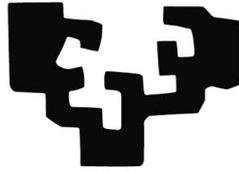


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR E HISTOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

**“ESTUDIO PROSPECTIVO DE LAS ANOMALÍAS
VASCULARES. VALORACIÓN DEL PROPRANOLOL
EN HEMANGIOMAS”**

CAPÍTULO II-VIII

M^a Del Rosario Fátima González Hermosa

TESIS DOCTORAL

LEIOA, 2015

"No hay metas imposibles, sino retos."

Para Chema, Fátima y Jose Mari.

Para toda mi familia.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

Si el reconocimiento de las diferentes anomalías vasculares se hace de forma precoz diferenciándose entre los dos grandes grupos (tumores y malformaciones), un equipo multidisciplinar con experiencia podría seleccionar para cada paciente unos protocolos de detección, de diagnóstico, de evaluación y seguimiento, así como unas pautas de tratamiento para evitar comorbilidades. En este trabajo nos centramos en los tumores vasculares subsidiarios de terapia con propranolol para evitar sus complicaciones y secuelas.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

- 1- Analizar los tipos de Anomalías Vasculares en nuestra población.
- 2- Describir el manejo de los pacientes con hemangioma tratados con propranolol en solución oral.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Enumerar las características epidemiológicas (factores de riesgo maternos, prematuridad, antecedentes familiares) y clínicas de las Anomalías Vasculares.
- Conocer la eficacia del propranolol como tratamiento en los hemangiomas.
- Determinar las dosis (mínima y máxima) de propranolol en los hemangiomas tratados de nuestra serie.
- Determinar la duración mínima eficaz del tratamiento con propranolol solución oral.
- Buscar la adherencia al tratamiento en nuestra serie, para evaluar los resultados.

- Analizar la utilidad del tratamiento con propranolol para evitar las complicaciones funcionales ocasionadas por estas lesiones.
- Establecer recomendaciones y pautas de tratamiento en los hemangiomas infantiles y congénitos.
- Reconocer los efectos secundarios en los pacientes con hemangioma tratados con propranolol
- Aportar la experiencia del tratamiento con propranolol en pacientes con síndrome PHACE.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. PACIENTES Y MÉTODOS

1.1. INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES EN LA BASE DE DATOS

Nuestro trabajo es un estudio descriptivo-prospectivo de 310 pacientes con edades comprendidas entre los 0 y 66 años que presentaban Anomalías Vasculares (AV) remitidos a la consulta de dermatología del hospital Universitario Cruces entre el 1 de septiembre de 2009 y el 29 de marzo de 2013. La recogida de datos, realizada de manera protocolizada, se cerró el 30 de marzo de 2013 y todos los pacientes fueron evaluados por la misma dermatóloga. Se incluyeron en nuestra serie todos los casos diagnosticados de anomalía vascular (malformación o tumor vascular) que fueron atendidos en nuestra consulta.

Atendiendo a la inclusión de los pacientes en la base de datos, en la primera visita se realizaba una historia clínica completa y se anotaban los datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos en un protocolo elaborado para este trabajo (Anexo 1). También se inspeccionaba la superficie cutánea afectada y se realizaba una iconografía de la lesión vascular. En las visitas posteriores se anotaban los exámenes y exploraciones complementarias realizadas para confirmar el diagnóstico o la extensión de la lesión, así como las medidas terapéuticas adoptadas.

Los pacientes o padres/tutores legales del niño firmaban el consentimiento informado para el registro de los datos en la base informática. El modelo de consentimiento informado y la base de datos anónima fueron aprobados por el comité de ética de nuestro centro hospitalario (Anexo 2).

1.2. CLASIFICACIÓN Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LAS ANOMALÍAS VASCULARES

En nuestro trabajo se realizó el diagnóstico de las diferentes patologías vasculares siguiendo la clasificación adoptada por la Sociedad Internacional para las Anomalías Vasculares en 1998. De este modo, dividimos las lesiones vasculares benignas en dos grupos: los tumores y las malformaciones. Los tumores, en nuestro estudio,

fueron todos hemangiomas (infantil y congénito) y las malformaciones fueron capilares, venosas, linfáticas y otras (veno-linfáticas, arteriovenosas, indeterminadas).

A su vez, estos tumores vasculares fueron clasificados desde un punto de vista clínico-patológico y según los criterios definidos por Chiller y colaboradores¹⁵⁵ como superficiales, profundos y mixtos y según su apariencia como segmentarios, localizados (focales) o multifocales. Por otra parte, analizamos la distribución de los hemangiomas en la región facial siguiendo los patrones definidos por Haggstrom y colaboradores¹⁹⁵ en 2006, con algunas pequeñas modificaciones.

Por otro lado, para la evaluación de los hemangiomas se realizó una historia clínica completa con anamnesis y exploración física y cuando fue necesario se solicitaron algunas técnicas de imagen, una biopsia u otras exploraciones complementarias.

1.3. MÉTODO DE TRATAMIENTO DE LOS HEMANGIOMAS: PROPRANOLOL ORAL

1.3.1. Selección de los pacientes tratados con propranolol

Se definió un protocolo estandarizado y avalado por el Comité Ético y por el servicio de Farmacia de nuestro hospital para el tratamiento de los hemangiomas (infantiles y congénitos) con propranolol, en colaboración con la Unidad de AV. Cabe destacar que al comienzo del estudio se creó un comité interdisciplinar (Unidad de Anomalías Vasculares) integrado por pediatras (hemato-oncólogos), cirujanos (pediátricos, vasculares y plásticos), radiólogos (generales e intervencionistas), dermatólogos, traumatólogos y ortopedas. Dicho grupo de trabajo se reunía mensualmente, realizaba interconsultas a otras especialidades y decidía si el paciente requería tratamiento o no. Además el servicio de Cardiología pediátrica realizó las pruebas complementarias y la valoración de éstas en la visita basal, antes de iniciar el tratamiento. Asimismo, se contó con la colaboración de oftalmólogos, otorrinolaringólogos y cirujanos maxilofaciales, dependiendo del compromiso anatómico o funcional que ocasionase el hemangioma, para optimizar el tratamiento.

1.3.1.1. Criterios de inclusión y exclusión de tratamiento con propranolol

En nuestro estudio los criterios de inclusión para el inicio de tratamiento con propranolol en los HIS en fase proliferativa fueron:

1. Compromiso funcional de estructuras vitales (ojo, nariz, labio, oído, vía respiratoria).
2. Ulceración.
3. HIS segmentarios o grandes.
4. Posible deformidad o desfiguración estética o funcional permanente.
5. Rápido crecimiento definido por la duplicación de su tamaño en una o dos semanas.
6. Complicaciones locales.
7. En los HI en fase involutiva, el propranolol se pautó en las lesiones muy deformantes, para acelerar la evolución natural o para reducir el volumen de la tumoración previo a la cirugía.
8. Se realizó también tratamiento en los hemangiomas que cumplían criterios de síndrome PHACE, así como en algunas malformaciones vasculares que cumplían los criterios anteriores de compromiso funcional, deformidad estética o complicaciones locales.
9. Los pacientes que previamente habían sido tratados con corticosteroides (sistémicos o intralesionales) o cirugía también fueron incluidos, en el caso de que dichos tratamientos no hubiesen sido eficaces.

Los criterios de exclusión empleados en este estudio que contraindicaban el tratamiento con propranolol fueron:

1. Antecedentes de asma o broncoespasmo.
2. Hipoglucemia.
3. Patologías cardíacas.
4. Hipotensión.
5. Hipersensibilidad al propranolol.

1.3.2. Evaluación clínica previa al tratamiento con propranolol

En todos nuestros pacientes, antes de comenzar el tratamiento, se realizó un estudio analítico con hemograma y bioquímica sanguínea. También se llevó a una evaluación completa por parte del cardiólogo pediatra que incluía historia clínica, exploración física, frecuencia cardíaca (FC), electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma, para descartar contraindicaciones (anormalidades cardíacas). Asimismo, se realizó una valoración oftalmológica en todos los casos con afectación ocular, además de monitorizar en cada visita el peso corporal, la presión arterial (TA) y la frecuencia cardíaca (FC). Por otro lado, se solicitaron estudios complementarios de imagen (una ecografía transfontanela, una ecografía doppler, una resonancia magnética nuclear [RMN], una angio-resonancia [angio-RM] o una ecografía abdominal) en todos aquellos pacientes con sospecha de síndrome PHACE y en todos los casos en los que fue necesario definir mejor la lesión vascular o descartar alguna afectación sistémica. También se hizo una biopsia cutánea en alguno de los casos para confirmar el tipo de lesión vascular.

Para la recopilación de los datos y el seguimiento de la evolución de los pacientes con propranolol se diseñaron en la base unos parámetros específicos, definiendo la indicación del tratamiento y la fecha de inicio. Además se documentó la lesión por medio de fotografías realizadas antes de comenzar el tratamiento y en cada visita subsecuente (a los 7 días, 15 días, 21 días y mensualmente).

Todos los pacientes fueron evaluados al inicio del estudio y semanalmente hasta la cuarta, luego mensualmente hasta la finalización del tratamiento y posteriormente cada 2 meses durante los 6 siguientes meses o más.

Los padres firmaron el escrito del consentimiento informado aprobado por el Comité Ético del hospital y la autorización para iniciar dicho tratamiento. Además, fueron instruidos sobre el uso del propranolol y sus efectos secundarios. Se les aconsejó consultar en caso de gastroenteritis (vómitos y diarrea) y suspenderlo si hubiese disnea o sudoración.

Los casos fueron comentados en las reuniones del Comité de Anomalías Vasculares (CAV).

1.3.3. Indicaciones de utilización del propranolol

Las indicaciones que se contemplaron fueron la estética por la localización de la lesión en la cara, nariz, labio y mama o gran tamaño; la ulceración; el compromiso de órganos vitales (periocular, vía aérea, deglución, afectación hepática) y otros como el crecimiento rápido y persistente de las lesiones. Cabe señalar algunos de los pacientes tenían más de 1 indicación.

1.3.4. Preparación del propranolol

El propranolol lo elaboró el Servicio de Farmacia del hospital mediante una preparación magistral, diluyendo el propranolol puro en un jarabe con sacarosa según farmacopea a una concentración de 1 mg = 1 ml. Para evitar el uso de aditivos y estabilizantes, la solución se renovaba cada mes y su concentración se iba aumentando para adaptarse al peso del paciente.

1.3.5. Dosis y evaluación clínica durante el tratamiento con propranolol

Atendiendo a la administración del β -bloqueante, en nuestro centro diferenciamos dos etapas según las indicaciones de actuación marcadas en estudios previos, las cuales han evolucionado con el paso del tiempo y la experiencia.

En los pacientes incluidos en la primera etapa del estudio, se comenzó con una dosis de 0,5 mg por kg de peso y día (mg/kg/d) repartida inicialmente en dos tomas, administradas vía oral mediante una jeringa, con un incremento de 0,5 mg/kg/d cada siete días, hasta alcanzar una dosis de 2-2,5 mg/kg/d. No obstante, en algunos casos, en los que no se obtuvo una respuesta a las 12 semanas de tratamiento, la dosis se aumentó hasta alcanzar 3 mg/kg/d. Estos pacientes eran ingresados durante 24 horas, determinando la FC, la TA y la glucemia después de la primera dosis y cada cuarto de hora durante las dos horas siguientes. A las ocho horas se administraba una segunda dosis siguiendo las pautas anteriores de recogida de constantes del paciente. Si el paciente había tolerado el tratamiento, se enviaba al domicilio manteniendo la dosis de 0,5 mg/kg/día, repartida en dos tomas, durante una semana. Los pacientes eran evaluados cada semana durante el primer mes,

etapa en la cual se incrementaba la dosis 0,5 mg/kg/día hasta lograr la dosis mínima eficaz (alcanzar la involución de los hemangiomas), y posteriormente cada 4 semanas, hasta la retirada del fármaco.

En la segunda fase, considerando las publicaciones del momento, establecimos la dosis inicial de 1 mg/kg/día dividida en tres tomas, sin necesidad de ingresar al paciente.

En todas las visitas médicas se realizó una evaluación clínica del paciente, un control de las constantes (TA, FC) y el peso, en el hospital de Día infantil, bajo la supervisión del pediatra. A su vez, la dermatóloga anotaba en cada consulta de revisión, las modificaciones de color, tamaño y consistencia así como los cambios funcionales asociados al HI tratado. Además, se documentó en la base de datos la dosis de propranolol correspondiente ajustada al peso, la posología del fármaco y la presencia o ausencia de efectos secundarios de la terapia. Asimismo, se realizaron fotografías de las lesiones en cada visita para evaluar la respuesta.

Las visitas de control y seguimiento se programaron según las necesidades clínicas, la terapéutica instaurada y las complicaciones, pero en ningún caso fueron alteradas por el estudio.

1.3.6. Duración del tratamiento

La duración del tratamiento estuvo supeditada a algunos factores como el tipo de HI, su localización y la respuesta terapéutica al propranolol. En general, fue un tratamiento continuado hasta sobrepasar la fase proliferativa, ya que si no, existía un riesgo de recidiva del 3-6 % al finalizar el tratamiento. El periodo de tratamiento en la mayoría de los casos fue de 9 meses, aunque en los casos de hemangioma profundos, los localizados en zona parotídea o segmentarios se llegó incluso a los 22 meses.

La decisión de finalización del tratamiento se realizó de forma consensuada con los pediatras y se pautó una disminución semanal de la dosis, en general, a razón de 0,5 mg/Kg hasta su suspensión.

En aquellos casos en los que el hemangioma recidivó, se reintrodujo el propranolol a dosis de 1-2 mg/Kg/d hasta conseguir la remisión clínica, la estabilización o la mejoría funcional.

1.3.7. Valoración de la respuesta al tratamiento

La evaluación de la respuesta terapéutica al propranolol, fue realizada siempre por la misma dermatóloga en cada visita clínica, teniendo en cuenta parámetros como la disminución del volumen y el color de la lesión vascular. Para ello empleó las fotografías tomadas desde la visita inicial, durante el tiempo de seguimiento y hasta la finalización del tratamiento.

Asimismo, se establecieron cuatro categorías de respuesta al finalizar el tratamiento. Se definió como ausencia de respuesta, cuando no se habían producido variaciones significativas ni en el color ni en el volumen (ninguna diferencia entre las fotografías). Se definió como respuesta parcial menor del 50%, cuando la disminución del volumen y/o el aclaramiento del color fue inferior a lo esperado (entre un 25 y el 50%).

La respuesta parcial mayor del 50% se definió como la reducción del volumen y/o el aclaramiento del color mayor del 50%.

La respuesta completa se definió como la reducción total del volumen y el aclaramiento completo o en el caso de que sólo quedasen telangiectasias residuales, eritema, piel redundante o cicatriz pequeña (Tabla 23).

Tabla 23. Clasificación de la respuesta al tratamiento con propranolol.

No respuesta	No variaciones significativas ni en color ni volumen a fin de tratamiento.
Respuesta parcial < 50%	Disminución de volumen y/o aclaramiento inferior a lo esperado.
Respuesta parcial > 50%	Respuesta satisfactoria, disminución de volumen y/o aclaramiento llamativo.
Respuesta completa	Aclaramiento y aplanamiento completo o telangiectasias residuales. Mínima cicatriz o eritema. Recuperación déficit funcional o ulceración.

1.4. MÉTODO DE TRATAMIENTO DE LOS HEMANGIOMAS: TIMOLOL TÓPICO

Basándonos en la buena respuesta con el propranolol y en la experiencia descrita por algunos autores³⁴³, se decidió tratar a 13 pacientes con hemangiomas de pequeño tamaño y superficiales con maleato de timolol al 0,05% solución, aplicado directamente en la lesión vascular, 2 veces al día y durante 16-24 semanas. Se aplicó el mismo protocolo de recogida de datos y tras explicar los efectos secundarios del fármaco se hizo firmar el consentimiento informado previo al comienzo del tratamiento.

2. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Las variables continuas se han descrito mediante la media y la desviación estándar o la mediana y el rango dependiendo las características distribucionales. Las variables categóricas se han descrito mediante frecuencias y porcentajes.

Las diferentes variables continuas (tiempo de tratamiento, dosis) se han comparado con la variable edad menos de 6 meses y más o igual de 6 meses mediante la t de Student para muestras independientes.

Para comparar la duración media del tratamiento y la respuesta al tratamiento se ha utilizado ANOVA.

La comparación de 2 variables categóricas se ha realizado mediante la prueba chi cuadrado o Fisher cuando las frecuencias esperadas han sido inferiores a 5.

La significación estadística se ha establecido en un valor de $p < 0,05$. Se ha utilizado el software estadístico SPSS vs 22.0.

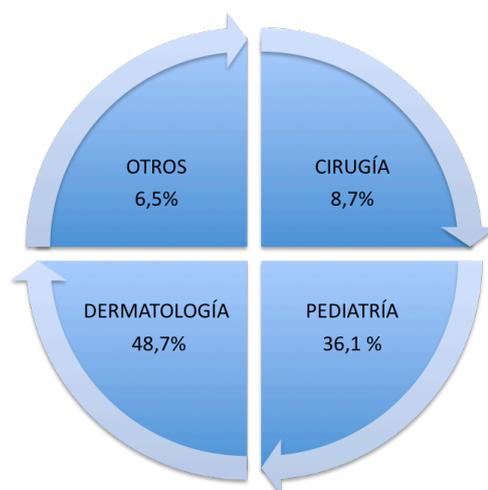
IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. RESULTADOS DE LA SERIE DE LAS ANOMALÍAS VASCULARES

En nuestro estudio se incluyeron 310 pacientes con anomalías vasculares (AV), procedentes de las consultas de Dermatología en el 48,7% (Fig. 51) .

Figura 51: Servicios de derivación de los pacientes con anomalías vasculares



La mediana de seguimiento fue de 21,55 meses (rango entre 0,33 y 339,81 meses). Las mujeres representaron el 69,4% de los casos (215 mujeres) frente al 30,6% que fueron hombres. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 6,80 meses (rango entre 0,00 y 801 meses). Por grupos de edad se observó que el más frecuentemente afectado, con el 52,90% de los casos, fue el que incluyó pacientes que tenían o superaban los 6 meses, mientras que en el 46,75%, los pacientes eran menores de 6 meses de edad.

En cuarenta y nueve pacientes (15,9%) existía algún tipo de anomalía vascular entre los antecedentes familiares, se había realizado una amniocentesis en 47 gestantes (15,3%) y veinticuatro madres (7,8%) habían mantenido el hábito de fumar durante el embarazo. Además, sólo 25 de los neonatos (8,1%) fueron prematuros (< 37 semanas).

El diagnóstico más frecuente fue el de tumor vascular (TV) con 180 casos (58,06%), seguido de malformación vascular (MV) con 130 casos (41,9%), presentándose de

forma conjunta, TV tipo hemangioma y MV, en 22 casos (7,1%). Sólo dos pacientes (0,6%) se incluyeron en el grupo de otros tumores vasculares (angioma en penacho). El 98,88% de los tumores vasculares fueron hemangiomas, que incluyen hemangioma infantil (87,20%) y hemangioma congénito (6,8%) (Tabla.24)

Tabla 24. Diagnóstico de las Anomalías Vasculares

<i>Diagnóstico</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Tumor vascular	180	58,06
H. Infantil	135	87,20
H. Congénito	21	6,8
Otros	2	0,6
Malformación Vascular	130	41,9
Hemangioma y Malformación	22	7,1
Total	310	100

Por otro lado, hay que señalar que a pesar de que el número de lesiones vasculares osciló entre 1 y 15, la mediana fue de una lesión ya que en el 71,3% de los pacientes la anomalía vascular fue única.

Las lesiones vasculares se circunscribieron a un hemicuerpo en 220 casos (70,96%), mientras que fueron bilaterales, aunque asimétricas, en 90 (29,%).

Asimismo, afectaron a la región facial en 130 pacientes (41,9% de los casos), a los miembros en 124 pacientes (40% de los casos), al tronco en 97 (31,3%), a la cabeza y al cuello en 76 (24,5%) y a la zona perineal en dieciocho pacientes (5,8%). Entre los que mostraban lesiones faciales 49 pacientes (15,8%) presentaron la zona ocular afectada, 33 pacientes (10,6%) la región labial y 29 pacientes (9,4%) la nasal. El resto de la cara, es decir, las ramas mandibulares, mejillas y zonas preauriculares, se vieron afectadas en 86 pacientes (27,7%) (Tabla 25). El 16.5% de los niños de 6 meses o más y el 4.2% de los menores de 6 meses presentaron las lesiones en el labio, siendo esas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Además, el 20.1% de los menores de 6 meses tuvieron AV en la región torácica anterior y el 11.63% de los de 6 meses o más, siendo de nuevo esas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.039$). Además, el 6.3% de los menores de 6 meses mostraron lesiones en el abdomen y el 1.8% de los de 6 meses o más y esas diferencias también fueron estadísticamente significativas ($p = 0.045$).

