicación no tiene la aprobación para su uso en HI, hecho que conviene recordar que también ocurre con los corticoides orales. Aunque se han descrito efectos secundarios aislados, se puede afirmar que es un tratamiento seguro en la edad pediátrica. En este sentido siguen apareciendo publicaciones con series cada vez más amplias que confirman la ausencia de efectos secundarios con esta medicación⁷⁴, incluso en recién nacidos de bajo peso⁷⁵. Hasta que no haya más datos derivados de los ensayos clínicos en marcha el modo de monitorizar a estos pacientes puede variar entre las diferentes instituciones. En nuestra opinión un seguimiento ambulatorio por su pediatra parece lo más razonable. También aconsejamos remitir a los pacientes a unidades especializadas en anomalías vasculares para confirmar el diagnóstico y establecer la indicación del tratamiento, así como para la realización de un mejor seguimiento y tratamiento completo, ya que algunos pacientes pueden necesitar también procedimientos terapéuticos complementarios con láser o cirugía.

Conflicto de intereses

El Dr. Juan Carlos López Gutiérrez es investigador principal del ensayo V004005B201 aleatorizado, controlado, multicéntrico de fase adaptativa II/III en niños con hemangioma que requieran terapia sistémica con propranolol financiado por Pierre Fabre.

Responsabilidades éticas

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio. Ninguno de los niños con imágenes mostradas en este artículo ha participado en dicho ensayo.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangioma: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118:882-7.
- Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:383-406.
- Sánchez-Carpintero I, Waner M, Mihm MC. Hemangiomas infantiles. En: Torres Losada V, Camacho FM, Sober A, Mihm MC, Sánchez-Carpintero I, editores. *Dermatología Práctica Ibero-latinoamericana*. Cali: Ediciones Nieto; 2005. p. 1284-305.
- Kelly ME, Juern AM, Grossman WJ, Schauer DW, Drolet BA. Immunosuppressive Effects in Infants Treated With Corticosteroids for Infantile Hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2010;146:767-74.
- Garzón MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:281-6.
- Manunza F, Syed S, Laguda B, Linward J, Kennedy H, Gholam K, et al. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. *Br J Dermatol*. 2010;162:466-8.
- <http://clinicaltrials.gov/> [consultado: 14/01/2010].
- Li YC, McCahon E, Rowe NA, Martin PA, Wilcsek GA, Martin FJ. Successful treatment of infantile haemangiomas of the orbit with propranolol. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010;38:554-9.
- Al Dhaybi R, Milet A, McCuaig C, Ospina L, Powel J. Treatment of periocular infantile hemangiomas with propranolol: a review of 17 cases. *Pediatr Dermatol*. 2010;26:665-6.
- Truong MT, Perkins JA, Messner AH, Chang KW. Propranolol for the treatment of airway hemangiomas: a case series and treatment algorithm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:1043-8.
- Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New Engl J Med*. 2008;358:2649-51. Comment in: *N Engl J Med*. 2008;359:2846; author reply 2846-7; *J R Coll Physicians Edinb*. 2010;40:128-9.
- Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010;163:269-74.
- D'Angelo G, Lee H, Weiner R. cAMP-dependent protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation. *J Cell Biochem*. 1997;67:353-66.
- Sommers Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2002;38:298-304.
- Praveen V, Vidavalur R, Rosenkrantz TS, Hussain N. Infantile hemangiomas and retinopathy of prematurity: possible association. *Pediatrics*. 2009;123:484-9.
- Filippi L, Cavallaro G, Fiorini P, Daniotti M, Benedetti V, Cristofori G, et al. Study protocol: safety and efficacy of propranolol in newborns with Retinopathy of Prematurity (PROP-ROP): ISRCTN18523491. *BMC Pediatr*. 2010;18:83.
- Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:610-4.
- Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2010;12:269-75.
- Love JN, Sikka N. Are 1-2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure in toddlers. *J Emerg Med*. 2004;26:309-14.

