

Propranolol en el tratamiento de los hemangiomas infantiles complicados

The use of propranolol in the treatment of complicated infantile hemangioma

Dr. Carlos Manuel Albornoz López del Castillo; Dr. Carlos Manuel Oliva Céspedes; Dr. Ricardo Bueno Rivero; Dr. Juan Carlos Arranz Pozo

Hospital Pediátrico Eduardo Agramonte Piña. Camaguey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: los hemangiomas son los tumores benignos más frecuentes en la infancia. En un 20 % de los casos dan lugar a complicaciones durante su crecimiento por compresión u obstrucción de estructuras importantes como ojos, nariz, boca y vías aéreas. Para este grupo de pacientes se recomienda alguna forma de tratamiento.

Objetivo: facilitar una alternativa en el tratamiento de los hemangiomas infantiles complicados con la administración del propranolol oral.

Método: se realizó una revisión de la literatura en los últimos cinco años sobre el tratamiento de los hemangiomas infantiles complicados con propranolol.

Desarrollo: el tratamiento habitual de los hemangiomas infantiles complicados se realizaba con corticoesteroides sistémicos (prednisona vía oral, a dosis de dos a 4mg/kg/día durante seis semanas) y alternativamente con el interferón alfa-2b, láser, escleroterapia, citoquinas, radioterapia y criocirugía. No obstante, algunas de estas modalidades son caras y pueden causar efectos sistémicos significativos. Muchos estudios indican la eficacia del propranolol sistémico en el tratamiento de los hemangiomas infantiles complicados con resultados alentadores y pocos efectos adversos. Aunque el mecanismo por el cual actúa el fármaco no es bien conocido, se piensa que pueda estar relacionado con el control de la hipoxia celular, la

inducción de apoptosis de las células endoteliales y la inhibición del factor de crecimiento endotelial y fibroblástico. En la mayoría de los reportes revisados se demuestran cambios en el color y el tamaño de las lesiones a las pocas semanas de su inicio.

Conclusiones: el propranolol debe ser considerado como la primera línea de tratamiento de los hemangiomas infantiles complicados por su alta eficacia y seguridad. Se recomienda su utilización en el nivel secundario de atención.

DeCS: HEMANGIOMA; PROPRANOLOL/uso terapéutico; NIÑO; NEOPLASIAS VASCULARES; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Background: hemangiomas are the most frequent benign tumors in childhood. In the 20 % of the cases a hemangioma, during its growth, may provoke complications caused by compression and obstruction of important structures like the eyes, nose, mouth, and airways. A type of treatment is recommended for these patients.

Objective: to provide an alternative for the treatment of complicated infantile hemangiomas with the use of propranolol taken orally.

Method: a bibliographic review of the literature of the last five years about the treatment of complicated infantile hemangiomas with propranolol was made.

Development: the common treatment for complicated infantile hemangiomas was made with systemic corticosteroids (prednisone taken orally, with a daily dose of 2 to 4 mg/kg during six weeks) and alternately with interferon-alpha-2b, laser, sclerotherapy, cytokines, radiotherapy, and cryosurgery. Nevertheless, some of these methods are very expensive and may cause significant systemic effects. Many studies indicate the effectiveness of the systemic propranolol in the treatment of complicated infantile hemangiomas with encouraging results and few side effects. Although the mechanism by means of which this medicament works is not well known, it is believed that it can be related to the control of cell hypoxia, the induction of apoptosis of the endothelial cells, and the inhibition of the endothelial and fibroblast growth factor. Most of the reviewed reports showed changes in the color and size of the lesions just a few weeks from its beginning.

Conclusions: propranolol must be considered as the first line of treatment for complicated infantile hemangiomas because of its high effectiveness and safety. Its use is recommended in the secondary care level.

DeCS: HEMANGIOMA; PROPRANOLOL/therapeutic use; CHILD; VASCULAR NEOPLASMS; REVIEW LITERATURE AS TEPIC.