Tabla 25. Localizaciones de las Anomalías Vasculares

<i>Localización</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
Facial	130	41,9
Ocular	49	15,8
Labial	33	10,6
Nasal	29	9,4
Resto	86	27,7
Miembros	124	40
Superiores	63	20,3
Inferiores	74	23,9
Cabeza y cuello	76	24,5
Cuero cabelludo	51	16,5
Cuello	31	10
Tronco	97	31,3
Torácico Anterior	48	15,5
Torácico Posterior	44	14,2
Abdomen	12	3,9
Lumbo-Sacra	23	7,4
Perineal	18	5,8

La afectación sistémica se asoció a la AV en 23 pacientes (7,4%), siendo la patología más frecuente el compromiso ocular con 11 casos (3,5%), seguida por la afectación cerebral con 10 casos (3,2%). Hubo afectación hepática en un caso (0,3%) y otras patologías (esofágica y suprarrenal) en dos casos (0,64%) (Tabla 26).

Tabla 26. Afectación sistémica de la serie de AV

Afectación Sistémica	Número	Porcentaje (%)
Total	23	7,49
Ocular	11	3,5
Cerebral	10	3,2
Hepática	1	0,3
Otros	2	0,64

Se realizaron diferentes consultas especializadas, entre ellas una valoración cardiaca que no reveló ninguna patología en los casos estudiados (107 pacientes). Asimismo, se realizó una valoración oftalmológica en 58 pacientes (34,5%) y se tomó una biopsia cutánea en 15 casos (4,8%).

Además, se solicitó un estudio analítico en 116 pacientes (37,4%) y la iconografía de las lesiones se obtuvo en 263 casos (84,8%) (Tabla 27). También se hicieron diferentes exploraciones radiológicas que se resumen en la (Tabla 28).

Tabla 27. Otras exploraciones complementarias realizadas a nuestros pacientes

Exploraciones y procedimientos	Nº Pacientes	%
Biopsia cutánea	15	4,8
Cardiología	107	34,5
Oftalmología	58	18,7
Análisis	116	37,4
Iconografía	263	84,8

Tabla 28. Detalle de las exploraciones radiológicas realizadas en la serie

<i>PRUEBAS DE IMAGEN</i>	<i>Nº Pacientes</i>	<i>%</i>
Ecografía transfontanelar	23	7,4
Ecografía doppler	140	45,2
Ecografía abdominal	50	16,1
Radiografía tórax	12	3,9
Resonancia magnética	40	12,9
Angio-resonancia	32	10,3
TAC	5	1,6

TAC: Tomografía axial computarizada

En cuanto a la terapia empleada, de los 124 pacientes (40%) que recibieron algún tratamiento los betabloqueantes fueron los más utilizados, en concreto en 76 pacientes (61,3%), seguido por el láser de colorante pulsado que se utilizó en 42 (33,87%).

El tratamiento realizado se resume en la Tabla 29.

Tabla 29. Tratamientos realizados en las Anomalías Vasculares

TRATAMIENTO	NÚMERO	PORCENTAJE
BETABLOQUEANTES	76	61,3
LÁSER	42	33,87
CIRUGÍA	11	8,9
ESCLEROTERAPIA	4	3,22
CORTICOIDES v.o.	4	3,22
CORTICOIDES intral.	6	4,83
TOTAL	124	40

v.o. vía oral; intral: intralesionales

2. RESULTADOS DE LOS PACIENTES CON MALFORMACIONES VASCULARES

En nuestro estudio, de los 152 pacientes con el diagnóstico de malformación vascular (MV) (22 con hemangioma asociado), 130 (85,5%) presentaron malformación capilar, 35 (23%) venosas y 16 (10,5%) linfáticas. Seis de los casos (3,9%) se incluyeron en el grupo de “Otras malformaciones vasculares” (arterio-venosas e indeterminadas) (Tabla 30).

Tabla 30. Diagnóstico de las malformaciones vasculares en nuestra serie

Diagnóstico	Número casos	Porcentaje	< 6 m (%)	≥ 6 m (%)	p
M. Capilar	130	85,5	38,9	44,5	n.s
M. Venosa	35	23	8,3	14	n.s
M. Linfática	16	10,5	1,4	8,5	0.005
Otras Malf	6	3,9	0	4,3	0.012

n.s: no significativo

Al dividir a esta población con MV en 2 grupos de edad, igual o mayores (\geq) de 6 meses y menores ($<$) de 6 meses, se puede observar que los primeros presentaron más malformaciones vasculares linfáticas (8.5%) que los segundos (1.4%), siendo esas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.005$) al comparar el tipo de malformación con los grupos de edad.

De los pacientes de 6 meses o más el 4.3% tuvieron “otras malformaciones vasculares” y de los menores de 6 meses el 0%, siendo de nuevo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.012$).

Cabe destacar que las MV aisladas fueron predominantes en la población femenina y supusieron el 54,6% de los pacientes.

Por otro lado, en dieciocho pacientes (13,8%) existía algún tipo de anomalía vascular entre los antecedentes familiares, se había realizado una amniocentesis en 14 gestantes (10,8%) y nueve madres (6,9%) habían mantenido el hábito de fumar durante el embarazo. Sólo 6 de los neonatos (4,6%) fueron prematuros (< 37 semanas).

El número de lesiones tipo malformación vascular varió entre 1 y 8 siendo la mediana de 1.

En los 130 pacientes con malformación vascular aislada, es decir, sin asociarse a hemangioma, las lesiones se localizaron en la región facial en 57 casos (43,8%) y en las extremidades en 67 (51,5%). En el tronco las malformaciones se manifestaron en 33 pacientes (25,4%), en la cabeza y cuello en 24 (18,5%) y en la zona perineal en 8 (6,2%). (Tabla. 31)

Tabla 31. Características de la serie con respecto a las M. vasculares

Variable	Número casos	Porcentaje
Sexo		
Mujer	71	54,6
Hombre	59	45,4
AF. Vasculares	18	13,8
Amniocentesis	14	10,8
Madre fumadora	9	6,9
RN Prematuro	6	4,6
Localización		
Facial	57	43,8
Ocular	21	16,2
Nasal	17	13,1
Labial	26	20
Resto	42	32,3
C.C y Cuello	24	18,5
C. cabelludo	12	9,2
Cuello	15	11,5
Tronco	33	25,4
Anterior	21	16,2
Posterior	14	10,8
Abdomen	5	3,8
Lumbar	10	7,7

Extremidades	67	51,5
Superiores	28	21,5
Inferiores	48	36,9
Periné	8	6,2

AF: Antecedentes familiares; RN: Recién nacido

A su vez, la malformación vascular se manifestó en el hemicuerpo izquierdo en 53 pacientes (40,8%), en 39 (30%) en el hemicuerpo derecho y afectó a ambos en 38 (29,2%).

Las lesiones se asociaron con afectación sistémica en 10 casos (7,7%), siendo la más frecuente la ocular (4,6%), seguida de la cerebral (3,8%).

En cuanto a las exploraciones de imagen, se realizó una ecografía cerebral (transfontanelar) en 10 pacientes (7,7%), ecografía doppler en 49 (37,7%), ecografía abdominal en 22 (16,9%), radiografía de tórax en 8 (6,2%), resonancia magnética en 22 (16,9%), angio-resonancia en 19 (14,6%) y una tomografía axial computarizada en 3 (2,3%). La biopsia cutánea se obtuvo en 12 casos (9,2%) y se realizó un estudio iconográfico en 101 pacientes (77,7%). También se solicitaron estudios cardiológicos en 25 casos (19,2%), oftalmológicos en 27 (20,8%) y un estudio analítico en 33 (25,4%).

El 34% de los pacientes con malformación vascular recibió tratamiento, siendo la terapia de elección el láser de colorante pulsado en el 76% de los casos, cirugía en el 18%, administración de un fármaco en el 12% de los pacientes y escleroterapia en el 3%. En 4 casos (11%) se realizó tratamiento con propranolol por afectación funcional sintomática (astigmatismo por compresión) y crecimiento de la lesión vascular.

3. RESULTADOS DE LOS PACIENTES CON TUMORES VASCULARES

De los 310 pacientes estudiados con anomalías vasculares, los tumores vasculares se presentaron en 178 pacientes (143 niñas y 35 niños), con una mediana de edad en el momento de inclusión en la base de datos de 4,86 meses (rango de 0-214 meses).

En este grupo de pacientes, tenían antecedentes familiares de lesiones vasculares 31 casos (17,4%), 33 madres (18,53%) se habían realizado una amniocentesis durante el embarazo y 15 (8,42%) continuaron fumando durante la gestación. Asimismo, en el 87,1% de los pacientes los hemangiomas ocurrieron en recién nacidos a término (edad de gestación > 37 semanas) y en el 10,7% en bebés prematuros (< 37 semanas de gestación).

En 157 pacientes (88,2%) el tumor vascular fue un hemangioma infantil, mientras que en los 21 restantes (11,8%) se trató de un hemangioma congénito.

En 171 pacientes (96%) el hemangioma fue focal y en siete (4%) segmentario y de gran tamaño, incluyéndose cuatro de ellos dentro de un síndrome PHACE (hemangioma, malformación de la fosa posterior, coartación de la aorta, anomalías cardíacas y anomalías oculares). La forma clínica de hemangioma mixto se evidenció en 103 pacientes (57,86%), la superficial en 52 (29,21%) y la profunda en 14 (7,86%). La mayoría de los pacientes (118) sólo presentaron una lesión vascular, 31 pacientes dos hemangiomas y 16 tres lesiones (rango 1-15).

En relación a la distribución del tumor vascular, en 73 casos (41%) las lesiones se localizaron en la cara, en 64 (35,95%) en el tronco, en 57 (32%) en las extremidades, en 52 (29,21%) en la cabeza, en 14 (7,86%) en la región lumbar, en 10 (5,6%) en la zona perineal y en 7 (3,93%) en el abdomen (Tabla 32).

Se observó un ligero predominio entre la localización en el lado izquierdo (37,07%) frente al derecho (33,70%).

Por otro lado, durante el estudio se realizaron las exploraciones complementarias, resumidas en la Tabla 32.

Encontramos afectación sistémica en 12 pacientes (6,74%), todos ellos con hemangioma infantil; afectación oftalmológica en 5 casos (2,8%) (1 con síndrome PHACE); cerebral en 5 (2,8%) (3 casos con síndrome PHACE); afectación hepática en un paciente e intestinal en otro (Tabla 32).

Tabla 32. Características de la población con hemangioma

Tumores vasculares	Hemangioma n = 178 (%)
Sexo	
Mujer	143 (80,33)
Hombre	35 (19,7)
Tipo de tumor vascular	
H Infantil	157 (88,2)
H Congénito	21 (11,8)
Antecedentes F. Vasculares	
Si Amniocentesis	33 (18,53)
Madre Fumadora	
	15 (8,42)
RN Prematuro	
	19 (10,7)
Afectación Sistémica	
Ocular	5 (2,80)
Cerebral	5 (2,80)
Hepática	1 (0,56)
Intestinal	1 (0,56)
Localización	
<u>Facial</u>	
Ocular	73 (41,01)
Nasal	28 (15,73)
Nasal	12 (6,74)
Labial	7 (3,93)
Resto	43 (24,15)
<u>Cabeza y cuello</u>	
Cabeza	52 (29,2)
Cabeza	39 (21,91)
Cuello	16 (8,98)
<u>Tronco</u>	
	64 (36)
<u>Abdomen</u>	
	7 (3,93)
<u>Lumbar</u>	
	14 (7,86)
<u>Perineal</u>	
	10 (5,6)
<u>Extremidades</u>	
	57 (32)
Exploraciones	
Ecografía cerebral	13 (7,30)
Ecografía doppler	90 (50,56)
Ecografía abdominal	28 (15,73)
Rx tórax	3 (1,68)
RM	16 (8,98)
AngioRM	12 (6,74)
TAC	2 (1,12)
Biopsia cutánea	14 (7,86)
Iconografía	161 (90,44)
Cardiología	82 (46,06)
Oftalmología	31 (17,41)
Analítica	82 (46,06)

Igualmente, se documentó el tamaño de 53 hemangiomas localizados (8 congénitos y 45 hemangiomas infantiles) y la dimensión mayor fue de 70 x 45 x 63 mm (Cráneo Caudal/ Trasversal/ Anteroposterior) (mediana 18 x 11 x 10 mm).

Recibieron tratamiento 73 pacientes (41%) de los 178, que se resumen en la tabla 33.

Tabla 33. Tratamientos realizados en los pacientes de la serie con T. vasculares

Tratamientos	Frecuencia (73)	Porcentaje %
Médico	69	94,52
Quirúrgico	1	1,36
Corticoides intralesionales	1	1,36
Láser	1	1,36
Corticoides orales	1	1,36

3.1. HEMANGIOMAS TRATADOS CON PROPRANOLOL

De un total de 178 pacientes con tumores vasculares, se trataron con propranolol 56 (31,46%), siendo 45 niñas (80,35%) y 11 niños (19,65%). Entre ellos, se incluyeron 50 pacientes con hemangiomas infantiles y 6 con hemangiomas congénitos. Además, en 5 casos (8,9%) coincidieron en el mismo paciente lesiones de hemangioma infantil y malformación vascular capilar. Por otra parte, cuatro de los pacientes con hemangioma infantil con distribución segmentaria (7,1%) cumplieron criterios de síndrome PHACE (Tabla 34). Asimismo, existían antecedentes de prematuridad en siete niños (13%), se constató que en 10 casos (20%) se había realizado una amniocentesis a la madre y en tres casos (6,3%) se había mantenido el hábito de fumar durante el embarazo.

Tabla 34. Resumen de los pacientes con síndrome PHACE tratados con propranolol

CASO	HI localización	Indicación Propranolol	Edad inicio propranolol / dosis	Dosis máxima propranolol	Duración Tto	Propranolol respuesta HS/ Efectos 2 ^{os}	Anomalías Cerebro-Vasculares y SNC	Otras Anomalías	Evolución sin Tto
1	Derecha S1, S2 Izquierda S3 Cervical posterior y dorso derecho	Rápido crecimiento Afectación ocular	3 meses/ 1mg/Kg/día	2 mg/kg/ día	12 meses	Excelente/ No	Agenesia parcial ACID Hipoplasia Cerebelosa	Parálisis N. facial derecho S.Morning-Glory ocular	Desconocida
2	Izquierda S1, S2, S3	Rápido crecimiento Afectación ocular	2 mese/ 0.5mg/kg/día	3 mg/kg/ día	17 meses	Incompleta/ No	Megacisterna magna Quiste en fosa posterior	Retraso adquisición lenguaje	Revascularización
3	Bilateral S2, S3 y cuello	Rápido crecimiento Problemas lactancia	2 meses/ 0.5mg/kg/día	2 mg/kg/ día	11 meses	Excelente/ No	Megadolicoectasia y ACID y CPD Estenosis en ACID, Cerebral anterior y media	Anisocoria	Buena
4	Bilateral S3, cuello y tórax	Rápido crecimiento Ulceración	1 mes/ 0.5mg/kg/día	1.5mg/kg/ día	11 meses	Excelente/ No	Hipoplasia ACID, AVD y CPI	No	Revascularización

HI: hemangioma infantil; ACID: arteria carótida interna derecha; CPD: cerebral posterior derecha; AVD: arteria vertebral derecha; CPI: comunicante posterior izquierda; HCD: hipoplasia cerebelosa derecha.

La mediana de edad al inicio del tratamiento fue de 3,82 meses (rango entre 0,23 y 75,60 meses), si bien el 75% de los niños tenían una edad al inicio del tratamiento inferior a 6 meses.

La mediana de duración del tratamiento con propranolol en los casos en los que no hubo recurrencia fue de 9,13 meses (rango 0,72 - 22.54), siendo la mayoría, 37 (90,2%), los casos que precisaron más de 6 meses de tratamiento y sólo 4 (9,8%) los que lo finalizaron a los 6 meses o menos de tratamiento. En 54 pacientes el único tratamiento administrado fue el propranolol y tan sólo dos pacientes habían recibido tratamiento previo: uno inyecciones de corticoide intralesional y otro láser de colorante pulsado. No obstante, después de iniciar la medicación de propranolol, ningún paciente requirió otra medida terapéutica adicional.

La dosis media de propranolol administrada en los pacientes que tenían menos de seis meses y los pacientes con 6 meses o más fue de 1,31 mg/kg/día \pm 0,22 y 1.45 \pm 0,25, respectivamente, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre la dosis media y los grupos de edad ($p = 0.159$). Al 60.7% de los 56 pacientes tratados con propranolol se les pautó una dosis máxima de 2 mg/kg/día, al 17,9% una dosis máxima de 2.5 mg/kg/día; al 14,3% una dosis máxima de 1.5 mg/Kg/día, al 3,6% una dosis máxima de 1 mg/Kg/día y al 3,6% restante una máxima de 3 mg/Kg/día. En cuanto a las dosis mínima, al 53,6% se le trató con 0.5 mg/kg/día, al 44,6% con 1 mg/kg/día y al 1,8% con 1.8 mg/kg/día.

El tipo de hemangioma predominante en los pacientes tratados fue el mixto que se presentó en 36 casos (64,3%), seguido del superficial en 7 (12,5%) y el profundo en 6 (10,7%). En 49 pacientes (87,5%) el hemangioma fue focal, mientras que el 12,5% restante mostraba una distribución segmentaria.

Cuarenta y un pacientes (73,2%) presentaron una única lesión vascular, 8 de ellos (14,3%) dos, 3 (5,4%) tres y un paciente (1,8%) siete, siendo el número medio de hemangiomas por paciente de 1,57 \pm 1,26.

En cuanto a la distribución de las lesiones en 34 pacientes (60,7%) el hemangioma se localizó en la región facial. Diecisiete pacientes (30,4%) tuvieron el hemangioma

en la zona ocular, 4 (7,1%) en la nariz, 3 (5,4%) en el labio y 17 pacientes (30,4%) en el resto de la cara. Además, las anomalías vasculares se observaron en 13 casos (23,2%) en la zona de la cabeza y el cuello, en concreto 9 de ellos (16,1%) en el cuero cabelludo y 6 (10,7%) en el cuello. El tumor vascular se situó en el tronco en 17 pacientes (30,4%), de los cuales 11 (19,6%) presentaron las lesiones en el tórax anterior, 7 (12,5%) en el tórax posterior, 2 (3,6%) en el abdomen y 1 (1,8%) en la región lumbo-sacra. Catorce niños (25%) desarrollaron el hemangioma en las extremidades, un 19,6% de los casos en las superiores y un 7,1% en las inferiores. En la región perineal (glúteo/genital) se observaron lesiones en 6 pacientes (10,7%) y en algunos pacientes el hemangioma afectó a más de un sitio anatómico (Tabla 35).

Tabla 35. Características generales de la muestra de los pacientes tratados con propranolol

Características de la muestra	N=56	(%)
Sexo		
Niña	45	80,35
Niño	11	19,65
Edad		
Media de edad (meses)	6,49	-
Tratamiento		
Duración media (meses)	9,83	-
Dosis máxima (3 mg/Kg/día)	2	3,6
Dosis mínima (0,5 mg/Kg/día)	30	53,6
Edad de inicio del tratamiento		
< 6 meses	42	75
> 6 meses	14	25
Tipo del hemangioma		
Focal	49	87,5
Segmentario	7	12,5
Superficial	7	12,5
Mixto	36	64,3
Profundo	6	10,7

Localización

Cuero cabelludo	9	16,1
Facial	34	60,7
Ojo	17	30,4
Nariz	4	7,1
Labio	3	5,4
Cuello	6	10,7
Tronco	17	30,4
Extremidades	14	25
Perineal	6	10,7

Por otro lado, diez de los 56 pacientes incluidos para el tratamiento con propranolol (17,9%) mostraron alguna anomalía extracutánea asociada a la lesión vascular. De este modo cinco (8,9%) asociaron afectación ocular (astigmatismo, anisocoria, pseudostrabismo, síndrome de Morning Glory, compresión del ojo afecto), tres (5,4%) afectación cerebral (anomalías asociadas al síndrome de Phace y a una aplasia cutis), uno (1,8%) hepática y 2 (3,6%) con afectación renal: una niña con dilatación piélica renal izquierda y otro niño con hidronefrosis del hemirriñón derecho de por doble sistema bilateral.

Para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las lesiones se realizaron pruebas complementarias, entre ellas las de imagen. Se hizo una ecografía doppler en 41 casos (73,2%), ecografía abdominal en 12 (21,4%), ecografía transfontanelar en 9 (16,1%), angio-resonancia en 5 (8,9%) y radiografía de tórax póstero-anterior y lateral en 1 (1,8%) .

Asimismo, se realizó una exploración oftalmológica a 22 pacientes (39,3%) que puso de manifiesto anomalías oculares en 5 (8,9%).

Por otro lado, antes de iniciar el tratamiento se llevaron a cabo un estudio cardiológico, que incluía un electrocardiograma y ecocardiograma, y un estudio analítico en los 56 pacientes (100%) sin mostrar alteraciones que contraindicaran el tratamiento con propranolol. Sin embargo, ninguno de los pacientes requirió la

realización de una biopsia cutánea. Además, se fotografiaron todas las lesiones tanto al inicio como durante el curso del tratamiento.

El tratamiento con propranolol se indicó en 42 pacientes (75%) por alto riesgo de desfiguración estética (bien por la localización del tumor vascular, el gran tamaño del mismo o por ambas razones). En dieciocho niños (32,1%) se inició el tratamiento porque había ulceración del hemangioma y en diecisiete (30,4%) debido a que existía riesgo de compromiso funcional, entre ellos visual en 9 pacientes (16,1%) y problemas auditivos, nutricionales u obstrucción nasal en 8 casos. En seis (10,7%) se indicó por otros motivos no englobados en los puntos anteriores como son el comienzo de guardería o lesiones múltiples (Tabla 36). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las indicaciones de tratamiento (desfiguración estética, ulceración, compromiso funcional y otros diferentes a los nombrados) y la edad de los pacientes (menor de 6 meses / igual o mayor de 6 meses).