20. Koeleman JG, Rustemeijer C, Wijermans PW, Mc Laren DM. Cryptococcal meningo-encephalitis after prolonged corticosteroid therapy. *Neth J Med*. 1990;36:242–5.
21. Frieden IJ, Drolet BA. Propranolol for infantile hemangiomas: promise, peril, pathogenesis. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:642–4.
22. Holland KE, Frieden IJ, Frommelt PC, Mancini AJ, Wyatt D, Drolet BA. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. *Arch Dermatol*. 2010;146:775–8.
23. Breur JM, De Graaf M, Breugem CC, Pasmans SG. Hypoglycemia as a Result of Propranolol During Treatment of Infantile Hemangioma: a case report. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:169–71.
24. Fusilli G, Merico G, Gurrado R, Rosa T, Acquafredda A, Cavallo L. Propranolol for infantile haemangiomas and neuroglycopenic seizures. *Acta Paediatrica*. 2010;99:1756–7.
25. Abbott J, Parulekar M, Shahidullah H, Taibjee S, Moss C. Diarrhea associated with propranolol treatment for hemangioma of infancy (HOI). *Pediatr Dermatol*. 2010;27:558.
26. Buckmiller LM, Munson PD, Dyamenahalli U, Dai Y, Richter GT. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center. *Laryngoscope*. 2010;120:676–81.
27. Pavlakovic H, Kietz S, Lauerer P, Zutt M, Lacomek M. Hyperkalemia complicating propranolol treatment of infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2010;126:1589–93.
28. Girón-Vallejo O, López-Gutierrez JC, Fernández-Pineda I, Méndez NA, Ruiz Jiménez JI. Dental caries as a side effect of infantile hemangioma treatment with propranolol solution. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:672–3.
29. Love JN, Litovitz TL, Howell JM, Clancy C. Characterization of fatal beta blocker ingestion: a review of the American Association of Poison Control Centers data from 1985 to 1995. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35:353–9.
30. Smith C, Thomsett M, Choong C, Rodda C, McIntyre HD, Cotterill AM. Congenital thyrotoxicosis in premature infants. *Clin Endocrinol*. 2001;54:371–6.
31. Garin EH, Araya CE. Treatment of systemic hypertension in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:600–4.
32. Tan ST, Itinteang T, Leadbitter P. Low-dose propranolol for infantile haemangioma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64:292–9.
33. Maturó S, Hartnick C. Initial experience using propranolol as the sole treatment for infantile airway hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:323–5.
34. Fay A, Nguyen J, Jakobiec FA, Meyer-Junghaenel L, Waner M. Propranolol for isolated orbital infantile hemangioma. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:255–8.
35. López Gutiérrez JC. Propranolol and haemangiomas. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:461.
36. Sans V, De la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*. 2009;124:423–31.
37. Blanchet C, Nicollas R, Bigorre M, Amedro P, Mondain M. Management of infantile subglottic hemangioma: Acebutolol or propranolol? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:959–61.
38. Bayliss SJ, Berk DR, Van Hare GF, Balzer D, Yamada K, Lueder G, et al. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:319–20.
39. Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N, Cox A, Van Den Abbeele T, Carrabin L, et al. Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: A preliminary retrospective study of French experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:1254–7.
40. Bonifazi E, Colonna V, Mazzotta F, Balducci G, Laforgia N. Propranolol in rapidly growing hemangiomas. *Eur J Pediatr Dermatol*. 2008;18:185–92.
41. Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using b-blocker solution. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:255–6.
42. Pope E, Ajith C. Timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Pediatric Dermatology*. 2010;26:664.
43. Khunger N, Pahwa M. Dramatic response of a large hemifacial infantile hemangioma associated with a PHACE syndrome to topical timolol lotion. *Br J Dermatol*. 2011;164:886–8.
44. Martínez MI, Sánchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol*. 2002;138:881–4.
45. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr*. 2007;151:684–9.
46. Hunzeker CM, Geronemus RG. Treatment of superficial infantile hemangiomas of the eyelid using the 595-nm pulsed dye laser. *Dermatol Surg*. 2010;36:598–601.
47. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:962–72.
48. Hazen PG, Carney JF, Engstrom CW, Turgeon KL, Reep MD, Tanphaichitr A. Proliferating hemangioma of infancy: successful treatment with topical 5% imiquimod cream. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:254–6.
49. Sugarman JL, Mauro TM, Frieden IJ. Treatment of an ulcerated hemangioma with recombinant platelet-derived growth factor. *Arch Dermatol*. 2002;138:314–6.
50. Naouri M, Schill T, Maruani A, Bross F, Lorette G, Rossler J. Successful treatment of ulcerated haemangioma with propranolol. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1109–12.
51. Michel JL, Patural H. Response to oral propranolol therapy for ulcerated hemangiomas in infancy. *Arch Pediatr*. 2009;16:1565–8.
52. Nadal C, Taberner R, Cañellas MA, Filgueira A, Vidal MC. Hemangiomatosis diseminada neonatal asociada a necrosis de pabellón auricular. II Jornada Multidisciplinar de Anomalías Vasculares; 2010, Septiembre 17; Palma de Mallorca: Grupo Español de Anomalías Vasculares; 2010.
53. Saint-Jean M, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw-Hautier J, Bodak N, Hamel-Teillac D, Kupfer-Bessagnet, et al., en nombre del Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:827–32.
54. Ruttum MS, Abrams GW, Harris GJ, Ellis MK. Bilateral retinal embolization associated with intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma of infancy. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus*. 1993;30:4–7.
55. Jadhav VM, Tolat SN. Dramatic response of propranolol in hemangioma: report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76:691–4.
56. Cheng JF, Gole GA, Sullivan TJ. Propranolol in the management of periorbital infantile haemangioma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010;38:547–53.
57. Brodsky L, Yoshpe N, Rulaen R. Clinical-pathological correlates of congenital subglottic hemangiomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1983;105:4–18.
58. Rahbar R, Nicollas R, Roger G, Triglia JM, Garabedian EN, McGill TJ, et al. The biology and management of subglottic hemangioma: past, present, future. *Laryngoscope*. 2004;114:1880–91.
59. Rosbe KW, Suh KY, Meyer AK, Maguiness SM, Frieden IJ. Propranolol in the management of airway infantile hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136:658–65.
60. Santos S, Torrelo A, Tamariz-Martel A, Domínguez MJ. Clinical observations on propranolol use for paediatric airway hemangiomas. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61:365–70.
61. Jephson CG, Manunza F, Syed S, Mills NA, Harper J, Hartley BE. Successful treatment of isolated subglottic haemangioma