Tabla 36. Tratamiento según indicación propranolol.

INDICACIÓN PROPRANOLOL	ESTÉTICA			ULCERACIÓN	COMPROMISO FUNCIONAL	OTRAS
	Localización	Tamaño	Ambas			
Menor 6 meses	7 (16,7%)	5 (11,9%)	20 (47,6%)	15 (37,7%)	14 (33,3%)	4 (9,5%)
Mayor o igual 6 meses	3 (21,4%)	1 (7,1%)	6 (42,9%)	3 (21,4%)	3 (21,4%)	2 (14,3%)
Total	10 (17,9%)	6 (10,7%)	26 (46,4%)	18 (32,1%)	17 (30,4%)	6 (10,7%)
p	n.s (p = 0.940)			n.s (p = 0.510)	n.s (p = 0.513)	n.s (p = 0.633)

n.s: no significativo

En los casos en los que se inició el tratamiento porque existía riesgo de desfiguración estética en la región facial, el hemangioma se halló en la zona ocular en 12 pacientes (28,6%), en la nariz en 3 (7,1%), en 3 (7,1%) en el labio y en 10 pacientes (23,8%) la lesión se situó en otras zonas de la cara.

Atendiendo a la respuesta terapéutica al propranolol, en el momento en el que se cerró el estudio quedaban 14 pacientes en tratamiento y por tanto no se pudo contabilizar la respuesta al final del mismo en estos; no obstante, en todos los casos que lo finalizaron (75%) se observó una mejoría evidente en cuanto a la disminución del tamaño de los hemangiomas. Hay que señalar que mientras que en once niños (26,2%) hubo una respuesta completa, en veinticinco pacientes (59,5%) se logró una mejoría superior al 50% y en 6 (14,3 %) una respuesta parcial, inferior al 50%, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad (< 6 meses y ≥ 6 meses) ($p = 0.410$). Asimismo, en el caso de los hemangiomas hepáticos se constató mediante una ecografía doppler la regresión de los mismos y en los pacientes con afectación ocular, se logró la disminución de la ptosis o la apertura palpebral con recuperación parcial de la visión y sin secuelas posteriores.

La duración media del tratamiento para alcanzar estas tasas de respuesta fue muy similar en los casos de respuesta completa (9,38 meses \pm 2,646) y en los de respuesta inferior al 50 % (9,56 meses \pm 7,353), mientras que en los casos de respuesta parcial mayor de 50% la duración media del tratamiento fue superior (10.12 meses \pm 4,152), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p= 0.872$).

La respuesta al propranolol mostró algunas diferencias en cuanto al sexo ya que la respuesta total se logró en 11 pacientes, 8 niñas (72,7%) y 3 varones (27,3%), y la resolución parcial mayor del 50% se obtuvo en 25 casos, 21 féminas (84%) y 4 niños (16%).

De los 42 pacientes que comenzaron el tratamiento por motivos de desfiguración estética finalizaron 37 (88,1%) y se alcanzó una respuesta completa en 10 (27%), mayor del 50% en 24 (64,9%) e inferior al 50% en 3 (8,1%). De los dieciocho hemangiomas ulcerados tratados, aunque la ulceración se resolvió completamente en todos los pacientes dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento, finalizaron la terapia doce (66,7%), de los cuales tres (25%) obtuvieron una respuesta completa al propranolol, mientras que la respuesta mayor del 50% se alcanzó en siete (58,3%) y en dos (16,7%) la respuesta fue menor del 50%.

Trece pacientes (76,5%) finalizaron el tratamiento con propranolol que había sido indicado por compromiso funcional de órganos, consiguiéndose una respuesta completa en 3 pacientes (23,1%) y una respuesta parcial mayor del 50% en los 10 casos restantes (76,9%).

No obstante, 5 de los 6 pacientes que iniciaron el tratamiento por otras indicaciones diferentes a las ya referidas finalizaron la terapia, logrando tanto la respuesta completa en 1 caso (20%) como la parcial inferior al 50% en otro (20%) y la parcial mayor del 50% en 3 pacientes (60%).

Por otro lado, la respuesta al tratamiento con propranolol según la indicación se resume en la Tabla 37.

Tabla 37. Respuesta al propranolol según indicación

INDICACIÓN	NÚMERO/ %	<6 m / >6 m (%)	FINAL TTO n°/%	RTA > 50% n°/%	RTA < 50% n°/%	RTA COMPLETA n°/%
Desfiguración	42 (75)	32 / 10 (76,2/75)	37 (88,1)	24 (64,9)	7,1 (8,1)	10 (27)
Ojos	12 (28,6)		12	8 (69,2)	1 (7,7)	3 (23,1)
Nariz	3 (7,1)		3	2 (75)	1 (25)	
Labio	3 (7,1)		2	1 (50)	1 (50)	
Resto de la cara	10 (23,8)					
Mama	1 (2,4)					
Otras	10 (23,8)					
Ulceración	18 (32,1)	15 / 3 (35,7/21,4)	12 (66,7)	7 (58,3)	2 (16,7)	3 (25)
Compromiso funcional	17 (30,4)	14 / 3 (33,3/21,4)	13 (76,5)	10 (76,9)		3 (23,1)
Periocular	9 (16,1)			1 (11,1)		
Nasal	1 (1,8)			1 (100)		
Otras Indicaciones	6 (10,7)	4 / 2 (9,5/14,3)	5 (83,3)	3 (60)	1 (20)	1 (20)

Asimismo, en la Tabla 38 se expresa la respuesta a la terapia teniendo en cuenta la localización de las lesiones.

Tabla 38. Respuesta al propranolol según la localización de las lesiones

Localización	Número/ %	Final tto n°/%	Rta > 50% n°/%	Rta < 50% n°/%	Rta completa n°/%
Ocular	17 (100)	13 (76,5)	9 (69,2)	1 (7,7)	3 (23,1)
Nasal	4 (100)	4 (100)	2 (50)	2 (50)	–
Labial	3 (100)	2 (66,7)	–	1 (50)	1 (50)
Resto cara	17 (100)	13 (76,5)	8 (61,5)	1 (7,7)	4 (30,8)
Cuero cabelludo	9 (100)	8 (88,9)	4 (50)	2 (25)	2 (25)
Cuello	6 (100)	4 (66,7)	2(50)	–	2 (50)
Torácico ant.	11(100)	9 (81,8)	6 (66,7)	–	3 (33,3)
Torácico post	7 (100)	6 (85,7)	4 (66,7)	1 (16,7)	1 (16,7)
Abdomen	2(100)	2(100)	1(50)	–	1 (50)
Lumbar	1(100)	1 (100)	1 (100)	–	–
Perineal	6 (100)	5 (83,3)	4 (80)	1 (20)	–
Extremidad S.	11 (100)	8 (72,7)	5 (62,5)	–	3 (37,5)
Extremidad I.	4 (100)	2 (100)	2 (100)	–	–

Rta: respuesta; >: mayor; <: menor; ant: anterior; post: posterior; S: superior; I: inferior

Con respecto a la dosis máxima empleada para alcanzar la respuesta completa, en dos pacientes fue de 1 mg/kg/día y en el 26% de 1,5 y 2,5 mg/kg/día. Utilizando esta última dosis se logró la respuesta parcial mayor del 50% en el 56% de los casos, en el 15% una respuesta parcial menor del 50%.

En lo referente a los efectos adversos, las complicaciones por el tratamiento se observaron en 13 pacientes (23,2%), de los cuales 10 (23,8%) eran niños menores de 6 meses y 3 de 6 meses o más, sin llegar a ser diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.585$), al igual que tampoco se hallaron al comparar las complicaciones con la media de edad de los pacientes que fue de $5,11 \pm 3,235$ meses ($p = 0.269$) (Tabla 39). La mayor parte de los efectos secundarios fueron leves o moderados. Por un lado, el propranolol ocasionó insomnio en 4 de los 56 pacientes (7,1%) siendo 3 menores de 6 meses y 1 de seis meses o más y no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad igual o superior a 6 meses con los menores de 6 meses y la complicación de insomnio ($p = 0.999$). Además, la edad media de los pacientes que presentaron insomnio fue de $3,93 \pm 2,728$ meses, no siendo una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.269$). Por otro lado, se observó frialdad distal en 5 pacientes (8,9%), de los cuales 4 eran menores de 6 meses y 1 de 6 meses o más. Tampoco fue estadísticamente significativa la frialdad distal en comparación con los grupos de edad (< 6 meses o ≥ 6 meses), ni tampoco con la edad media de los pacientes, que fue de $5,95 \pm 3,684$ meses ($p = 0.999$ y $p = 0.224$ respectivamente). Cuatro (7,1%), tres menores de 6 meses y uno igual o mayor de 6 meses, tuvieron otros efectos secundarios considerados leves (vómitos, irritabilidad, estreñimiento, disminución del apetito) que no obligaron a suspender el tratamiento, aunque se manejó ajustando la dosis de propranolol a menos de 2 mg/Kg/día, sin diferencias estadísticamente significativas comparando ambos grupos de edad con los efectos adversos leves ($p = 0.999$). No existieron efectos secundarios graves como hipoglucemia, hipotensión o bradicardia a excepción de una niña de 4 meses de edad (1,8%) que sufrió dos episodios de broncoespasmo sin asma previo que obligó a suspender el tratamiento.

Tabla 39. Efectos adversos en los pacientes tratados con propranolol

Efecto Adverso	Número	Porcentaje	< 6 meses	≥ 6 meses
Inquietud nocturna	4	7,1	3	1
Frialdad distal	5	8,9	4	1
Otros leves	4	7,1	3	1
Broncoespasmo	1	1,8	1	0
Total	13	23,2	10	3

Tres niñas (5,4%) tuvieron que recibir un segundo ciclo de tratamiento con propranolol, dos (66,7%) por recidiva del hemangioma segmentario localizado en la zona facial y otra (33,3%) por el recrecimiento del hemangioma mixto localizado en la región torácica anterior. Al finalizar esta segunda administración del propranolol (de 6 a 9 meses) sólo en una de las pacientes se obtuvo una respuesta completa, logrando en las dos restantes una respuesta parcial mayor del 50 %.

3.1.1. FOTOGRAFÍAS DE CASOS TRATADOS CON PROPRANOLOL



Figura 52. Evolución hemangioma periocular



Figura 53. Lactante con síndrome PHACE. Hemangioma segmentario en tronco y cabeza. Pretratamiento.



Figura 54. Caso anterior. 1 mes de tratamiento con propranolol



Figura 55. Mismo paciente al cabo de 1 año de tratamiento



Figura 56. Hemangioma segmentario ulcerado y sobreinfectado en el antebrazo derecho. **A:** Pretratamiento. **B:** Mejoría a las 8 semanas de tratamiento. **C:** 32 semanas de tto.



Figura 57. 4 casos de síndrome PHACE tratados con propranolol.

Fila superior: Antes del tratamiento.

Fila inferior: Al finalizar el tratamiento.



Figura 58. Hemangioma superficial en el hombro. Respuesta mayor del 50% con aclaramiento y disminución del volumen al finalizar el tratamiento.

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

1. ANOMALÍAS VASCULARES

El propósito de este estudio retrospectivo sobre anomalías vasculares fue triple. Por un lado pretendimos describir su presentación clínica, los datos epidemiológicos obstétricos y familiares, los métodos de diagnóstico y los tratamientos de los niños y adultos que fueron evaluados en la consulta de dermatología, facilitando la creación de un comité de anomalías vasculares en nuestro hospital. En segundo lugar, desarrollar una base de datos para la investigación futura en este ámbito y para la optimización de su tratamiento dada la creciente demanda asistencial de estos pacientes. Por último, detallar los resultados del tratamiento con el propranolol de algunas anomalías vasculares en una serie amplia de pacientes.

1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICO-CLÍNICAS Y GENERALES DE LOS PACIENTES CON AV DE LA MUESTRA ESTUDIADA

Las anomalías vasculares (AV) son un grupo muy heterogéneo de procesos patológicos que en su mayoría afectan a la piel y que tienen una incidencia muy alta en la edad pediátrica (12% de los recién nacidos)¹, siendo la mayor parte de ellas ya evidentes al nacimiento, motivo por el que consultan. Se distinguen dos categorías: las malformaciones y los tumores. Las malformaciones vasculares (MV), a diferencia de los hemangiomas (HG), se observan desde el nacimiento, aumentan de tamaño proporcionalmente con el crecimiento del niño y no involucionan espontáneamente. Al contrario, los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores vasculares más frecuentes en la primera infancia, no suelen estar presentes al nacimiento y muestran un crecimiento durante el primer año de edad, seguidos de una fase involutiva gradual. A lo largo de la historia, las anomalías vasculares se han caracterizado por una nomenclatura descriptiva contradictoria y muy confusa, mezcla de creencias populares, descripciones clínicas, histológicas y epónimos. Esta ausencia de uniformidad en la terminología, también se ha extendido a la literatura médica y ha contribuido a dificultar la comprensión y el avance científico y terapéutico de las anomalías vasculares. Precisamente, llaman la atención los escasos trabajos publicados que aúnen todas las anomalías vasculares,

independientemente de su localización^{344,345}, quizás, porque debido a que estas lesiones pueden distribuirse y afectar a extensas zonas anatómicas, sumado a la variabilidad clínica de presentación y a los diferentes métodos de diagnóstico y tratamiento, este campo de las AV se fragmenta según la especialidad médica que asiste al paciente, y ésta, a su vez, se subespecializa en una determinada patología vascular.

Teniendo en cuenta lo mencionado, para comparar nuestros resultados elegimos las series más parecidas a la nuestra. En ésta se incluyeron 310 pacientes y la mayoría de los casos (casi el 50%) fueron remitidos por dermatólogos, lo que puede indicar que en esta especialidad la sospecha diagnóstica es alta y que hay más uniformidad terminológica que en otras especialidades.

La edad mediana de nuestros pacientes cuando acudieron a la consulta fue de 6 meses (rango entre 0,00 y 801 meses), dato que difiere con algunos trabajos publicados en los que la edad media fue de 4 e incluso 25 años^{345,346,347}.

Los resultados de nuestra serie coinciden con los de otros autores en cuanto al tiempo de seguimiento (2 años), la mayor afectación en el sexo femenino de las AV, la predominancia de los hemangiomas dentro de los tumores vasculares y la presentación de una única lesión en la mayoría de los pacientes. Además, al igual que las series descritas y comparadas, las pruebas de imagen (ecografía y resonancia magnética) fueron las más utilizadas para el estudio y caracterización de dichas anomalías. Asimismo, la realización de una biopsia cutánea fue un método diagnóstico poco empleado al igual que el resto de los autores señalados.

Por otro lado, en nuestra serie destacan los tumores vasculares como las lesiones más frecuentes (58%) frente a las malformaciones vasculares (MV) (41,9%), al contrario que en otras publicaciones en las que las MV fueron más habituales, llegando incluso al 86,6%³⁴⁴⁻³⁴⁶.

Además, dentro de las malformaciones vasculares predominaron las capilares (85,5%) a diferencia de lo que ocurre en la serie de 175 pacientes que describen Mathes y colaboradores³⁴⁶ en la que predominan las malformaciones venosas, así como en el trabajo de Mattila y cols.³⁴⁴ en el que éstas supusieron un 36,8% de las lesiones.

En nuestra serie caben destacar dos hallazgos: uno, que los pacientes con edades de 6 meses o más tuvieron más malformaciones vasculares linfáticas que los menores de 6 meses y dos, que las malformaciones clasificadas como "otras"

también fueron más frecuentes en el primer grupo que en el de los menores de 6 meses, encontrando estos datos estadísticamente significativos.

Con respecto a la localización, en nuestra serie, la mayoría de las anomalías vasculares se hallaron en la cabeza y cuello (66,45%), con cifras que duplicaban a las obtenidas por Mathes y colaboradores³⁴⁶ (30,9%) y que superaban de forma muy amplia a los resultados de Lojo Rocamonde y cols.³⁴⁸ (11,5%). En nuestros pacientes las lesiones de la cabeza se hallaron sobre todo localizadas en la región facial, dato poco reflejado en las series comparadas. Cabe destacar que un 16,5% de los pacientes de seis meses o más presentaron las lesiones en la región labial, diferencia estadísticamente significativa en comparación con los menores de seis meses ($p < 0.001$). Asimismo, la localización torácica anterior y abdominal fue más frecuente en los menores de 6 meses que en los pacientes de seis meses o más, resultando una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.039$ y $p = 0.045$, respectivamente). Estos hallazgos no los hemos encontrado en otros estudios retrospectivos de la bibliografía revisada.

En lo referente a las exploraciones radiológicas realizadas, no coincidimos con lo reflejado en los trabajos consultados³⁴⁶, ya que en nuestro estudio la ecografía doppler fue la más utilizada y no la resonancia magnética. Este dato podría ser explicado porque en nuestra serie, las anomalías vasculares más frecuentes fueron los tumores.

Por otra parte, encontramos un compromiso funcional en el 7,4 % de los casos una cifra muy baja si la comparamos con la serie de Mathes y colaboradores³⁴⁶ que fue del 27%.

Con respecto al tratamiento, un 40% de los pacientes se sometieron a una medida terapéutica, cifra muy inferior a la descrita en el trabajo de Mathes³⁴⁶ que llegó al 83%. El tratamiento farmacológico con un betabloqueante fue el planteamiento terapéutico que más recomendamos, seguido del láser de colorante pulsado, a diferencia del resto de publicaciones en las que los tratamientos quirúrgicos fueron los más utilizados^{344,346}. Quizás, esto se deba a que en nuestra serie predominaron los hemangiomas.

2. MALFORMACIONES VASCULARES

Las malformaciones vasculares (MV) suelen estar presentes al nacimiento, aumentan proporcionalmente con el crecimiento del niño durante la infancia y pubertad y no involucionan espontáneamente. Por lo tanto, pueden ir haciéndose cada vez más evidentes clínicamente y producir molestias funcionales y deformidades estéticas con el paso del tiempo^{15,349}.

A partir de la clasificación de estas patologías realizada en 1996 por la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA) se ha podido avanzar en el conocimiento e investigación de estos procesos vasculares y gracias a ello se han mejorado los métodos terapéuticos disminuyendo la morbimortalidad y logrando una mejoría clara de la calidad de vida de los pacientes afectados.

En nuestro estudio observamos que las MV se manifestaron con más frecuencia en mujeres que en varones, al igual que como se describe en la bibliografía revisada^{80,337,346,350}. Por el contrario, los resultados alcanzados respecto a los antecedentes familiares fueron mucho más frecuentes en nuestra serie (13,8%) que en la de McRae y colaboradores³⁵⁰ (1,96%). Por otro lado, cabe destacar que en nuestro grupo de pacientes, un número escaso (6 niños) fueron prematuros (< 37 semanas), dato no recogido en otras revisiones publicadas.

En nuestro estudio las malformaciones vasculares más habituales fueron las capilares (85,5%) a diferencia de lo que ocurre en las series revisadas, en las que predominan las malformaciones venosas^{346,350}.

Como hemos mencionado las malformaciones vasculares suelen estar presentes al nacimiento, pero pueden no hacerse evidentes hasta edades más tardías, al igual que en nuestro trabajo en el que los pacientes con malformaciones vasculares linfáticas y del grupo "Otras malformaciones" eran niños de 6 meses o más, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los casos en los que dichas lesiones se manifestaron en pacientes menores de 6 meses, difiriendo de los otros estudios en los que predominan éstos últimos^{346,350}.

Por otra parte, no encontramos diferencias en cuanto a la localización de las malformaciones vasculares con las series anteriores, siendo la cabeza y cuello el lugar más habitual de presentación, seguido de las extremidades, el tronco y la región perineal. En nuestra serie un 43,8% de los pacientes presentaron lesiones en

la región facial, cifra bastante similar a la que aparece en el trabajo de Gutiérrez-Gómez y colaboradores³⁵¹ (66%). Sin embargo, es necesario recalcar que en la publicación de Asín-Llorca y colaboradores³³⁷, en la que también predominaron las lesiones vasculares en la cara, las MV se presentaron de forma más habitual en la mejilla, a diferencia de nuestro estudio en el que se situaron en la zona labial. También coincidimos con los resultados obtenidos en otras publicaciones, en cuanto a que la mayoría de los niños tuvieron lesiones solitarias. A pesar de ser muy escasos los trabajos publicados que hagan referencia al hemicuerpo afecto por la MV, pudimos contrastar nuestros resultados que mostraban una mayor presencia de las lesiones en el lado izquierdo con los de la serie de Asín Llorca y colaboradores³³⁷, que señalaban el lado contrario.

En cuanto a la confirmación del diagnóstico y la obtención de información sobre las características de la malformación vascular se realizaron diversas pruebas radiológicas (ecografía doppler color, resonancia magnética, angio-resonancia y tomografía axial computarizada), obteniendo datos similares en comparación con las cifras de solicitud en las publicaciones revisadas.