- with propranolol alone. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:1821–3.
62. Canadas KT, Baum ED, Lee S, Ostrower ST. Case report: Treatment failure using propranolol for treatment of focal subglottic hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:956–8.
63. Boon LM, Burrows PE, Paltiel HJ, Lund DP, Ezekowitz RA, Folkman J, et al. Hepatic vascular anomalies in infancy: a twenty seven years experience. *J Pediatr.* 1996;129:346–54.
64. Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S, Ammour A, Broue P, Vial J, et al. Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Pediatr.* 2010;157:340–2.
65. Marsciani A, Pericoli R, Alaggio R, Brisigotti M, Vergine G. Massive response of severe infantile hepatic hemangioma to propranolol. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54:116.
66. Sarialioglu F, Erbay A, Demir S. Response of infantile hepatic hemangioma to propranolol resistant to high-dose methylprednisolone and interferon-alpha therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:1433–4.
67. Truong MT, Chang KW, Berk DR, Heerema-McKenney A, Bruckner AL. Propranolol for the treatment of a life-threatening subglottic and mediastinal infantile hemangioma. *J Pediatr.* 2010;156:335–8.
68. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain abnormalities, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eyes abnormalities. *Arch Dermatol.* 1996;132:307–11.
69. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, Chamlin SL, Frieden IJ, Holland K, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics.* 2010;126:418–26.
70. Metry DW, Dowd CF, Barkovich, Frieden IJ. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr.* 2001;139:117–23.
71. Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin S, Garzon M, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings and complications. *Am J Med Genetics.* 2006;140A:975–86.
72. Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian EN. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:1168–72.
73. López Gutiérrez JC, Coya J. The role of brain perfusion SPECT in patients with PHACE syndrome under propranolol treatment. In: *Poster. 18th ISSVA Meeting.* 2010.
74. Bagazgoitia L, Torrelo A, Gutiérrez JC, Hernández-Martín A, Luna P, Gutiérrez M, et al. Propranolol for Infantile Hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2011;165:144–51.
75. Erbay A, Sanrialioğlu F, Malbora B, Yildirim SV, Varan B, Tarcan A, et al. Propranolol for infantile hemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birth weight infants. *Turk J Pediatr.* 2010;52:450–6.