Finalmente, respecto al tratamiento, cabe señalar que está dirigido a la corrección de las alteraciones funcionales del paciente y de la patología subyacente. Hay que tener en cuenta que existen unas indicaciones absolutas como son la hemorragia, infecciones recurrentes, sepsis, insuficiencia cardíaca, etcétera, pero también hay unas indicaciones relativas, entre ellas: dolor incapacitante, ulceración, trombosis venosa y disminución de la calidad de vida. En las malformaciones vasculares capilares (predominantes en nuestra selección) la indicación fundamental del tratamiento fue estética y este se realizó mediante el láser de colorante pulsado, coincidiendo con el trabajo de Asín Llorca³³⁷. La cirugía, en cambio, se realizó en un número pequeño de pacientes al igual que la escleroterapia. Asimismo, la utilización del propranolol en las malformaciones vasculares es escasa y por lo tanto los trabajos referenciados en la literatura también; no obstante obtuvimos resultados similares a los descritos en ésta en los 4 pacientes tratados con el betabloqueante³⁵².

Cabe destacar que es posible que algunas variaciones observadas en nuestro estudio se deban a que en la serie analizada predominaban las malformaciones capilares y no las venosas como en los demás trabajos. Una de las limitaciones de nuestra serie es el pequeño tamaño muestral.

3. TUMORES VASCULARES

Los hemangiomas infantiles son los tumores más frecuentes de la infancia, estimándose su aparición entre el 3% y 10% de los niños de raza blanca^{41,156}. No existen registros en el sistema de salud que incluyan a los tumores vasculares, en concreto a los hemangiomas, como “defectos de nacimiento” o “marcas de nacimiento” y por ello, que recojan las variables demográficas y clínicas de estos pacientes. Por lo tanto, no es posible determinar la importancia que puedan tener estos factores en la predicción de complicaciones y/o en el tratamiento. Esto se debe a que los hemangiomas en el nacimiento pueden aparecer de forma muy sutil o a que el diagnóstico se realiza cuando la lesión es evidente a los pocos días de edad o primeras semanas de vida. Diversos estudios retrospectivos han sugerido que el sexo femenino, la prematuridad, la muestra de vellosidades coriónicas y la piel blanca son factores de riesgo para el desarrollo de los hemangiomas infantiles³⁵³. Otros factores relacionados con la aparición de los tumores vasculares, como son el consumo materno de tabaco, alcohol u otras drogas, no han sido suficientemente investigados, al igual que la presencia en la historia familiar, de primer grado (padre y hermanos), de lesiones vasculares.

En nuestro estudio se examinan y describen las características epidemiológicas, clínicas, analíticas, radiológicas y terapéuticas de 178 pacientes que presentaron hemangiomas, con el fin de caracterizar mejor los factores de riesgo y determinar las características que pueden predisponer a dichos pacientes, a complicaciones y/o tratamiento. Atendiendo a los resultados obtenidos, las lesiones se manifestaron predominantemente en niñas (80%), coincidiendo con lo que se describe en las series publicadas^{155,173,176,229,230,344,354}. Asimismo, las cuatro pacientes diagnosticadas de síndrome PHACE (hemangioma segmentario, malformación de la fosa posterior, coartación de la aorta, anomalías cardíacas y anomalías oculares) eran niñas, dato que también concuerda con otros estudios retrospectivos¹⁵⁵, aunque la razón del predominio femenino no esté clara³⁵⁵.

Se puede afirmar que la edad mediana de los pacientes incluidos en el estudio, en la primera visita, fue de 4,86 meses, (rango de 0-214 meses), lo que coincide con los casos de artículos descritos en la bibliografía^{155,196,229,311,356}. A su vez, cabe destacar que no se hallaron diferencias entre nuestra serie y las de la literatura revisada, en

cuanto a otros factores de riesgo como amniocentesis realizada a la madre durante el embarazo y tabaquismo materno^{158,356}. Sin embargo, nuestros resultados sobre los antecedentes de prematuridad (< 37 semanas de gestación) (10,7%) fueron más bajos que los de los trabajos de Haggstrom³⁵⁶ y Munden¹⁵⁸.

En nuestro grupo, el porcentaje de pacientes con historia familiar de lesión vascular (17,4%) coincide con la incidencia citada en los estudios realizados en este campo (10-32%), a pesar de que dichos trabajos sean muy escasos^{155,356,357}.

Como se señala en la literatura, también en nuestro estudio los tumores vasculares más comunes fueron los hemangiomas infantiles (88,2%), frente a los hemangiomas congénitos que supusieron un 11,8%.

Respecto a la localización de los hemangiomas, la mayoría de las lesiones se hallaron en la cabeza (cara y cuero cabelludo) y en el cuello, seguido por el tronco, las extremidades y el periné, coincidiendo así con las publicaciones previas^{155,173,357,358,359,360}.

Shin y colaboradores³⁵⁹, al igual que nosotros, también realizaron un análisis detallado de las lesiones en las zonas anatómicas tanto faciales como del resto del cuerpo para determinar los factores predisponentes de ulceración. Nosotros hemos considerado importante subdividir la facies en las áreas ocular, nasal, labial y otras, ya que la región afecta determina la asociación con algunos síndromes (síndrome PHACE) y la actitud terapéutica. Por ejemplo, los hemangiomas segmentarios se encuentran con más frecuencia en la cara, como ocurre en nuestra serie y este patrón de distribución puede ocasionar más complicaciones que las formas focales^{155,361}.

Hubo un ligero predominio hemicorporal respecto a la localización siendo ligeramente superior la afectación del lado izquierdo (37,07%) frente al derecho (33,70%), contrastando así, con los resultados obtenidos en la serie de Llorca y colaboradores³³⁷ en la que existen más casos de hemangioma en el lado derecho.

En nuestro trabajo el 65% de los pacientes tuvieron como forma de presentación clínica una sola lesión vascular y en cuanto a la distribución el 96% presentó una forma focal, cifra superior en comparación a otras series publicadas (76-91%)^{158,193}.

Por otro lado, en nuestro trabajo, la presentación segmentaria del hemangioma se halló en 7 pacientes y atendiendo a la profundidad de la lesión, la forma clínica de hemangioma mixto fue la más frecuente, al igual que en otras series^{155,196,311,357}.

Al igual que en el trabajo de Chiller y colaboradores¹⁵⁵, alrededor de un 7% de los pacientes con hemangiomas mostraron afectación sistémica asociada, predominando la ocular y cerebral. A su vez, un 75% de los enfermos con síndrome de PHACE presentaron anomalías cerebrales y un 25% oculares. No obstante, es necesario resaltar que en la serie de Haggstrom y cols.³⁵⁶, a diferencia de la nuestra, un 24,1% de los pacientes tuvieron complicaciones durante el periodo de estudio.

Respecto a los métodos de diagnóstico empleados, cabe destacar la utilización de la ecografía/eco-Doppler color y la resonancia magnética (RM+/-angioRM) como principales pruebas de imagen, ya que supusieron un 66% de las técnicas exploratorias, tal y como ocurre en la serie de Rasalkar y colaboradores³⁵⁸. Dichos métodos no son tan frecuentes en series anteriores, quizás debido a que hasta el momento no se han considerado necesarios para el diagnóstico, como se puede observar en los estudios realizados por Chiller y colaboradores¹⁵⁵ en los que solo un 14% de los pacientes fueron sometidos a pruebas de imagen.

Cabe señalar que en la mayoría de nuestros casos (90,5%) se realizó un control iconográfico de las lesiones. También, se solicitó una biopsia cutánea casi en un 8% de los pacientes y se pidieron estudios analíticos (hemograma, glucosa e iones) en el 46%, cifras descritas de forma muy variable en otras series.

A pesar de que la mayoría de los hemangiomas son tumores benignos que tienden a involucionar de forma espontánea el tratamiento sólo será necesario si la lesión plantea riesgos funcionales o estéticos. Coincidiendo con las descripciones en otros trabajos publicados¹⁵⁵, en nuestra serie el 41% de los pacientes recibieron tratamiento, pero difiere de los resultados alcanzados por Haggstrom³⁵⁶, en el que el 63% de los 1.058 niños fueron tratados.

Haciendo referencia a las opciones terapéuticas, resaltamos en nuestra serie, a diferencia de otras¹⁵⁵, la escasa utilización de los corticoides sistémicos e intralesionales, la cirugía y el láser, frente al tratamiento médico que supuso casi el 95% de los casos.

Considerando todo lo mencionado, lo más destacado de nuestro estudio es sin duda que se trata de una serie retrospectiva con realización de una base de datos y que toda la evaluación de los pacientes ha sido realizada por la misma dermatóloga.

3.1. TRATAMIENTO CON PROPRANOLOL

La mayoría de los hemangiomas infantiles (HIS) no requieren tratamiento, pero hay un porcentaje variable de HIS que debido a las comorbilidades que pueden ocasionar en la fase proliferativa y para evitar las secuelas permanentes asociadas con el trauma psicológico primero de los padres y después de los niños afectados, puede que precisen instaurar de forma precoz un tratamiento rápido y eficaz². Además, los HIS ulcerados o los HIS que tienen un riesgo de anomalías estructurales asociadas o complicaciones sistémicas también necesitan de forma obligatoria una terapia. Debido a la gran heterogeneidad de los hemangiomas, decidir qué lesión debe ser tratada y cuál es el momento idóneo para ello obliga a tener unos conocimientos claros y detallados de la historia clínica natural de estas lesiones vasculares y de los hallazgos clínicos de mayor riesgo³⁶². Los tratamientos estándar para estos casos incluyen los corticosteroides (sistémicos o intralesionales), el interferón alfa, la cirugía láser, la criocirugía, la vincristina, la extirpación quirúrgica o el imiquimod tópico. Cabe destacar que los corticosteroides se han considerado, hasta ahora, la primera opción de tratamiento de los HIS complicados o graves³⁶³⁻³⁶⁷.

No obstante, ninguna de estas opciones de tratamiento está exenta de restricciones y /o potenciales efectos secundarios³⁰⁸. Además, hasta hace muy poco no había ningún medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento específico de los hemangiomas infantiles (HIS) y la terapia utilizada se basaba en la opinión de especialistas y en los resultados obtenidos en diferentes estudios observacionales. Igualmente, la falta de consenso sobre los criterios de tratamiento y los resultados de eficacia y seguridad retrasaron el hallazgo de un fármaco exitoso para el tratamiento de los HIS.

A partir del primer trabajo publicado en 2008 por Léauté-Labrèze y colaboradores³⁶⁸, el propranolol se ha sugerido como un agente terapéutico eficaz en el tratamiento del HI y dado que aún no está aprobada su indicación en ficha técnica, continúa siendo un medicamento de uso compasivo. Aunque hay una amplia experiencia con el uso de propranolol oral para el tratamiento de cardiopatías congénitas, se

desconoce con exactitud su mecanismo de acción en los tumores vasculares y todavía no están bien establecidos los criterios de selección de los pacientes, la dosis idónea, el tiempo de tratamiento y la seguridad del fármaco. Pese a que ya hay numerosas revisiones publicadas, presentación de casos clínicos aislados, estudios multicéntricos, estudios de cohorte retrospectivos, incluyendo más de 1264 pacientes tratados que demuestran su eficacia en esta patología, son necesarios nuevos ensayos controlados y aleatorizados para definir claramente la efectividad y la toxicidad de este fármaco para el tratamiento de los HI³⁶⁹.

Por lo tanto, en nuestro centro se ofreció el tratamiento con propranolol oral a cincuenta y seis niños con hemangiomas que supuso el 31,46% de la serie de anomalías vasculares; 50 con hemangiomas infantiles y 6 con hemangiomas congénitos, todos ellos en distintas etapas de crecimiento, siendo éste eficaz en todos los casos estudiados. La evaluación clínica, fotográfica y en muchos casos la ecografía doppler demostró una disminución del tamaño de todos los hemangiomas junto con la resolución de las complicaciones que estaban presentes en dichos pacientes, como ocurre en otros trabajos³⁷⁰. Al igual que en las series publicadas, en nuestro estudio el 80% de los pacientes fueron mujeres, el propranolol se inició a una edad media de 6,49 meses, la dosis media fue de 2 mg/Kg/día y hubo muy pocos pacientes con efectos adversos (23,2%)^{369,371,372}. Es importante señalar que la edad de los pacientes comprendió desde los 7 días a los 6 años, por lo que trabajamos conjuntamente con los pediatras.

Además, nuestra incidencia de retratamiento por recidiva del HI al cesar el propranolol fue de 5,4%, muy similar a la descrita en algunas publicaciones^{372,373}, y en cambio muy baja en comparación con otras en las que fue del 17%³⁶⁹. Al igual que los autores mencionados anteriormente, la instauración del segundo ciclo de tratamiento fue igualmente eficaz.

Por otro lado, conviene señalar que sólo dos de nuestros pacientes habían sido tratados de forma previa con corticoides (orales e intralesionales), cifra muy baja si la comparamos con la revisión de Marqueling y colaboradores³⁶⁹ en la describen que el 30% de los casos habían recibido otros tratamientos antes del propranolol.

Respecto a la dosis empleada, es interesante resaltar que nosotros no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos de edad (< 6 meses y ≥ 6 meses), al igual que la mayoría de los autores^{369,374}.

La mayoría de nuestros pacientes (60,7%) fueron tratados con 2 mg/kg/día, siendo la dosis inicial de 0,5 mg/kg/día en el 53,6 % de los pacientes y 1 mg/kg/día en el 44,6% de los casos, como venía referida en la mayor parte de los estudios³⁷⁵. También nosotros, al igual que algunos autores^{376,377}, utilizamos dosis de 3 mg/Kg/día en algunos casos comprobando que fue bien tolerada.

En el análisis realizado, la duración media del tratamiento oral con propranolol hasta la suspensión del fármaco fue de 9,83 meses, oscilando entre los 0,72 a los 22,54 meses, precisando en la mayoría de nuestros casos (90,2%) más de 6 meses de tratamiento, valores similares a los de la serie de Hermans y colaboradores³⁷¹, en la que este duró 10,7 meses.

Con respecto a los resultados por el tratamiento, queremos señalar que cuarenta y dos pacientes (75%), correspondiendo al 31% los niños menores de 6 meses, finalizaron el tratamiento con propranolol y se obtuvo una respuesta completa en el 26,2% de los pacientes, no encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de edad. Estas cifras de respuesta son altas si las comparamos con el estudio de Gan y colaboradores³⁷⁸ (17%) pero son muy bajas si las comparamos con algunas series españolas que alcanzan hasta el 66%³⁷⁹. Es verdad, que nuestros resultados pueden resultar inferiores a los descritos y que puedan justificarse o atribuirse al sistema de valoración de respuesta que hemos utilizado en nuestros pacientes porque no existe un consenso en cuanto a la forma de medirla y que varía según los diferentes estudios que se consulten³⁸⁰. La duración media del tratamiento para alcanzar estos resultados fue muy similar tanto en la respuesta completa (9,38 meses) como en la inferior al 50 % (9,56 meses), mientras que en los casos de respuesta parcial mayor de 50% la duración media del tratamiento fue superior (10.12 meses), aunque estas diferencias no fuesen estadísticamente significativas ($p= 0.872$). No obstante, los datos alcanzados difieren de los publicados en el trabajo de Bagazgoitia y colaboradores³⁷² que señalan que la duración media del tratamiento es de alrededor 5 meses, obteniendo una reducción del 60%. Sin embargo, es necesario mencionar el empleo de una dosis mayor a la nuestra, en su estudio.

Al igual que se describe en las series publicadas, todos nuestros pacientes respondieron al propranolol, y en ningún caso se consideró nula.

Respecto a la administración del propranolol, en nuestro hospital se pueden diferenciar dos etapas considerando la evolución de las indicaciones de los estudios que describían con detalle la dosificación y la pauta del fármaco a medida que se tenía más experiencia en su empleo.

Nosotros establecimos inicialmente, para los casos seleccionados, un protocolo de actuación y de comienzo del tratamiento con propranolol, acorde a los trabajos publicados^{376,381}, que implicaba el ingreso hospitalario durante las primeras 24 horas. Además, todos los pacientes antes de comenzar con el medicamento eran sometidos por parte de los cardiólogos pediátricos a un estudio cardiovascular completo que incluía anamnesis, exploración clínica, toma de pulso, frecuencia cardíaca, presión arterial (TA), electrocardiograma y ecocardiograma. También se realizaba un estudio analítico que incluía determinación de glucosa e iones.

Como se ha mencionado, el tratamiento se inició estando ingresado el paciente pediátrico en el Hospital de Día con 0,5 mg/kg/día por vía oral. Se determinaba la frecuencia cardíaca y TA después de la primera dosis y cada 15 minutos durante las 2 horas siguientes. En caso de haber sido bien tolerado el fármaco, se proporcionaba una segunda dosis a las 8 horas repitiéndose el mismo protocolo de recogida de frecuencia cardíaca y TA. Al día siguiente, si el paciente se había mantenido estable, se le daba el alta manteniendo la misma pauta de tratamiento (0,5 mg/Kg/día) dividida en dos tomas diarias durante una semana. Los pacientes fueron revisados semanalmente aumentando 0,5 mg/Kg/día hasta alcanzar la dosis mínima necesaria para lograr la involución rápida de la lesión tal y como está referenciado en las guías y publicaciones^{372,377}.

Posteriormente, durante la segunda fase, ante la ausencia de complicaciones y teniendo en cuenta los estudios publicados se desarrolló otro protocolo, permitiendo iniciar el tratamiento en el hospital de día sin ingreso y continuarlo de forma ambulatoria. Por último, ante buena la tolerancia del propranolol y la gran disponibilidad de los padres implicándoles en el manejo del tratamiento, decidimos iniciar la medicación con 1 mg/kg/día repartidos en tres tomas. Tenemos que señalar que el propranolol oral, al no estar comercializado para su uso en lactantes, lo elaboraba el Servicio de Farmacia de nuestro hospital y que al ser una preparación magistral de 1ml = 1mg, nos permitió adecuar la concentración de la solución a los incrementos progresivos de peso del lactante.

En cuanto a la eficacia del propranolol, nuestros resultados concuerdan con los publicados en otras series^{311,382,383}, ya que los efectos fueron percibidos inicialmente por los padres en las primeras 24 horas de tratamiento y porque nosotros también lo pudimos constatar en la segunda revisión, a los 7 días, en forma de cambios en el color (aclaramiento), en el brillo y en la consistencia (el ablandamiento) a la palpación, seguido de una disminución del volumen, independientemente de la edad de comienzo del tratamiento, del tipo de hemangioma (segmentario o focal, mixto, superficial o profundo) y de la localización de la lesión^{308,311,312,381,383-385}.

Es necesario resaltar que en nuestra experiencia el propranolol fue más eficaz en las niñas que en los niños, a diferencia de lo observado en la serie de Bagazgoitia³⁷² en la que fue similar para ambos sexos.

Por otra parte, conviene recordar que la ulceración es la complicación más frecuente de los hemangiomas infantiles (5-21%)³⁸⁶ y en nuestro estudio fue utilizada como un criterio de iniciación del propranolol cuando el hemangioma se encontraba en una zona anatómica en particular que produjese cicatrización y desfiguración o riesgo de infección. En nuestra serie, la ulceración estuvo presente en dieciocho niños y con la utilización del propranolol oral observamos una reducción del dolor en un plazo medio de una semana y una rápida cicatrización en un plazo de 2-4 semanas de tratamiento, excepto en dos pacientes (una con síndrome PHACE y otra con un hemangioma congénito). A pesar de que este hecho se constata en la publicación de Bagazgoitia y colaboradores³⁷², nuestras cifras de ulceraciones fueron más altas que en otros estudios^{320,387}, aunque en un trabajo reciente el riesgo de ulceración de los hemangiomas segmentarios fue del 29%³⁵⁹.

Por otro lado, aunque son bien conocidos los efectos secundarios potenciales de los fármacos β -bloqueantes en otras patologías en la edad pediátrica, todavía no están bien establecidos cuando son utilizados en los lactantes con hemangiomas infantiles. Estos efectos adversos incluyen hipoglucemia, hipotensión, bradicardia, asma, hiperpotasemia, retraso en el crecimiento y alteraciones gastrointestinales (diarrea o reflujo). Asimismo, al ser un fármaco liposoluble puede atravesar la barrera hematoencefálica y provocar somnolencia, además de alteraciones del sueño en forma de sueños vividos o pesadillas que no se conocían previamente.

Cabe señalar que el propranolol está contraindicado en enfermos con asma³⁸⁸ y no se recomienda su utilización en los episodios de bronquiolitis. En nuestro trabajo el propranolol oral ha sido bien tolerado y tan sólo una paciente de los 56 tratados tuvo que suspender esta medicación por presentar dos episodios de broncoespasmo transitorio sin asma previo. En las series publicadas hay casos similares al nuestro que tuvieron que suspender la medicación por este motivo³⁸⁹ y otros, en cambio^{373,379}, pudieron seguir con la misma. En el estudio de Luo³⁹⁰, por ejemplo, tuvieron que suspender el tratamiento 12 pacientes por bradicardia, diarrea, hiperpotasemia y falta de ganancia de peso. A diferencia de otros trabajos³⁹¹, en nuestros pacientes no se produjo ningún caso de hipoglucemia sintomática posiblemente porque se utilizó el fármaco en dosis bajas y se fue aumentando de forma progresiva, además de porque fuimos verificando los niveles de glucosa en sangre de forma regular, sobre todo al comienzo del tratamiento y cada vez que se aumentaba la dosis y debido a que se administraba tras las comidas.

En la serie de casos presentada, la incidencia de efectos adversos que observamos (23,2%) es muy inferior a la de otros trabajos recientemente publicados con tasas de hasta el 62%³⁷¹ y exceptuando la bronquiolitis descrita, fueron escasos leves y reversibles al cesar el fármaco. La mayoría estuvieron relacionados con la frialdad distal (manos y pies) en cinco casos (8,9%), y las alteraciones del sueño en cuatro (7,1%) y no nos obligaron a interrumpir el tratamiento. También nosotros, como otros autores^{369,371}, observamos una mejoría de dichos efectos secundarios disminuyendo la dosis del propranolol o reduciendo la toma del fármaco de tres a dos veces al día.

Por otro lado, como dato a destacar, en nuestra serie se incluyeron 4 pacientes con síndrome PHACE y no se observaron efectos secundarios durante el tratamiento. Cabe señalar que nosotros fuimos pioneros en la utilización del β -bloqueante en estos pacientes y así lo presentamos en diferentes congresos y reuniones científicas, ya que hasta el momento preocupaban los posibles efectos del fármaco sobre la cardiopatía congénita, el flujo sanguíneo cerebral o la coartación de la aorta (Anexo 3). No obstante, en la actualidad hay bibliografía que apoya la utilización del propranolol en pacientes con síndrome PHACE³⁷². Es cierto que observamos recidiva del hemangioma en dos de estas pacientes a los 11 meses de tratamiento (suponiendo un total de tres recidivas) tras la supresión del medicamento, coincidiendo con la literatura médica que sugiere que las recaídas se produjeron por

la retirada del propranolol durante la etapa proliferativa del hemangioma (tanto con componente profundo como los de distribución segmentaria) y por la propia localización de la lesión vascular¹⁷⁶. De hecho, algunos autores ya han demostrado que existe una relación estadísticamente significativa entre la duración total del tratamiento con propranolol y los hemangiomas que recidivan y los que permanecen estables, pese a que aún no se ha determinado el periodo exacto de tratamiento para los pacientes con HI que han recidivado³⁶⁹. Asimismo, en nuestra experiencia, además de observar una buena respuesta a un segundo tratamiento con propranolol no hemos tenido ninguna nueva recaída.

Por otra parte, a pesar de que en alguna publicación³⁹² se aseguraba que los hemangiomas congénitos no respondían al propranolol, en nuestra serie incluimos 6 y obtuvimos un buen resultado.

Recientemente se ha publicado un estudio que incluye 635 pacientes y en el que se analiza la acción de este betabloqueante, obteniendo resultados similares a los nuestros y en cuanto a que predominan los pacientes con hemangiomas solitarios (focales)³⁹⁰.

Teniendo en cuenta los buenos resultados y la tolerancia, además de los pocos efectos secundarios y la satisfacción de los padres consideramos al propranolol como el tratamiento de elección para los HIS en la actualidad.

A su vez, hemos observado que la introducción del propranolol a una edad temprana ayuda a prevenir los cambios cutáneos residuales, incluso en los casos en los que se inició a edades más tardías, aunque menos que en los niños más pequeños, tal y como Zvulonov y cols.³⁸³ comentan en su artículo. Asimismo, nuestra impresión es que el propranolol puede ser útil para los HIS ulcerados.

No podemos extraer más conclusiones porque analizamos una serie muy pequeña y porque no fue posible comparar estos resultados con un grupo control.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

- 1- Las malformaciones vasculares deberían ser valoradas por un equipo multidisciplinar de especialistas implicados en su tratamiento ya que la mayoría requieren la combinación de varios procedimientos terapéuticos.
- 2- Es necesario tomar conciencia de la heterogeneidad y del potencial de complicaciones de los hemangiomas, ya que un diagnóstico precoz evitaría muchas comorbilidades.
- 3- Los niños menores de seis meses son más propensos a presentar anomalías vasculares en la región torácica anterior y en el abdomen que los de seis meses o más. A su vez, estos últimos tienen mayor probabilidad de tener lesiones vasculares en la zona labial.
- 4- Consideramos al propranolol en solución oral el tratamiento de elección para los hemangiomas complicados, teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos y la tolerancia, además de los pocos efectos secundarios y la satisfacción de los padres.
- 5- La introducción del propranolol a una edad temprana ayuda a prevenir los cambios cutáneos residuales que pueden ocasionar los hemangiomas. Asimismo, hemos confirmado que el propranolol es útil en el tratamiento de los hemangiomas ulcerados.
- 6- Los tumores y las malformaciones vasculares son frecuentes en la etapa pediátrica y generalmente están mal diagnosticados. La aportación de nuestro estudio y la creación de un Comité multidisciplinar de Anomalías Vasculares en nuestro centro ha permitido tener como objetivo común el diagnóstico y el tratamiento adecuado de los pacientes con problemas vasculares.

VII. ANEXOS

VII. ANEXOS

1. ANEXO 1

Lesiones Vasculares - Tablas Base de Datos

Tabla RESULTADOS

1. Variable ID_EPISODIO 'ID del Episodio'.
2. Variable ID_CASO 'ID del CASO'.
3. Variable SEXO 'Sexo'.
Opciones Variable SEXO
0 'Hombre'
1 'Mujer'
4. Variable F_NACIMTO 'Fecha de Nacimiento'.
5. Variable PROCEDENCIA 'Servicio de Procedencia'.
Opciones Variable PROCEDENCIA
1 'Cirugía'
2 'Pediatría'
3 'Dermatología'
9 'Otros'
6. Variable AF_VASCULAR 'Antecedentes Familiares'.
Opciones Variable AF_VASCULAR
0 'No'
1 'Sí'
2 'Desconocido'
7. Variable AMNIOCENTESIS 'Amniocentesis en la madre'.
Opciones Variable AMNIOCENTESIS
0 'No'
1 'Sí'
2 'Desconocido'
8. Variable EMBARAZOPRETERMINO 'Embarazo Pretérmino <37 sem'.
Opciones Variable EMBARAZOPRETERMINO

0 'No'

1 'Sí'

2 'Desconocido'

9. Variable MADREFUMADORA 'Madre Fumadora'.

Opciones Variable MADREFUMADORA

0 'No'

1 'Sí'

2 'Desconocido'

10. Variable FDIAGNOSTICO 'Fecha del Diagnóstico o 1ª Consulta'.

11. Variable TIPOTUMORVASC 'Tipo Tumor Vascular'.

Opciones Variable TIPOTUMORVASC

1 'Hemangioma'

9 'Otros'

12. Variable TIPOHEMANGIOMA 'Tipo Hemangioma'.

Opciones Variable TIPOHEMANGIOMA

1 'Infantil'

2 'H. Congénito'

9 'Otros'

13. Variable VARIANTE 'Variante'.

Opciones Variable VARIANTE

1 'Superficial'

2 'Profundo'

3 'Mixto'

5 'H Segmentario'

14. Variable MALVAS_CAP 'Malformación Vascular - Capilar'.

Opciones Variable MALVAS_CAP

0 'No'

1 'Sí'

15. Variable MALVAS_VEN 'Malformación Vascular - Venosa'.

Opciones Variable MALVAS_VEN

0 'No'

1 'Sí'

16. Variable MALVAS_LIN 'Malformación Vascul ar - Linfática'.

Opciones Variable MALVAS_LIN

0 'No'

1 'Sí'

17. Variable MALVAS_OTR 'Malformación Vascul ar - Otras'.

Opciones Variable MALVAS_OTR

0 'No'

1 'Sí'

18. Variable NUMLESIONES 'Número de Lesiones'.

19. Variable OTRASLESIONES 'Otras lesiones cutáneas'.

Opciones Variable OTRASLESIONES

0 'No'

1 'Sí'

20. Variable AFECTSIST 'Afectación sistémica asociada'.

Opciones Variable AFECTSIST

0 'No'

1 'Sí'

21. Variable AFS_CERE 'Afectación sistémica asociada - Cerebral'.

Opciones Variable AFS_CERE

0 'No'

1 'Sí'

22. Variable AFS_OCUL 'Afectación sistémica asociada - Ocular'.

Opciones Variable AFS_OCUL

0 'No'

1 'Sí'

23. Variable AFS_HEPA 'Afectación sistémica asociada - Hepática'.

Opciones Variable AFS_HEPA

0 'No'

1 'Sí'

24. Variable AFS_OTRA 'Afectación sistémica asociada - Otras'.

Opciones Variable AFS_OTRA

0 'No'

1 'Sí'

25. Variable LATERALIDAD 'Localización'.

Opciones Variable LATERALIDAD

1 'Izquierda'

2 'Derecha'

3 'Ambas'

26. Variable LOC_CABEZA 'Loc - Cabeza'.

Opciones Variable LOC_CABEZA

0 'No'

1 'Sí'

27. Variable LOC_OJO 'Loc - Ojo'.

Opciones Variable LOC_OJO

0 'No'

1 'Sí'

28. Variable LOC_NARIZ 'Loc - Nariz'.

Opciones Variable LOC_NARIZ

0 'No'

1 'Sí'

29. Variable LOC_LABIO 'Loc - Labio'.

Opciones Variable LOC_LABIO

0 'No'

1 'Sí'

30. Variable LOC_RESTO 'Loc - Resto Cara'.

Opciones Variable LOC_RESTO

0 'No'

1 'Sí'

31. Variable LOC_CUERO 'Loc - Cuero Cabelludo'.

Opciones Variable LOC_CUERO

0 'No'

1 'Sí'

32. Variable LOC_CUELLO 'Loc - Cuello'.
Opciones Variable LOC_CUELLO
0 'No'
1 'Sí'
33. Variable LOC_TRANT 'Loc - Torácico Anterior'.
Opciones Variable LOC_TRANT
0 'No'
1 'Sí'
34. Variable LOC_TRPOST 'Loc - Torácico Posterior'.
Opciones Variable LOC_TRPOST
0 'No'
1 'Sí'
35. Variable LOC_ADBO 'Loc - Adbomen'.
Opciones Variable LOC_ADBO
0 'No'
1 'Sí'
36. Variable LOC_LUMB 'Loc - Región Lumbar'.
Opciones Variable LOC_LUMB
0 'No'
1 'Sí'
37. Variable LOC_PERI 'Loc - Región Perineal'.
Opciones Variable LOC_PERI
0 'No'
1 'Sí'
38. Variable LOC_EXTRSUP 'Loc - Extremidad Superior'.
Opciones Variable LOC_EXTRSUP
0 'No'
1 'Sí'
39. Variable LOC_EXTRINF 'Loc - Extremidad Inferior'.
Opciones Variable LOC_EXTRINF
0 'No'
1 'Sí'

40. Variable EXP_ECOT 'Exploraciones - ECO Transfontanela'.
Opciones Variable EXP_ECOT
0 'No'
1 'Sí'
41. Variable EXP_ECOD 'Exploraciones - ECO Doppler'.
Opciones Variable EXP_ECOD
0 'No'
1 'Sí'
42. Variable ECOD_D1 'Exploraciones - ECO Doppler - Craneo Caudal (mm)'.
43. Variable ECOD_D2 'Exploraciones - ECO Doppler - Trasversal (mm)'.
44. Variable ECOD_D3 'Exploraciones - ECO Doppler - Anteroposterior (mm)'.
45. Variable EXP_ECOA 'Exploraciones - ECO Abdominal'.
Opciones Variable EXP_ECOA
0 'No'
1 'Sí'
46. Variable EXP_RX 'Exploraciones - Rx'.
Opciones Variable EXP_RX
0 'No'
1 'Sí'
47. Variable EXP_RM 'Exploraciones - RM'.
Opciones Variable EXP_RM
0 'No'
1 'Sí'
48. Variable EXP_ANGRM 'Exploraciones - AngioRM'.
Opciones Variable EXP_ANGRM
0 'No'
1 'Sí'
49. Variable EXP_TAC 'Exploraciones - TAC'.
Opciones Variable EXP_TAC
0 'No'
1 'Sí'

50. Variable EXP_BIOP 'Exploraciones - Biopsia Cutánea'.

Opciones Variable EXP_BIOP

0 'No'

1 'Sí'

51. Variable EXP_ICON 'Exploraciones - Iconografía'.

Opciones Variable EXP_ICON

0 'No'

1 'Sí'

52. Variable EXP_CARD 'Exploraciones - Cardiología'.

Opciones Variable EXP_CARD

0 'No'

1 'Sí'

53. Variable EXP_OFTA 'Exploraciones - Oftalmología'.

Opciones Variable EXP_OFTA

0 'No'

1 'Sí'

54. Variable EXP_ANLI 'Exploraciones - Analítica'.

Opciones Variable EXP_ANLI

0 'No'

1 'Sí'

55. Variable TRATAMIENTO 'Tratamiento'.

Opciones Variable TRATAMIENTO

0 'No'

1 'Sí'

56. Variable TTOMEDICO 'Tto Médico'.

Opciones Variable TTOMEDICO

0 'No'

1 'Sí'

57. Variable TTOQUIR 'Tto Quirúrgico'.

Opciones Variable TTOQUIR

0 'No'

1 'Sí'

58. Variable TTOESCLER 'Tto Escleroterapia'.

Opciones Variable TTOESCLER

0 'No'

1 'Sí'

59. Variable TTOLASER 'Tto Láser'.

Opciones Variable TTOLASER

0 'No'

1 'Sí'

60. Variable TTOM_TIPO 'Tto Médico - Tipo'.

Opciones Variable TTOM_TIPO

1 'Propranolol'

2 'Timolol'

61. Variable TTOM_FINI 'Tto Médico - Fecha Inicio'.

62. Variable TTOM_FFIN 'Tto Médico - Fecha Fin'.

63. Variable TTOM_EVO 'Tto Médico - Evolución'.

Opciones Variable TTOM_EVO

0 'Mala'

1 'Buena'

2 'Incompleta'

64. Variable TTOM_CORTIO 'Corticoides Orales'.

Opciones Variable TTOM_CORTIO

0 'No'

1 'Sí'

65. Variable TTOM_CORTIO_DOS 'Corticoides Orales - Dosis (mg)'.

66. Variable TTOM_CORTII 'Corticoides Intralesionales'.

Opciones Variable TTOM_CORTII

0 'No'

1 'Sí'

67. Variable TTOM_CORTII_DOS 'Corticoides Intralesionales - N° Veces'.

68. Variable TTOM_CORTI_FINI 'Corticoides - Fecha Inicio'.

69. Variable TTOM_CORTI_FFIN 'Corticoides - Fecha Fin'.

70. Variable TTOM_CORTI_EVO 'Corticoides - Evolución'.

Opciones Variable TTOM_CORTI_EVO

0 'Mala'

1 'Buena'

2 'Incompleta'

71. Variable TTOM_PROPIND1 'Propranolol - Indic Estética'.

Opciones Variable TTOM_PROPIND1

0 'No'

1 'Sí por localización'

2 'Sí por gran tamaño'

3 'Sí, por ambas'

72. Variable TTOM_PROPIND1LOC 'Propranolol - Indic Estética - Localización'.

Opciones Variable TTOM_PROPIND1LOC

1 'Ojos'

2 'Nariz'

3 'Labio'

4 'Resto Cara'

5 'Mama'

9 'Otras Loc'

73. Variable TTOM_PROPIND2 'Propranolol - Indic Ulceración'.

Opciones Variable TTOM_PROPIND2

0 'No'

1 'Sí'

74. Variable TTOM_PROPIND3 'Propranolol - Indic Compromiso Órganos Vitales'.

Opciones Variable TTOM_PROPIND3

0 'No'

1 'Sí'

75. Variable TTOM_PROPIND3LOC 'Propranolol - Indic Organos - Localización'.

Opciones Variable TTOM_PROPIND3LOC

1 'Periocular'

2 'Vía aérea'

- 3 'Deglución'
- 4 'Hepático'
- 9 'Otros'
- 76. Variable TTOM_PROPIND4 'Propranolol - Indic Otros'.
Opciones Variable TTOM_PROPIND4
 - 0 'No'
 - 1 'Sí'
- 77. Variable TTOM_COMPLIC 'Propranolol - Complicaciones'.
Opciones Variable TTOM_COMPLIC
 - 0 'No'
 - 1 'Sí'
- 78. Variable TTOM_INSOMNIO 'Propranolol - Insomnio'.
- 79. Variable TTOM_FRIALDADDISTAL 'Propranolol - Frialdad Distal'.
- 80. Variable TTOM_OTROSLEVES 'Propranolol - Otros Leves'.
- 81. Variable TTOM_HIPOGLU 'Propranolol - Hipoglucemia'.
- 82. Variable TTOM_HIPOTEN 'Propranolol - Hipotensión'.
- 83. Variable TTOM_BRADI 'Propranolol - Bradicardia'.
- 84. Variable TTOM_OTROSGRAVES 'Propranolol - Otros Graves'.
- 85. Variable TTOM_RETTO 'Propranolol - Retratamiento'.
Opciones Variable TTOM_RETTO
 - 0 'No'
 - 1 'Sí 1 vez'
 - 2 'Sí >1vez'
- 86. Variable TTOM_FINTTO 'Propranolol - Fin Tratamiento'.
- 87. Variable F_REGRESION 'Fecha de Regresión'.
- 88. Variable T_REGRESION 'Tiempo de Regresión'.
Opciones Variable T_REGRESION
 - 1 '6 Meses'
 - 2 '8 Meses'
 - 9 'Más'

89. Variable EVOLUCIONFIN 'Respuesta al Fin de Tratamiento'.

Opciones Variable EVOLUCIONFIN

1 'No respuesta'

2 'Respuesta Parcial <50%'

3 'Respuesta Parcial >50%'

4 'Respuesta Completa'

Tabla PROPRANOLOL

90. Variable NUMTTO_PROP 'Nº de Tratamiento con Propranolol'.

91. Variable ORDEN_PROP 'Orden de la Pauta del Tratamiento'.

92. Variable FINI_PROP 'Fecha de Inicio del Tratamiento'.

93. Variable FFIN_PROP 'Fecha de Fin del Tratamiento'.

94. Variable DOSIS_PROP 'Dosis Propranolol (mg/kg al día)'.

95. Variable DIAS_PROP 'Días de Tratamiento'.

2. ANEXO 2

HOJA INFORMATIVA PARA LOS PADRES/TUTORES DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL REGISTRO DE PACIENTES CON ANOMALIAS VASCULARES

Su hijo ha sido diagnosticado de una alteración o malformación de los vasos sanguíneos del sistema circulatorio.

Con la finalidad de contribuir a la mejora de la asistencia a estos pacientes y profundizar en el estudio de estas alteraciones, en el Hospital de Cruces se ha creado una base de datos en la que se incluyen los pacientes con estos diagnósticos en seguimiento en nuestras consultas.

Si usted así lo decide voluntariamente, autorizaría a que los datos procedentes de la historia clínica de su hijo/a sean introducidos en el Registro de Anomalías Vasculares del Hospital de Cruces. Entre la información recabada se incluyen datos epidemiológicos (edad, sexo, manifestaciones clínicas), pruebas diagnósticas realizadas si las hubiera (radiología, biopsia) y si se realiza tratamiento.

La información clínica será incluida y gestionada según las normas de confidencialidad aplicables (Ley 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal) por lo que queda garantizado que su hijo/a no será nunca identificado por su nombre, apellidos o número de historia. Este Registro ha sido autorizado por Comité Ético de Investigación Clínica de Hospital de Cruces. La información recogida podrá ser difundida y publicada en revistas o actos científicos pero siempre de manera que su hijo/a no pueda ser identificado personalmente y con la autorización previa del Comité Ético de Investigación Clínica de Hospital de Cruces.

La inclusión de su hijo/a en este registro es completamente voluntaria aunque usted debe dar su consentimiento por escrito. Además, debe saber que si decide revocar el consentimiento ya otorgado únicamente deberá ponerlo en nuestro conocimiento y la información de su hijo/a será eliminada del registro. En caso de cambio de datos personales o revocación, puede dirigirse al Servicio de Dermatología del Hospital de Cruces

**Consentimiento Informado de los Padres/Tutores de los pacientes
incluidos en el Registro de Anomalías Vasculares**

Yo -----(nombre/apellidos)

en calidad de padre/madre/tutor (señalar lo que proceda) del niño/a

----- (nombre/apellidos médico)

- 1.- Confirmando que he sido informado en detalle de la naturaleza y objetivos del Registro de Pacientes con Anomalías Vasculares gestionado por el Servicio de Dermatología del Hospital de Cruces.
- 2.- Me ha sido proporcionada una Hoja de Información. He entendido la información que me han proporcionado, oral y escrita y he podido hacer preguntas sobre el citado Registro.
- 3.- Entiendo que la participación de mi hijo/a es totalmente voluntaria y que puede no participar o solicitar en cualquier momento que sus datos sean eliminados del Registro sin que esto repercuta en sus cuidados médicos presentes o futuros.
- 4.- Consiento que su información clínica sea incorporada al Registro y pueda ser utilizada en estudios de carácter epidemiológico siempre y cuando se garantice el cumplimiento de la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal
- 5.- Presto libremente mi conformidad para que se incluya la información de mi hijo/a en el Registro de Pacientes con Anomalías Vasculares.

Fecha:

Fecha:

Firma (padre/madre/tutor)

Firma (médico)

3. ANEXO 3

RESEÑAS

- González-Hermosa MR, Mendieta Eckert M, Astigarraga Aguirre I, Mateos Goñi B, Agesta Sánchez N, De Benito Rica V. Propranolol y síndrome PHACE: Experiencia en 4 pacientes. XXIV Reunión Grupo Español de Dermatología Pediátrica. Barcelona 25 y 26 de enero de 2013.

- MR. González, S. Gómez, MA. Arregui, J. Gardeazabal, I. Ocerin, B. Mateos, N. Agesta. Macrocefalia-malformación capilar. Presentación de dos casos. XXIII Reunión Grupo Español de Dermatología Pediátrica. Palma de Mallorca 27 y 28 de enero de 2012.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:477-93.
2. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-20.
3. Enjolras O, Mulliken J. Vascular tumors and vascular malformations, new issues. *Adv Dermatol.*1998;13:375-423.
4. Hand JL, Frieden IJ. Vascular birthmarks of infancy: Resolving nosologic confusion. *Am J Med Genet.* 2002;108:257-64.
5. Léauté-Labrèze C, Taïeb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: The physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135:860-2.
6. Ruiz-Maldonado R, Amado S, Ibarra G, Tamayo- Sánchez L. Temas de Dermatología Pediátrica. Primera Edición. Ciudad de México; Méndez Cervantes F;1980.p.185-193.
7. Belov S. Classification of congenital vascular defects. *Int Angiol.* 1990;9:141-6. St. Belov DA, Loose J, Weber, editors. *Vascular malformations.* Einhorn Presse Verlag. Periodica Angiologica;1989. p. 25-7.
8. Belov S. Anatomopathologica classification of congenital vascular defects. *Seminars in Vasc Surg.* 1993;6:219-224.
9. Waner y Suen Waner M, Suen JY. A classification of congenital vascular lesions. En: Waner M, Suen JY, editors. *Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck.* Chapter 1. New York: Wiley-Liss;1999. p. 1-12.
10. Mulliken JB. Vascular malformations of the head and neck. En: Mulliken JB, Young AE, editors. *Vascular birthmarks: Hemangiomas and vascular malformations.* Philadelphia: WB Saunders;1988.
11. Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr.* 1996;128:329-335.
12. North PE, Waner M, James CA, Mizeracki A, Frieden IJ, Mihm Jr. MC. Congenital nonprogressive hemangioma: A distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma. *Arch Dermatol.* 2001;137:1607-20.
13. Mulliken JB. Cutaneous vascular anomalies. *Semin Vasc Surg.*1993;6:204-18.
14. Konez O, Burrows PE. An appropriate diagnostic workup for suspected vascular birthmarks. *Cleve Clin J Med.* 2004;71:505-10.
15. Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: Hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol.* 1997;24:701-10.
16. Frieden I, Enjolras O, Esterly N. Vascular bithmarks and other abnormalities of blood vessels and lymphatics. En: Schacner LA, Hansen RC, editores. *Pediatric Dermatology.* 3 ed, London: Mosby; 2003. p. 833-62.
17. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm Jr MC. GLUT-1: A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol.* 2000; 31:11-22.
18. Enjolras O, Gelbert F. Superficial hemangiomas: associations and management. *Pediatr Dermatol* 1997;14:173-9.
19. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, Chamlin SL, Baselga E, Garzón MC, Nopper AJ et al. Infantile hemangiomas: Current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:383-406.
20. Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23:158-161.
21. Spring MA, Bentz ML. Cutaneous vascular lesions. *Clin Plast Surg.* 2005; 32:171-186.
22. Meijer-Jorna LB, van der Loos CM, de Boer OJ, van der Hors CM, van der Wal AC. Microvascular proliferation in congenital vascular malformation of the skin and soft tissue. *J Clin Pathol.* 2007; 60:798-803.
23. Beck L, D'Amore PA. Vascular development: cellular and molecular regulation. *FASEB J.* 1997;11:365-73.
24. Eerola I, Boon LM, Watanabe S, Grynberg H, Mulliken JB, Vikkula M. Locus for susceptibility for familial capillary malformation ("port-wine stain") maps to 5q. *Eur J Hum Genet.* 2002;10:375-380.

25. Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular proliferations II. Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:887-920.
26. Smoller BR, Rosen S. Port-wine stains. A disease of altered neural modulation of blood vessels? *Arch Dermatol.* 1986;122:177-9.
27. Rydh M, Malm M, Jernbeck J, Dalsgaard CJ. Ectatic blood vessels in port-wine stains lack innervation: possible role in pathogenesis. *Plast Reconstr Surg.* 1991;87:419-22.
28. Trindate F, Tellechea O, Torreló A, Requena L, Colmenero I. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:569-72.
29. Smith MA, Manfield PA. The natural history of the salmon patches in the first year of life. *Br J Dermatol.* 1962;74:31-3
30. Leung AK, Telmesani AM. Salmon patches in Caucasian children. *Pediatr Dermatol.* 1989;6:185-7.
31. Maniscalco M, Guareschi E, Noto G, Patrizi A. Midline telangiectatic nevus (salmon patch) of the nape of the neck. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2003;13:81-4.
32. Ben-Amitai D, Davidson S, Schwartz M, Prais D, Metzker A, Merlob P. Sacral nevus flammeus simplex: the role of Imaging. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:469-71.
33. Metzker A, Shamir R. Butterfly-shaped mark: a variant form of nevus flammeus simplex. *Pediatrics.* 1990;85:1069-71.
34. Patrizi A, Neri I, Orlandi C, Marini R. Sacral medial telangiectatic vascular nevus: a study of 43 children. *Dermatology.* 1995;192:301-6.
35. Juern AM, Glick ZR, Drolet BA, Frieden I. Nevus simplex: A reconsideration of nomenclature, sites of involvement, and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:805-14.
36. Oster J, Nielsen A. Nuchal naevi and interscapular telangiectasis. *Acta Paediatr Scand.* 1970;59:416-423.
37. Sillard L, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw-Haute Viseux J, Barbarot S, Vabres P, Didier Bessis D, Martin L, Lorette G, Berthier F, Lacour JP. Medial Fronto-Facial Capillary Malformations. *J Pediatr* 2011; 158:836-41.
38. Klapman MH, Yao JF. Thickening and nodules in port-wine stains, *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:300-20.
39. Orten S, Waner M, Flock S, Roberson P, Kincannon J. Port-wine stains: an assessment of 5 years of treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 122:1174.
40. Barsky SH, Rosen S, Geer DE, Noe J. The nature and evolution of port wine stains: a computer assisted study. *J Invest Dermatol.* 1980;74:154-57.
41. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 1976; 58:218-22.
42. Ota N, Kawamura T, Ito N. Phacomatosis pigmentovascularis. *Jpn J Dermatol.* 1947;57:1-3.
43. Happle R. Phacomatosis pigmentovascularis revisited and reclassified. *Arch Dermatol.* 2005;141:385-388.
44. Devillers ACA, De Waard-van der Spek FB, Orange AP. Cutis marmorata telangiectatica congenital: clinical features in 35 cases. *Arch Dermatol.* 1999;135:34-8.
45. Nagore E, Torreló A, Zambrano A. Cutis marmorata telangiectática congénita. Revisión de 28 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 1999;90:433-8.
46. Amitai DB, Fichman S, Merlob P, Morad Y, Lapidoth M, Metzker A. Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical findings in 85 patients. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:100-4.
47. Enjolras O. Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:161-6.
48. Fujita M, Darmstadt GL, Dinulos JG. Cutis marmorata telangiectatica congenita with hemangiomatous features. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48: 950-4.
49. Katugampola GA, Lanigan SW. The clinical spectrum of naevus anaemicus and its association with port wine stains: report of 15 cases and a review of the literature. *British J Dermatol.* 1996;134:292-5.
50. Redondo P. Malformaciones vasculares (II). Diagnóstico, histopatología y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:219-35.
51. Konez O, Burrows PE. Magnetic resonance of vascular anomalies. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2002;10:363-388.
52. Jasim ZF, Handley JM. Treatment of pulsed dye laser-resistant port wine stain birthmarks. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:677-82.
53. Cordero KM, Frieden IJ. Pulsed dye laser for port wine stains. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:1065-6.

54. Reyes BA, Geronemus R. Treatment of port-wine stains during childhood with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:1142-8.
55. Ashinoff R, Geronemus RG. Flashlamp-pumped dye laser for port wine stains in infancy: earlier versus later treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:467-72.
56. Geronemus R, Quintana AT, Lou WW, Kauvar AN. High-fluence modified pulsed dye laser photocoagulation with dynamic cooling of PWS in infancy. *Arch Dermatol.* 2000;136:942-3.
57. Chapas AM, Eickhorst, Geronemus RG. Efficacy of early treatment of facial port wine stains in newborns: a review of 49 cases. *Lasers Surg Med.* 2007; 39:563-568.
58. McGill DJ, MacLaren W, Mackay IR. A direct comparison of pulsed dye, alexandrite, KTP, and Nd-YAG lasers and IPL in patients with previously treated capillary malformations. *Lasers Surg Med.* 2008;40:390-8.
59. Borges da Costa J, Boixeda P, Moreno C, Santiago J. Treatment of resistant port-wine stains with a pulsed dual wavelength 595 and 1064 nm laser: a histochemical evaluation of the vessel wall destruction and selectivity. *Photomed Laser Surg.* 2009;27:599-605.
60. Chang CJ, Hsiao YC, Mihm Jr MC, Nelson JS. Pilot study examining the combined use of pulsed dye laser and topical Imiquimod versus laser alone for treatment of port wine stain birthmarks. *Lasers Surg Med.* 2008;40:605-10.
61. Phung TL, Oble DA, Jia W, Benjamin LE, Mihm Jr MC, Nelson JS. Can the wound healing response of human skin be modulated after laser treatment and the effects of exposure extended? Implications on the combined use of the pulsed dye laser and a topical angiogenesis inhibitor for treatment of port wine stain birthmarks. *Lasers Surg Med.* 2008;40:1-5.
62. Jia W, Sun V, Tran N, Choi B, Liu SW, Mihm Jr MC et al. Long-term blood vessel removal with combined laser and topical rapamycin antiangiogenic therapy: implications for effective port wine stain treatment. *Lasers Surg Med.* 2010;42:105-12.
63. Yuan K, Li Q, Yu W, Huang Z. Photodynamic therapy in treatment of port wine stain birthmarks - Recent progress. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2009;6:189-94.
64. Del Pozo J, Fonseca E. Port-wine stain nodules in the adult: report of 20 cases treated by CO2 laser vaporization. *Dermatol Surg.* 2001;27:699-702.
65. Vikkula M, Boon LM, Carraway KL, 3rd, Calvert JT, Diamonti AJ, Goumnerov B, Pasyk KA, Marchuk DA, Warman ML, Cantley LC, Mulliken JB, Olsen BR. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell.* 1996;87:1181-90.
66. Boon LM, Brouillard P, Irrthum A, Karttunen L, Warman ML, Rudolph R, Mulliken JB, Olsen BR, Vikkula M. A gene for inherited cutaneous venous anomalies ("glomangiomas") localizes to chromosome 1p21-22. *Am J Hum Genet.* 1999;65:125-33.
67. Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Vikkula M. Glomuvenous malformation (glomangioma) and venous malformation: distinct clinicopathologic and genetic entities. *Arch Dermatol.* 2004;140:971-6.
68. Brouillard P, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Ghassibe M, Warman ML, Tan OT, Olsen BR, Vikkula M. Mutations in a novel factor, glomulin, are responsible for glomuvenous malformations ("glomangiomas"). *Am J Hum Genet.* 2002;70:866-74.
69. Redondo P, Aguado L, Marquina M, Paramo JA, Sierra A, Sánchez-Ibarrola A, Martínez-Cuesta A, Cabrera J. Angiogenic and prothrombotic markers in extensive slow-flow vascular malformations: implications for antiangiogenic/antithrombotic strategies. *Br J Dermatol.* 2010;162:350-6.
70. Kisucka J, Butterfield CE, Duda DG, Eichenberger SC, Saffaripour S, Ware J, et al. Platelets and platelet adhesion support angiogenesis while preventing excessive hemorrhage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:855-60.
71. Legiehn GM, Heran MK. Venous malformations: classification, development, diagnosis, and interventional radiologic management. *Radiol Clin North Am.* 2008;46:545-97.
72. Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations, and dilatation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:523-549.
73. Wassef M, Enjolras O. Superficial vascular malformations: classification and histopathology. *Ann Pathol.* 1999;19:253-64.
74. Casanova D, Boon LM, Vikkula M. Venous malformations: clinical characteristics and differential diagnosis. *Ann Chir Plast Esthet.* 2006;51:373-387.
75. Redondo P. Malformaciones vasculares (I). Concepto, clasificación fisiopatogenia y manifestaciones clínicas. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:141-158.
76. Hein KD, Mulliken JB, Kozakewich HP, Upton J, Burrows PE. Venous malformations of skeletal muscle. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:1625-35.

77. Garzón MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:353-70.
78. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Mercado GJ, Tovilla JC. Orbital tumors in the older adult population. *Ophthalmology* 2002;109:243-8.
79. Enjolras O, Ciabrini D, Mazoyer E, Laurian C, Herbreteau D. Extensive pure venous malformations in the upper or lower limb: a review of 27 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:219-25.
80. Mazoyer E, Enjolras O, Bisdorff A, Perdu J, Wassef M, Drouet L. Coagulation disorders in patients with venous malformation of the limbs and trunk: a case series of 118 patients. *Arch Dermatol.* 2008;144:861-7.
81. Domp Martin A, Ballieux F, Thibon P, Lequerrec A, Hermans C, Clapuyt P, Barrellier M, Hammer F, Labbe D, Vikkula M, Boon L. Elevated D-dimer Level in the Differential Diagnosis of Venous Malformations. *Arch Dermatol.* 2009;145:1239-1244.
82. Rodríguez-Mañero M, Aguado L, Redondo P. Pulmonary arterial hypertension in patients with slow-flow vascular malformations. *Arch Dermatol.* 2010;146:1347-52.
83. Wouters V, Limaye N, Uebelhoer M, Irrthum A, Boon ML, Mulliken JB, Enjolras O, Baselga E, Berg J, Domp Martin A, Ivarsson SA, Kangesu L, Lacassie Y, Murphy J, Teebi A, Penington A, Rieu P, Vikkula M. Hereditary cutaneomucosal venous malformations are caused by TIE2 mutations with widely variable hyper-phosphorylating effects. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:414-20.
84. Nahm WK, Moise S, Eichenfield LF, Paller AS, Nathanson L, Malicki DM, Friedlander SF. Venous malformations in blue rubber bleb nevus syndrome: variable onset of presentation. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:S101-6.
85. Dubois J, Soulez G, Oliva VL, Berthiaume MJ, Lapierre C, Therasse E. Soft-tissue venous malformations in adult patients: imaging and therapeutic issues. *Radiographics.* 2001;21:1519-31.
86. Bastarrika G, Redondo P, Sierra, Cano D, Martínez-Cuesta A, López-Gutiérrez JC, Cabrera J. New techniques for the evaluation and therapeutic planning of patients with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:242-9.
87. Puig S, Aref H, Chigot V, Bonin B, Brunelle F. Classification of venous malformations in children and implications for sclerotherapy. *Pediatr Radiol.* 2003;33:99-103.
88. Benchakroun M, Ouadghiri M, Berrada S, Hermas F, Wahbi S, El Yaacoubi M, et al. Pathological fracture of the femur in a patient with a venous malformation. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2004;90:280-4.
89. Adams DM, Wentzel MS. The role of the hematologist/oncologist in the care of patients with vascular anomalies. *Pediatr Clin N Am.* 2008;55:339-355.
90. Rivas S, López-Gutiérrez JC, Díaz M, Andrés AM, Ros Z. Malformaciones venosas. Diagnóstico y tratamiento durante la infancia. *Cir Pediatr.* 2006;19:77-80.
91. Cabrera J, Redondo P. Tratamiento esclerosante de las malformaciones vasculares. *An Sist Sanit Navar.* 2004;27:117-126.
92. Berenguer B, Burrows PE, Zurakowski D, Mulliken JB. Sclerotherapy of craniofacial venous malformations: complications and results. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104:1-11.
93. Wales L, Nasr H, Bohm N, Howard A, Loftus I, Thompson M. Paediatric Venous Malformation: Treatment with Endovenous Laser and Foam Sclerotherapy. *EJVES Extra.* 2007;14:6-7.
94. Cabrera J, Cabrera J JR, García-Olmedo MA, Redondo P. Treatment of venous malformations with sclerosant in microfoam form. *Arch Dermatol.* 2003;139:1409-1416.
95. Hsu TS, Weiss RA. Foam sclerotherapy: a new era. *Arch Dermatol.* 2003;139:1494-1496.
96. Nitecki S, Bass A. Ultrasound-guided foam sclerotherapy in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2007;9:72-75.
97. Scherer K, Waner M. Nd:YAG lasers (1,064 nm) in the treatment of venous malformations of the face and neck: challenges and benefits. *Lasers Med Sci.* 2007;22:119-26.
98. Uehara S, Osuga K, Yoneda A, Oue T, Yamanaka H, Fukuzawa H. Intralesional sclerotherapy for subcutaneous venous malformations in children. *Pediatr Surg Int.* 2009;25:709-13.
99. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, et al. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:347-51.
100. Davies D, Rogers M. Morphology of lymphatic malformations: a pictorial review. *Australas J Dermatol.* 2000;41:1-7.

101. Salazard B, Londner J, Casanova D, Bardot J, Magalon G. Les malformations lymphatiques: aspects cliniques et evolution. *Ann Chirurg Plast Esthétique*. 2006;51:412-22.
102. Sabin F. On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig. *Am J Anat*. 1902;1:367-389.
103. Brouillard P, Vikkula M. Vascular malformations: localized defects in vascular development. *Clin Genet* 2003;63:340-51.
104. Alitalo K, Tammela T, Petrova TV. Lymphangiogenesis development and human disease. *Nature*. 2005;438:946-53.
105. Cueni L, Detmar M. New insights into the molecular control of the lymphatic vascular system and its role in diseases. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2167-2177.
106. Abtahian F, Guerriero A, Sebzda E, Lu MM, Zhou R, Mocsai A, Myers EE, Huang B, Jackson DG, Ferrari VA, Tybulewicz V, Lowell CA, Lepore JJ, Koretzky GA, Kahn ML. Regulation of blood and lymphatic vascular separation by signaling proteins SLP-76 and Syk. *Science*. 2003;299:247-51.
107. Wigle JT, Oliver G. Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell*. 1999;98:769-78.
108. Limaye N, Boon LM, Vikkula M. From germline towards somatic mutations in the pathophysiology of vascular anomalies. *Hum Mol Genet* 2009;18(R1):R65-74.
109. Florez-Vargas A, Vargas SO, Debelenko LV, Pérez-Atayde AR, Archibald T, Kozakewich HP, Zurakowski D. Comparative analysis of D2-40 and LYVE-1 immunostaining in lymphatic malformations. *Lymphology* 2008;41:103-10.
110. Banerji S, Ni J, Wang SX, Clasper S, Su J, Tammi R, et al. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol*. 1999;144:789-801.
111. Blei F. Congenital lymphatic malformations. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1131:185-94.
112. Hochman M, Adams DM, Reeves TD. Current knowledge and management of vascular anomalies, II: malformations. *Arch Facial Plast Surg*. 2011;13:425-433.
113. Elluru RG, Azizkhan RG. Cervicofacial vascular anomalies. II. Vascular malformations. *Semin Pediatr Surg*. 2006;15:133-139.
114. Hancock BJ, St-Vil D, Luks FI, Di Lorenzo M, Blanchard H. Complications of lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg*. 1992;27:220-40.
115. Padwa BL, Hayward PG, Ferraro NF, Mulliken JB. Cervicofacial lymphatic malformation: clinical course, surgical intervention, and pathogenesis of skeletal hypertrophy. *Plast Reconstr Surg*. 1995;95:951-60.
116. Greene AK, Burrows PE, Smith L, Mulliken JB. Periorbital lymphatic malformation: clinical course and management in 42 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115:22-30.
117. Lin JI, Fisher J, Caty MG. Newborn intraabdominal cystic lymphatic malformations. *Semin Pediatr Surg*. 2000; 9:141-5.
118. Traubici J, Daneman A, Wales P, Gibbs D, Fecteau A, Kim P. Mesenteric lymphatic malformation associated with small-bowel volvulus: two cases and a review of the literature. *Pediatr Radiol*. 2002;32:362-5.
119. Marler JJ, Fishman SJ, Upton J, et al. Prenatal diagnosis of vascular anomalies. *J Pediatr Surg*. 2002;37:318-326.
120. Bloom DC, Perkins JA, Manning SC. Management of lymphatic malformations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:784-6.
121. Dubois J, Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatr Radiol*. 2010;40:895-905.
122. Lavie A, Desouches C, Casanova D, Bardot J, Magalon G. Surgical treatment of lymphatic malformations. *Ann Chir Plast Esthet*. 2006;51:433-9.
123. Perkins JA, Manning SC, Tempero RM, Cunningham MJ, Edmonds JL, Hoffer FA, Egbert MA. Lymphatic malformations: review of current treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142:795-803 e1.
124. Greene AK, Perlyn CA, Alomari AI. Management of lymphatic malformations. *Clin Plast Surg*. 2011;38:75-82.
125. Sung MW, Lee DW, Kim DY, Lee SJ, Hwang CH, Park SW, Kim KH. Sclerotherapy with picibanil (OK-432) for congenital lymphatic malformation in the head and neck. *Laryngoscope*. 2001;111:1430-3.
126. Hill RH, Shiels WE, Foster JA, Czyz CN, Stacey A, Everman KR et al. Percutaneous drainage and ablation as first line therapy for macrocystic and microcystic orbital lymphatic malformations. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2012;28:119-125.

127. Cahill AM, Nijs E, Ballah D, Rabinowitz D, Thompson L, Rintoul N et al. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience. *J Pediatr Surg.* 2011;46:2083- 2095.
128. Berwald C, Salazard B, Casanova D, Bardot J, Magalon G. Indications of lasers treatment for lymphatic malformations. *Ann Chir Plast Esthet.* 2006;51:429-32.
129. Kim SW, Kavanagh K, Orbach DB, Alomari AI, Mulliken JB, Rahbar R. Long-term outcome of radiofrequency ablation for intraoral microcystic lymphatic malformation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137:1247–1250.
130. Betz CS, Jager HR, Brookes JA, Richards R, Leunig A, Hopper C. Interstitial photodynamic therapy for a symptom-targeted treatment of complex vascular malformations in the head and neck region. *Lasers Surg Med.* 2007;39:571-582.
131. Leboulanger N, Garel C, Borde IT, Garabedian EN, Denoyeue F. Propranolol therapy for hemorrhagic lymphangioma of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137:813–815.
132. Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N. Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation. *Tohoku J Exp Med.* 2013;229:61–66.
133. Poralla C, Specht S, Born M, Müller A, Bartmann P. Treatment of congenital generalized lymphangiectasia with propranolol in a preterm infant. *Pediatrics.* 2014;133:e439–e442.
134. Swetman GL, Berk DR, Vasanaawala SS, Bruckner A. Sildenafil for severe lymphatic malformations. *N Engl J Med.* 2012;366:384–386.
135. Danial C, Tichy AL, Tariq U, et al. An open-label study to evaluate sildenafil for the treatment of lymphatic malformations. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:1050–1057.
136. Akyuz C, Atas E, Varan A. Treatment of a tongue lymphangioma with sirolimus after failure of surgical resection and propranolol. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:931-932.
137. Fleetwood IG, Steinberg GK. Arteriovenous malformations. *Lancet* 2002;359:863-73.
138. Tan WH, Baris HN, Burrows PE, Robson CD, Alomari AI, Mulliken JB, Fishman SJ, Irons MB. The spectrum of vascular anomalies in patients with PTEN mutations: Implications for diagnosis and management. *J Med Genet.* 2007;44:594-602.
139. Eng C. PTEN: One gene, many syndromes. *Hum Mutat.* 2003;22:183-98.
140. Hueso L, Llombart B, Alfaro-Rubio A, Serra-Guillén C, Requena C, González M, Cano B, Nagore E, Sanmartin O, Botella-Estrada R, Guillen C. Stewart-Bluefarb syndrome. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:545-8.
141. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102:643-54.
142. El-Fiki M. Angiogenesis detection in cerebral arteriovenous malformations: Mediators and gene expression, and treatment hopes for the future. *World Neurosurg.* 2012;78:422-4.
143. Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. RASA 1 variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev.* 2005;15:265-9.
144. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet.* 2003;73:1240–1249.
145. Kurek KC, Luks VL, Ayturk UM, Alomari AI, Fishman SJ, Spencer SA, Mulliken JB, Bowen ME, Yamamoto GL, Kozakewich HP, Warman ML. Somatic Mosaic Activating Mutations in PIK3CA cause CLOVES Syndrome. *Am J Hum Gen.* 2012;90:1108-1115.
146. Kurek KC, Howard E, Tennant LB, Upton J, Alomari AI, Burrows PE, Chalache K, Harris DJ, Trenor CC 3rd, Eng C, Fishman SJ, Mulliken JB, Perez-Atayde AR, Kozakewich HP. PTEN hamartoma of soft tissue: a distinctive lesion in PTEN syndromes. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36:671–87.
147. Albiñana V, Bernabeu-Herrero ME, Zarrabeitia R, Bernabéu C, Botella LM. Estrogen therapy for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): Effects of raloxifene, on endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. *Thromb Haemost.* 2010;103:525-34.
148. Corti P, Young S, Chen CY, Patrick MJ, Rochon ER, Pekkan K, Romano BL. Interaction between alk1 and blood flow in the development of arteriovenous malformations. *Development* 2011;138:1573-82.
149. Mitchell EL, Taylor GI, Houseman ND, Mitchell PJ, Bredahl A, Ribuffo D. The angiosome concept applied to arteriovenous malformations of the head and neck. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:633-46.

150. Enjolras O, Logeart I, Gelbert F, Lemarchand-Venencie F, Reizine D, Guichard JP, Merland JJ. Malformations artérioveineuses: à propos de 200 cas. *Ann Dermatol Venereol.* 2000;127:17-22.
151. Arnold R, Chaudry G. Diagnostic imaging of vascular anomalies. *Clin Plast Surg.* 2011;38:21-9.
152. Moukaddam H, Pollak J, Haims AH. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiol.* 2009;38:535-47.
153. Patel AM, Chou EL, Findeiss L, Kelly KM. The horizon for treating cutaneous vascular lesions. *Semin Cutan Med Surg.* 2012;31:98-104.
154. Wu JK, Bisdorff A, Gelbert F, Enjolras O, Burrows PE, Mulliken JB. Auricular arteriovenous malformation: evaluation, management and outcome. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115:985-95.
155. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity and gender. *Arch Dermatol* 2002;138:1567-1576.
156. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:168-173.
157. Metry DW, Hebert A. Benign cutaneous vascular tumors of infancy. *Arch Dermatol.* 2000;136:905-914.
158. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE, Alió AB, Ritter M, Friedlander DF, Catanzarite V, Mendoza A, Smith L, Friedlander M, Friedlander SF. Prospective study of infantile hemangiomas: Incidence, clinical characteristics, and association with placental anomalies. *Br J Dermatol.* 2014; 170:907-913
159. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Van Der Horrst CM. Prevalence and characteristics of haemangiomas in young children. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005; 149: 2455–2458.
160. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med.* 1999;341:173–81.
161. Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ. Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr* 2008; 153: 712–715.
162. Burton BK, Schulz CJ, Angle B, Burd LI. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn* 1995;15:209-14.
163. Bauland CG, Smit JM, Bartelink, LR Zondervan HA, Spauwen PH. Hemangioma in the newborn: increased incidence after chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2010; 30: 913–917.
164. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Newell B, Nopeer AJ, Frieden IJ. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118: 882–887.
165. Burns AJ, Kaplan LC, Mulliken JB. Is there an association between hemangioma and syndromes with dysmorphic features? *Pediatrics* 1991; 88:1257-67.
166. Uihlein LC, Liang MG, Mulliken JB. Pathogenesis of infantile hemangiomas. *Pediatr Ann* 2012;41:1-6.
167. Cheung DS, Warman ML, Mulliken JB. Hemangioma in twins. *Ann Plast Surg* 1997;38:269-274.
168. Grimmer JF, Williams MS, Pimentel R, Mineau G, Good GM, Bayrak-Toydemir P, Stevenson DA. Familial clustering of hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 137:757–760.
169. Walter JW, Blei F, Anderson JL, Orlow SJ, Speer MC, Marchuk DA. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *Am J Med Genet.* 1999;82:77-83.
170. Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marchuk DA. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations in an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol.* 1998;134:718-722.
171. Payne MM, Moyer F, Marcks KM, Trevaskis AE. The precursor to the hemangioma. *Plast Reconstr Surg.* 1966;38:64-67.
172. Hidano A, Nakajima S. Earliest features of the strawberry mark in the newborn. *Br J Dermatol.* 1972;87:138-44.
173. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parent's photographs tell us. *Pediatrics* 2012;130:e314–e320.
174. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Nopper AJ, Frieden IJ. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics.* 2008;122:360–367.

175. Mulliken JB. Diagnosis and natural history of hemangiomas. In: Mulliken JB, Young AE, eds. *Vascular Birthmarks: Hemangiomas and Malformations*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1988: 41–62.
176. Brandling-Bennett HA, Metry DW, Baselga E, Lucky A, Adams D, Cordisco MR, Frieden I. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Arch Dermatol*. 2008;144:1632–1637.
177. Enjolras O, Mulliken JB. The current management of vascular birthmarks. *Pediatr Dermatol*. 1993;10:311-313.
178. Grevelink SV, Mulliken JB. Vascular anomalies. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill Co;1999:1175-1194.
179. Lister WA. The natural history of strawberry nevi. *Lancet* 1938;1:1429-34.
180. Margileth AM, Museles M. Cutaneous hemangiomas in children: diagnosis and conservative management. *JAMA* 1965;194:523-526.
181. Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM. The natural history of the strawberry nevus. *Arch Dermatol*. 1960;82:667-80.
182. Waner M, Suen J. The natural history of hemangiomas. En: Waner M, Suen JY (eds). *Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck*. New York: A John Wiley-Sons, Inc. 1999:13-46.
183. Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg*. 2000;37:517-584.
184. Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, Greene AK. Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130:619-624.
185. Shu K, Frieden I. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth: a retrospective case series. *Arch Dermatol*. 2010;146:971-976.
186. Mulliken JB, Marler JJ, Burrows PE, Kozakewich HP. Reticular infantile hemangioma of the limb can be associated with ventral-caudal anomalies, refractory ulceration, and cardiac overload. *Pediatr Dermatol*. 2007;24:356-362.
187. Corella F, García-Navarro X, Ribe A, Alomar A, Baselga E. Abortive or minimal growth hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:685-690.
188. Esterly NB. Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes. *Curr Probl Dermatol*. 1995;7:65–108.
189. Moroz B. Long-term follow-up of hemangiomas in children. In: Williams HB, ed. *Symposium on Vascular Malformations and Melanotic Lesions*. St Louis, MO: CV Mosby; 1982:27–35.
190. Martínez-Pérez D, Fein NA, Boon LM, Mulliken JB. Not all hemangiomas look like strawberries: uncommon presentations of the most common tumor of infancy. *Pediatr Dermatol*. 1995;12:1-6.
191. Stern JK, Wolf JE, Jarratt M. Benign neonatal hemangiomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:442-445.
192. Holden KR, Alexander F. Diffuse neonatal hemangiomatosis. *Pediatrics*. 1970;46:411-421.
193. Waner M, North PE, Scherer K, Frieden I, Mihm M. The non-random distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2003;139:869-875.
194. Metry DW, Hawrot A, Altman C, Frieden IJ. Association of solitary, segmental hemangiomas of the skin with visceral hemangiomatosis. *Arch Dermatol*. 2004;140:591-596.
195. Haggstrom AN, Lammer F, Schneider R, Marcurio R, Frieden IJ. Pattern of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics*. 2006;117:698-703.
196. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas [published correction appears in *J Pediatr* 2008; 152(4):597]. *J Pediatr*. 2007; 151:684-689.
197. Yan A. Pain Management for Ulcerated Hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:587-89.
198. Hermans DJ, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC, Rieu PN, Van der Vleuten CJ. Differences between ulcerated and non-ulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases. *Eur J Dermatol*. 2009;19:152-6.
199. Maguiness SM, Hoffman WY, McCalmont TH, Frieden IJ. Early White Discoloration of Infantile Hemangioma: A Sign of Impending Ulceration. *Arch Dermatol*. 2010;146:1235-9.
200. Brook I. Microbiology of infected hemangiomas in children. *Pediatr Dermatol*. 2004; 21:113-116.

201. Hervella M, Iglesias ME. Tumores vasculares como marcadores sindrómicos. *An Sist Sanit Navar.* 2004; 27: 33-44.
202. Orlow SJ, Isakoff MS, Blie F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr.* 1997;131:643-646.
203. Rahbar R, Nicollas R, Roger G, Triglia JM, Garabedian EN, McGill T, Healy GB. The biology and management of subglottic hemangioma: Past, present, future. *Laryngoscope* 2004;114:1880-1891.
204. Suh KY, Rosbe KW, Meyer AK, Frieden IJ. Extensive airway hemangiomas in two patients without beard hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:347-348.
205. Dubois J, Milot J, MD, Jaeger B, McCuaig C, Rousseau E, Powell J. Orbit and eyelid hemangiomas: Is there a relationship between location and ocular problems? *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:614-619.
206. Alniemi ST, Griepentrog GJ, Diehl N, et al. Rate of amblyopia in periocular infantile hemangiomas. *Arch Ophthalmol.* 2012;130: 943-944.
207. Frank RC, Cowan BJ, Harrop AR, Astle WF, McPhalen DF. Visual development in infants: visual complications of periocular haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63:1-8.
208. Ceisler EJ, Santos L, Blei F. Periocular hemangiomas: what every physician should know. *Pediatr Dermatol.* 2004; 21:1-9.
209. Schwartz SR, Blei F, Ceisler E, Steele M, Furlan L, Kodsi S. Risk factors for amblyopia in children with capillary hemangiomas of the eyelids and orbit. *J AAPOS* 2006;10:262-268.
210. Kronenberg A, Blei F, Ceisler E, Steele M, Furlan L, Kodsi S. Ocular and systemic manifestations of PHACES (Posterior fossa malformations, Hemangiomas, Arterial anomalies, Cardiac defects and coarctation of the Aorta, Eye abnormalities, and Sternal abnormalities or ventral developmental defects) syndrome. *J AAPOS* 2005;9:169-17.
211. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome: the association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects and eye abnormalities. *Arch Dermatol.* 1996;132:307-311.
212. Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haaggstrom A, Frommelt P, Addams D, Siegel DM, Hall K, Powell J, Frieden I, Drolet B. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics.* 2009;124:1447-1456.
213. Metry D, Garzon M, Drolet B, Frommelt P, Haggstrom A, Hess C, Heyer G, Addams D, Siegel D, Baselga E, et al. Phace Syndrome: Current Knowledge, Future Directions. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:381-398.
214. Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, Frieden IJ. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr.* 2001; 139: 117-123.
215. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, Chamlin SL, Frieden IJ, Holland K, Maguiness S, Mancini AJ, McCuaig C, Metry DW, Morel K, Powell J, Perkins SM, Siegel D, Drolet BA. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics.* 2010;126:e418-426.
216. Poetke M, Froemmeld T, Berlien HP. PHACE syndrome: new views on diagnostic criteria. *Eur J Pediatr Surg.* 2002;12:366-374.
217. Stockman A, Boralevi F, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatol.* 2007; 214:40-45.
218. Drolet B, Garzon M. SACRAL syndrome. *Dermatology* 2007;215:360.
219. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS syndrome. *Arch Dermatol.* 2006;142:884-888.
220. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mulliken JB, Mancini AJ, Kramer D, Paller AS, Silverman R, Wagner AM, Metry DW. LUMBAR: Association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Ped.* 2010;157:795-801.
221. Frade F, Kadlub N, Soupre V, Cassier S, Audry G, Vazquez MP, Picard A. PELVIS or LUMBAR syndrome: the same entity. Two case reports. *Arch Pediatr.* 2012;19:55-58.
222. Golitz LE, Rudikoff J, O'Meara OP. Diffuse neonatal hemangiomatosis. *Pediatr Dermatol* 1986;3:145-152.
223. Held JL, Haber RS, Silvers DN, Grossman ME. Benign neonatal hemangiomatosis: review and description of a patient with unusually persistent lesions. *Pediatr Dermatol* 1990;7:63-66.

224. Glick ZR, Frieden IJ, Garzon MC, Mully TW, Drolet BA. Diffuse neonatal hemangiomatosis: an evidence-based review of case report in the literature. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:8898-903.
225. Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: Part II. Risks, complications and treatment. *J EADV* 2011;25:1254–1260.
226. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, Dubois J, Kozakewich HP, Lane TS, Paltiel HJ, Klement G, Mulliken JB, Fishman SJ. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg*. 2007; 42:62-68.
227. Mo JQ, Dimashkieh HH, Bove KE. GLUT1 endothelial reactivity distinguishes hepatic infantile hemangioma from congenital hepatic vascular malformation with associated capillary proliferation. *Hum Pathol* 2004;35:200-209.
228. Schwartz RA, Sidor MI, Musumeci ML, Lin RL, Micali G. Infantile haemangiomas: a challenge in paediatric dermatology. *J EADV* 2010; 24: 631–638.
229. Horii K, Drolet B, Frieden I, Baselga E, Chamlin S, Haggstrom A, Holland K, Mancini A, McCuaig C, Metry D, Morel K, Newell B, Nopper A, Powell J, Garzon M. Prospective Study of the Frequency of Hepatic Hemangiomas in Infants with Multiple Cutaneous Infantile Hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 245-253.
230. Bree AF, Siegfried E, Sotelo-Avila C, Nahass G. Infantile hemangiomas: speculation on placental trophoblastic origin. *Arch Dermatol* 2001;137:573-7.
231. Barnès CM, Christison-Lagay EA, Folkman J. The placenta theory and the origin of infantile hemangioma. *Lymphat Res Biol* 2007;5:245-55.
232. Pittman KM, Losken HW, Kleinman ME, et al. No evidence for maternal-fetal microchimerism in infantile hemangioma: a molecular genetic investigation. *J Invest Dermatol* 2006;126:2533-2538.
233. Walter JW, North PE, Waner M, Mizeracki A, Blei F, Walker JW, Reinisch JF, Marchuk DA. Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma. *Genes chromosomes. Cancer* 2002;33:295-303.
234. Beg JN, Walter JW, Thisanagayam U, Evans M, Blei F, Waner M, Diamond AG, Marchuk DA, Porteous ME. Evidence for loss of heterozygosity of 5q in sporadic haemangiomas: are somatic mutations involved in haemangioma formation? *Clin Pathol* 2001;54:249-52.
235. Boye E, Yu Y, Paranya G, Mulliken JB, Olsen BR, Bischoff J. Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas. *J Clin Invest* 2001;107:745-52.
236. Jinnin M, Medici D, Park L, Limaye N, Liu Y, Boscolo E, Bischoff J, Vikkula M, Boye E, Olsen BR. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma. *Nat Med* 2008;14:1236-1246.
237. Bischoff J. Progenitor cells in infantile hemangioma. *J Craniofac Surg* 2009;20:695-697.
238. Siegel D, Shieh J, Baselga E, Cordisco M, Dobyys W et. Al. Copy number variation analysis in 98 individuals with PHACE syndrome. *J Invest Dermatol* 2013;133:677-84.
239. Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis* 2009;12:197-207.
240. Bischoff J. Monoclonal expansion of endothelial cells in hemangioma: an intrinsic defect with extrinsic consequences? *Trends Cardiovasc Med* 2002;12:220-4.
241. Khan ZA, Boscolo E, Picard A, Psutka S, Melero-Martin JM, Bartch TC, Mulliken JB, Bischoff J. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. *J Clin Invest* 2008;118:2592-9.
242. Yu Y, Flint AF, Mulliken JB, Wu JK, Bischoff J. Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. *Blood* 2004;103:1373-5.
243. Yu Y, Varughese J, Brown LF, Mulliken JB, Bischoff J. Increased Tie2 expression, enhanced response to angiopoietin-1, and dysregulated angiopoietin-2 expression in hemangioma-derived endothelial cells. *Am J Pathol* 2001;159:2271-80.
244. Bielenberg DR, Bucana CD, Sánchez R et al. Progressive growth of infantile cutaneous hemangiomas is directly correlated with hyperplasia and angiogenesis of adjacent epidermis and inversely correlated with expression of the endogenous angiogenesis inhibitor IFN-beta. *Int J Oncol* 1999;14:401-8.
245. Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis. Does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol* 2010;146:1295-9.
246. Colonna V, Resta L, Napoli A, Bonifazi E. Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations. *Br J Dermatol*. 2010;162:208-209.
247. López Gutiérrez JC, Ávila LF, Sosa G, Patron M. Placental anomalies in children with infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol* 2007;24:353-355.

248. Praveen V, Vidavalur R, Rosenkrantz TS, Hussain N. Infantile hemangiomas and retinopathy of prematurity: possible association. *Pediatrics* 2009;123:e484- e489.
249. Herbert A, Ng H, Kockx N, Cartland S, Thomas SR, Hogg PJ, Wargon O. Hypoxia regulates the production and activity of glucosetransporter-1 and indoleamine 2,3-dioxygenase in monocyte-derived endothelial-like cells: possible relevance to infantile haemangioma pathogenesis. *Br J Dermatol* 2011;164:308-315
250. 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.
251. Hoeger PH. Infantile haemangioma new aspects on the pathogenesis of the most common skin tumour in children. *Br J Dermatol* 2011;164:234-235.
252. Kleinman ME, Blei F, Gurtner GC. Circulating endothelial progenitor cells and vascular anomalies. *Lymphat Res Biol* 2005; 3:234-9.
253. Xiao X, Liu J, Sheng M. Synergistic effect of estrogen and VEGF on the proliferation of hemangioma vascular endothelial cells. *J Pediatr Surg* 2004;39:1107-10.
254. Itinteang T, Brasch HD, Tan ST et al. 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.
255. Chang J, Most D, Bresnick S, et al. Proliferative hemangiomas: analysis of cytokine gene expression and angiogenesis. *Plas Reconstr Surg* 1999;103:1-9.
256. Zhang L, Lin X, Wang W, et al. Circulating level of vascular endothelial growth factor in differentiating hemangioma from vascular malformation patients. *Plast Reconstr Surg* 2005;116: 200-204.
257. Isik FF, Rand RP, Gruss JS, Benjamin D, Alpers CE. Monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in hemangiomas and vascular malformations. *J Surg Res* 1996;61:71-76.
258. Ho J, Kendrick V, Dewey D, Pacaud D. New insights into the pathophysiology of severe hypothyroidism in an infant with multiple hepatic hemangiomas. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:511-514.
259. Ritter MR, Dorrell MI, Edmonds J, Friedlander SF, Friedlander M. Insulin-like growth factor 2 and potential regulators of hemangioma growth and involution identified by large-scale expression analysis. *Pro Natl Acad Sci USA* 2002;99: 7455-7460.
260. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:359-71.
261. Jinnin M, Ishihara T, Boye E, Olsen BR. Recent progress in studies of infantile hemangioma. *J Dermatol* 2010;37:939-955.
262. Ritter MR, Reinisch J, Friedlander SF, Friedlander M. Myeloid cells in infantile hemangioma. *Am J Pathol* 2006;168:621-628.
263. Tan ST, Velickovic M, Ruger BM, Davis BF. Cellular and extracellular markers of hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:529-538.
264. Marler JJ, Fishman SJ, Kilroy SM, Fang J, Upton J, Mulliken JB, Burrows PE, Zurakowski D, Folkman J, Moses MA. Increased levels of urinary matrix metalloproteinases parallels the extent and activity of vascular anomalies. *Pediatrics* 2005;116:38-45.
265. Boscolo E, Mulliken JB, Bischoff J. Pericytes from infantile hemangioma display proangiogenic properties and dysregulated angiopoietin-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:501-509.
266. Razón MJ, Kraling BM, Mulliken JB, Bischoff J. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation* 1998;5:189-195.
267. Hasan Q, Tan ST, Gush J, Davis PF. Altered mitochondrial cytochrome b gene expression during the regression of hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1471-6; discussion 1477-8.
268. Hasan Q, Ruger BM, Tan ST, Gush J, Davis PF. Clusterin/apoJ expression during the development of hemangioma. *Hum Pathol* 2000;31:691-7.
269. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994;93:2357-64.
270. Glowacki J, Mulliken JB. Mast cells in hemangiomas and vascular malformations. *Pediatrics* 1982;70:48-51.
271. Redondo P, Fernández M. Protocolo de actuación ante hemangiomas y/o malformaciones vasculares. *An Sist Sanit Navar* 2004;27:133-40.
272. Mulliken JB, Zetter BR, Folkman J. In vitro characteristics of endothelium from hemangiomas and vascular malformations. *Surgery* 1982;92:348-53.

273. Verkarre V, Patey-Mariaud de Serre N, Vazeux R, Teillac-Hamel D, Chretien-Manquet B, Le Bihan C, Leborgne M, Fraitag S, Brousse N. ICAM-3 and E-selectin endothelial cell expression differentiate two phases of angiogenesis in infantile hemangiomas. *J Cutan Pathol* 1999;26:17-24.
274. Kraling BM, Razon MJ, Boon LM, Zurakowski D, Seachord C, Darveau RP, Mulliken JB, Corless CL, Bischoff J. E-selectin is present in proliferating endothelial cells in human hemangiomas. *Am J Pathol* 1996;148:1181-91.
275. Lawley LP, Carmele F, Weiss SW et al. Expression of Wilms tumor 1 gene distinguishes vascular malformations from proliferative endothelial lesions. *Arch Dermatol*. 2005;141:1297-300.
276. Trindade F, Tellechea O, Torrelo A, Requena L, Colmenero I. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. *Am J Dermatopathol* 2011;33:569-72.
277. Al Dhaybi R, Powell J, McCuaig C, Kokta V. Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: evaluation of 126 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63:1052-7.
278. Aristizábal AM, Ruiz AC, Zuluaga A. Anomalías vasculares en la infancia. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2004;12:11-26.
279. López Almaraz R, López Gutiérrez JC, Belendez C, Herrero A, Mateo ME, Ramírez G. Tumores vasculares en la infancia. *An Pediatr (Barc)* 2010;72:143-145.
280. Martínez de la Cuesta A. Estudios de imagen en el diagnóstico de los hemangiomas y malformaciones vasculares. *An Sist Sanit Navar* 2004;27:71-80.
281. Kassarian A, Zurakowski D, Dubois J, Paltiel HJ, Fishman SJ, Burrows PE. Infantile hepatic hemangiomas: clinical and imaging findings and their correlation with therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:785-795.
282. Baselga Torres E. Protocolo de actuación diagnóstica de los Angiomas en la Infancia. *Piel* 2008;23:249-57.
283. Kelly ME, Juern AM, Grossman WJ, Schauer DW, Drolet BA. Immunosuppressive effects in infants treated with corticosteroids for infantile hemangiomas. *Arch Dermatol* 2010;146:767-774.
284. Garzon MC, Frieden IJ. Hemangiomas: When to worry. *Pediatr Ann* 2000;29:58-67.
285. Krol A, MacArthur CJ. Congenital hemangiomas: rapidly involuting and noninvoluting congenital hemangiomas. *Arch Facial Plast Surg* 2005;7:307-311.
286. Nasser E, Piram M, McCuaig CC et al. Partially involuting congenital hemangiomas: a report of 8 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:75-9.
287. Baselga E, Cordisco M, Garzon M, Alomar A, Blei F. Rapidly involuting congenital haemangioma associated with transient thrombocytopenia and coagulopathy: a case series. *Br J Dermatol* 2008;158:1363-1370.
288. Brix M, Soupre V, Enjolras O, Vázquez MP. Antenatal diagnosis of rapidly involuting congenital hemangiomas (RICH). *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2007; 108:109-14.
289. Fadell M 2nd, Jones BV, Adams DM. Prenatal diagnosis and postnatal follow-up of rapidly involuting congenital hemangioma (RICH). *Pediatr Radiol* 2011; 41:1057-1060.
290. Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, Wassef M, Kozakewich HPW, Burrows PE. Non-involuting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:1647-54.
291. Garrido Ríos AA, Sánchez-Velicia L, Marino-Harrison JM, Torrero-Antón MV, Miranda-Romero A. Hemangioma verrugoso. Estudio histopatológico y radiológico. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:723-6.
292. Tennant LB, Mulliken JB, Pérez-Atayde AR, Kozakewich HP. Verrucous hemangioma revisited. *Pediatr Dermatol* 2006;23:208-15.
293. Jones EW, Orkin M. Tufted hemangioma (angioblastoma): a benign progressive angioma, not to be confused with Kaposi's sarcoma or low-grade angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:214-225.
294. Browning J, Frieden I, Baselga E, Wagner A, Metry D. Congenital, self-regressing tufted angioma. *Arch Dermatol* 2006;142:749-51.
295. Ishikawa K, Hatano Y, Ichikawa H, Hashimoto E, Fujiwara S. The spontaneous regression of tufted hemangioma. A case of regression after two recurrences and a review of 27 cases reported in the literature. *Dermatology* 2005; 210:346-8.
296. Osio A, Fraitag S, Hadj-Rabia S, Bodemer C, De Prost Y, Hamel-Teillac D. Clinical spectrum of tufted angioma in childhood. A report of 13 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 2010;146:758-763.

297. Bennett ML, Fleischer AB, Chamlim SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001;137:1208-13.
298. George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol* 2004;140:963-969.
299. Chen MT, Yeong EK, Horng SY. Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of 155 cases. *J Pediatr Surg* 2000;35:420-3.
300. Janmohamed S, Gerard C, Madern G, Nieuwenhuis K, de Laat P, Oranje A. Evaluation of intra-lesional corticosteroids in the treatment of peri-ocular haemangioma of infancy: still an alternative besides propranolol. *Pediatr Surg Int* 2012;28:393-398.
301. Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB et al. Spastic diplegia as a complication of interferon Alfa-2^a treatment of hemangiomas of infancy. *J Pediatr* 1998;132:537-30.
302. Maler JJ, Mulliken JB. Current Management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin Plastic Surg* 2005;32:99-116.
303. Fawcett SL, Grant I, Hall PN, Kelsall A WR, Nicholson JC. Vincristine as a treatment for a large haemangioma threatening vital functions. *Br J Plast Surg* 2004;57:168-171.
304. Enjolras O, Brevière GM, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E, Soupre V, Picard A, Leverger G. [Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma]. *Traitement par vincristine des hemangiomes graves du nourrisson. Arch Pediatr* 2004;11:99-107.
305. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-2651.
306. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128:e259-66.
307. Price CJ, Lattouf C, Baum B, , McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, Connelly EA. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol* 2011;147:1371-1376.
308. 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:e423-31.
309. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010;163:269-274.
310. Ji Y, Li K, Xiao X, Zheng S, Xu T, Chen S. Effects of propranolol on the proliferation and apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells. *J Ped Surg* 2012;47:2216-2223.
311. De Graaf M, Breur JM, Raphaël MF, Vos M, Breugem CC, Pasmans SG. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol* 2011;65: 320-327.
312. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol* 2009;26:610-614.
313. Metry D, Frieden I, Hess C, Siegel D, Maheshwari M, Baselga E, Chamlin S, Garzon M, Mancini A, Powel J, Drolet B. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol* 2013;30:71-89.
314. El Fekih N, Hafsi W, Jones M, Zine N, Khaled A, Zeglaoui F, Fazaa B. Propranolol in the treatment of infantile haemangioma in Tunisia. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140:465-6.
315. 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.
316. 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.
317. Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S, Ammour A, Broue P, Vial J, Ohanessian G, Léauté-Labrèze C, Labenne M, Vabres P, Rössler J, Bodemer C. Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Pediatr* 2010;157:340-2.
318. Thoumazet F, Léauté-Labrèze C, Colin J, Mortemousque B. Efficacy of systemic propranolol for severe infantile haemangioma of the orbit and eyelid: a case study of eight patients. *Br J Ophthalmol* 2012;96:370-4.
319. Xiong S, Luo J, Zhou LJ, Wang XL, Tao LJ, Yang HL. Application of propranolol in ocular hemangioma of infant. *Int J Ophthalmol* 2012;12:157-8.
320. Saint-Jean M, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw-Hautier J, Bodak N, Hamel-Teillac D, Kupfer-Bessaguet I, Lacour JP, Naouri M, Vabres P, Hadj-Rabia S, Nguyen JM, Stalder JF, Barbarot

- S. On behalf of the Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:827-32.
321. Raphaël MF, de Graaf M, Breugem CC, Pasmans SG, Breur JM. Atenolol: a promising alternative to propranolol for the treatment of hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:420-1.
 322. Abarzu-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, Retamal J, Zegpi-Trueba MS. Atenolol versus Propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: A randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1045-9.
 323. Oranje AP, Janmohamed SR, Madern GC et al. Treatment of small superficial haemangioma with timolol 0.5% ophthalmic solution: a series of 20 cases. *Dermatology* 2011;223:330–334.
 324. Semkova K, Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: preliminary results of a prospective study. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:143-146.
 325. McMahon P, Oza V, Frieden IJ. Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in “cautiously optimistic.” *Pediatr Dermatol* 2012;29:127–130.
 326. Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden I et al. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr Dermatol* 2012;29:28-31.
 327. Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. *Pediatrics* 2013;121:e1739-e1747.
 328. Barry RB, Hughes BR, Cook LJ. Involution of infantile haemangioma after imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:446-449.
 329. Martínez MI, Sánchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC Jr. Infantile hemangioma: Clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2002;138:881-4.
 330. McCuaig CC, Dubois J, Powell J, Belleville C, David M, Rousseau E, Gendron R, Jafarin F, Auger I. A phase II, openlabel study of the efficacy and safety of imiquimod in the treatment of superficial and mixed infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol* 2009; 26:203-212.
 331. Jiang CH, Hu H, Ma G, Chen D, Jin Y, Chen H, Chen XD, Lin X. A Prospective Self-Controlled Phase II Study of Imiquimod 5% Cream in the Treatment of Infantile Hemangioma. *Pediatr Dermatol* 2011;28:259-266.
 332. Reynolds NJ, Al-Daraji WI. Calcineurin inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and applications in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:555-561.
 333. Paghдал KV, Schwartz RA. Sirolimus (rapamycin): from the soil of Easter Island to a bright future. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:1046-50.
 334. Greenberger S, Yuan S, Walsh L, Boscolo E, Kang K, Matthews B, Mulliken J, Bischoff. Rapamycin suppresses self-renewal and vasculogenic potential of stem cells isolated from infantile hemangioma. *J Invest Dermatol* 2011;131:2467-2476.
 335. Picard A, Soupre V, Diner PA, Buis J, Goga D, Vazquez MP. Chirurgie précoce des hémangiomes immatures à l'aide d'un dissecteur à ultrasons. Etude à propos de 81 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2002;103:10–21.
 336. Poetke M, Philipp C, Berlien HP. Flashlamp-pumped pulsed dye laser for hemangiomas in infancy. Treatment of superficial vs mixed hemangiomas. *Arch Dermatol* 2000;136: 628- 632.
 337. Asín Llorca M, González De dios J, Navarro Belmonte MR. Tratamiento con láser de las anomalías vasculares cutáneas en la infancia: análisis prospectivo de nuestra experiencia en 95 niños. *An Pediatr(Barc)* 2000;52:6-14.
 338. Admani S, Krakowski AC, Nelson JS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Beneficial effects of early pulsed dye laser therapy in patients with infantile hemangiomas. *Dermatol Surg* 2012;38:1739–1740.
 339. Alcantara-González J, Boixeda P, Truchuelo-Díez MT, Pérez-García B, Alonso-Castro L, Jaén Olasolo P. Hemangiomas infantiles tratados con aplicación secuencial de láser de colorante pulsado y Nd:YAG: estudio retrospectivo. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:504-511.
 340. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. *Anesthes Analges* 2009;108:837-845.
 341. Metz BJ, Rubenstein MC, Levy ML, Metry DW. Response of ulcerated perineal hemangiomas of infancy to becaplermin gel, a recombinant human platelet-derived growth factor. *Arch Dermatol* 2004;140:867-870.
 342. Sugarman JL, Mauro TM, Frieden IJ. Treatment of an ulcerated hemangioma with recombinant platelet-derived growth factor. *Arch Dermatol* 2002;138:314-6.

343. Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using b-blocker solution. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:255-6.
344. Mattila KA, Kervinen K, Kalajoki-Helmiö T, Lappalainen K, Vuola P, Lohi J, Rintala RJ, Pitkäranta A, Salminen P. An interdisciplinary specialist team leads to improved diagnostics and treatment for paediatric patients with vascular anomalies. *Acta Paediatrica.* (Accepted Article) Please cite this article as doi: 10.1111/apa.13076
345. Cuervo JL, Tonini S, Viola B, Joaquín W, Fainboim A, Eisele G, Galli E, Moreno M, Alvarado A, Simonelli D. Anomalías Vasculares. Experiencia de un equipo multidisciplinario. *Rev Hosp BAires.* 2007;49:204-228.
346. Mathes EF, Haggstrom AN, Dowd C *et al.* Clinical characteristics and management of vascular anomalies: findings of a multidisciplinary vascular anomalies clinic. *Arch Dermatol.* 2004;140:979-83.
347. Lidsky ME, Markovic JN, Miller MJ Jr, Shortell CK. Analysis of the treatment of congenital vascular malformations using a multidisciplinary approach. *J Vasc Surg.* 2012;56:1355-1362.
348. Lojo Rocamonde IM, Moro Mayor A, Barreiro Veiguela J. Malformaciones vasculares periféricas. Diagnóstico y tratamiento. *Angiología.* 2012;64:147-154.
349. Arneja JS, Gosain AK. Vascular malformations. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121:195e-206e.
350. McRae MY, Adams S, Pereira J, Parsi K, Wargon O. Venous malformations: clinical course and management of vascular birthmark clinic cases. *Australas J Dermatol.* 2013;54:22-30.
351. Gutiérrez-Gómez C, Menéndez-Arzac R, Mayoral-Chávez C, Salas-Garza A, Malouf-Sierra K, Saavedra-Soto JC. Tratamiento quirúrgico de anomalías vasculares. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2007;64:309-317.
352. Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N. Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation. *Tohoku J Exp Med.* 2013;229:61-66.
353. Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 1986;3:331-2.
354. Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 1983;18:894-900.
355. Berg JN, Walter JW, Thisanagayam U, Evans M, Blei F, Waner M. *et al.* Evidence for loss of heterozygosity of 5q in sporadic haemangiomas: are somatic mutations involved in haemangioma formation? *J Clin Pathol* 2001;54:249-52.
356. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E *et al.* Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr.* 2007;150:291-294.
357. Dickison P, Christou B, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:663-9.
358. Rasalkar DD, Chu WC, Cheng FW, Lee V, Lee KH, Li CK. An institutional review of paediatric haemangiomas: prevalence, imaging features and outcomes. *Hong Kong Med J.* 2010;16:334-40.
359. Shin HT, Orlow SJ, Chang MW. Ulcerated haemangioma of infancy: a retrospective review of 47 patients. *Br J Dermatol.* 2007;156:1050-2.
360. Boye E, Jinnin M, Olsen BR. Infantile hemangioma: challenges, new insights, and therapeutic promise. *J Craniofac Surg.* 2009;1:678-684.
361. Phan TA, Adams S, Wargon O. Segmental haemangiomas of infancy: a review of 14 cases. *Australas J Dermatol.* 2006;47:242-247.
362. Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Br J Dermatol.* 2013;169:20-30.
363. Pope E, Krafchik BR, Macarthur C, Stempak D, Stephens D, Weinstein M, Ho N, Baruchel S. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2007;119:e1239-e47.
364. Amer TA, Elwakil TF, Elbasiouny MS. Open rhinoplasty for treatment of nasal tip haemangioma. *Eur J Plast Surg* 2007;30:67-73.
365. Kono T, Sakurai H, Groff WF, Chan HH, Takeuchi M, Yamaki T, Soejima K, Nozaki M. Comparison study of a traditional pulsed dye laser versus a long-pulsed dye laser in the treatment of early childhood hemangiomas. *Lasers Surg Med.* 2006;38:112-5.
366. Marler JJ, Mulliken JB. Current management of hemangiomas and vascular malformations. [Review]. *Clinics in Plastic Surgery.* 2005;32:99-116.
367. Martínez MI, Sánchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC Jr. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol.* 2002;138:881-884.

368. Léauté-Labrèze C, de la Roque ED, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
369. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2013; 30:182-91.
370. Giachetti A, García Mónaco R, Sojo M, Scacchi MF, Cernadas C, Guerchicoff Lemcke M, Dovasio F. Long-term treatment with oral propranolol reduces relapses of infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:14-20.
371. Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, I.M. van Beynum IM, van der Vleuten CJM. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol* 2013; 168:837-43.
372. Bagazgoitia L, Torrelo A, Gutiérrez JC, Hernández-Martín A, Luna P, Gutiérrez M, Baño A, Tamariz A, Larralde M, Álvarez R, Pardo N, Baselga E. Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:108-14.
373. Betloch-Mas I, Martínez-Miravete MT, Lucas-Costa A, Martín de Lara AI, Selva-Otalauruchi J. Tratamiento de hemangiomas infantiles con propranolol en régimen de control ambulatorio. Estudio prospectivo. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:806-815.
374. Zegpi-Trueba MS, Abarzúa-Araya A, Silva-Valenzuela S, Navarrete-Dechent C, Uribe-González P, Nicklas-Díaz C. Oral propranolol for treating infantile hemangiomas: a case series of 57 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:708-717.
375. Manunza F, Syed S, Laguda B, Linward J, Kennedy H, Gholam K, Glover m, Giardini A, Harper JL. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. *Br J Dermatol.* 2010;162:466-468.
376. Holmes WJM, Mishra A, Gorst C, Liew SH. Propranolol as first- line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64:445-51.
377. Tan CE, Itinteang T, Leadbitter P, Marsh R, Tan ST. Low-dose propranolol regimen for infantile haemangioma. *J Paediatr Child Health* 2015;51:419-424.
378. Gan LQ, Ni SL, Wang H. A Retrospective Study of Propranolol Therapy in 109 Infants with Infantile Hemangioma. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:271-272.
379. Bernabeu-Wittel J, Pereyra-Rodríguez JJ, Mantrana-Bermejo ME, Fernández-Pineda L, de Agustín JC, Conejo-Mir J. Tratamiento con propranolol oral para hemangiomas infantiles graves: serie de 28 pacientes. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:510-6.
380. Liu XJ, Qin ZP, Tai MZ, Li KL, Ge CX. Treatment of infantile parotid hemangioma with propranolol. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2010;45:292-4.
381. Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangioma of infancy. *N Engl J Med.* 2008;359:2846-2847.
382. Talaat AA, Elbasiouny MS, Elgendy DS, Elwakil TF. Propranolol treatment of infantile hemangioma: clinical and radiologic evaluations. *J Pediatr Surg.* 2012;47:707-714.
383. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, Mancini AJ, Puttgen KB, Dohil M, Fischer G, Powell J, Cohen B, Ben Amitai D. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:94-8.
384. Léauté-Labrèze C, Taïeb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135:860-2.
385. Bayliss SJ, Berk DR, Van Hare GF, Balzer D, Yamada K, Lueder G, Lanoel A, de la Fuente V, Cordisco MR. Re: Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:319-20.
386. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:962-72.
387. Hermans DJ, van Beynum IM, Schultze Kool LJ, van de Kerkhof PC, Wijnen MH, van der Vleuten CJ. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64: 833-838.
388. Farel RM. Drug therapy for asthma. *N Engl J Med* 2009;360:2579.
389. Kwon EKM, Joachim S, Siegel DH, Drolet BA, Holland K. Retrospective review of adverse effects from propranolol in infants *JAMA dermatol.* 2013;149:484-85.
390. Luo Y, Zeng Y, Zhou B, Tang J. A Retrospective Study of Propranolol Therapy in 635 Infants with Infantile Hemangioma. *Pediatric Dermatol.* 2015;32:151-2.
391. 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;28:169-171.

392. Sánchez-Carpintero I, Ruiz Rodríguez R, López-Gutiérrez JC. Propranolol en hemangiomas infantiles: eficacia clínica, riesgos y recomendaciones. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:776-9.