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas son los tumores benignos más frecuentes en la infancia, y consisten en neoplasias vasculares benignas que crecen por una rápida proliferación celular a partir de las células endoteliales. Muestran de manera característica una fase proliferativa inicial, seguida de una fase involutiva en la que la proliferación endotelial disminuye y aparece tejido fibroso separando los espacios vasculares. Su incidencia se estima en el 1-3 % de todos los neonatos, mientras que llega al 10 % si se consideran los niños menores de un año, donde es más frecuentes en recién nacidos pretérmino de bajo peso (hasta un 20 %). Existe un claro predominio femenino, con una proporción de 3:1 a 5:1 según las diferentes series. La raza blanca es más afectada en una proporción de 10:1 con relación a la negra.^{1,2}

Aunque pueden estar presentes en el momento del nacimiento (en un 30 % de los casos), lo más frecuente es que aparezcan a lo largo de las primeras semanas o meses de vida. Habitualmente se trata de lesiones únicas, aunque en un 15 %-20 % de los casos son múltiples. Suelen comenzar como una mácula rosada que aumenta progresivamente de tamaño, convirtiéndose en una pápula roja, cupuliforme, de superficie lisa o mamelonada. La localización más frecuente es la cabeza y el cuello, seguida por extremidades y tronco.^{3,4}

Debido a la tendencia natural a la involución espontánea de prácticamente el 100 % de los hemangiomas, en ausencia de compromiso de estructuras vitales se recomienda una actitud expectante, excepto en caso de lesiones desfigurantes o que den lugar a complicaciones durante su crecimiento por compresión u obstrucción de estructuras importantes como ojos, nariz, boca y vías aéreas. Para este grupo de pacientes existen numerosas modalidades terapéuticas, algunas caras y otras asociadas a serias complicaciones, pero actualmente la administración oral del propranolol se muestra como la primera línea y opción de tratamiento.^{5,6}

Tratar convenientemente a estos niños de una forma segura tiene implicaciones trascendentales para pacientes y familiares. El estudio expone una revisión sobre la utilización del propranolol oral en los hemangiomas infantiles complicados (HIC) y

centra sus objetivos en facilitar una alternativa eficaz para el tratamiento de estos pacientes, con aplicabilidad en las instituciones de salud en atención secundaria.

MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura en los últimos cinco años (2009 - 2013) se utilizaron las bases de datos PubMed, MEDLINE, SCIELO, Hinari, LILACS y Revistas médicas cubanas para conocer los resultados del propranolol en el tratamiento de los hemangiomas infantiles complicados de todas las localizaciones utilizando como palabras claves: hemangiomas infantiles, propranolol y tratamiento. La búsqueda se efectuó en español e inglés en las bases de datos mencionadas recogiendo el método utilizado, régimen de tratamiento y dosis, duración, reacciones adversas y eficacia del medicamento. Se excluyeron aquellos que no brindaron una información completa de los aspectos recogidos, los estudios realizados en animales de experimentación, los resúmenes de trabajos presentados en póster así como los reportes de hemangiomas tratados con otras modalidades. Se encontraron 59 artículos relacionados con el propranolol; de ellos 26 trabajos de investigación originales y 21 presentaciones de casos, nueve revisiones de la literatura y tres meta análisis. En el ámbito nacional se encontraron solo dos artículos publicados.

DESARROLLO

Inicialmente, los hemangiomas experimentan un rápido crecimiento, donde la duración de la fase proliferativa variable, es entre tres y nueve meses. Durante esta fase, dos factores proangiogénicos están involucrados: el factor de crecimiento fibroblástico beta y el factor de crecimiento endotelial vascular. Durante la fase de involución ocurre la apoptosis. Todo este proceso es controlado por interacciones complejas de reguladores hormonales, celulares y moleculares. Durante el tercer trimestre del desarrollo fetal, masas de células endoteliales coexisten con peritocitos inmaduros y mantienen su capacidad proliferativa por un período de tiempo limitado durante la vida post natal. Los dos factores pro angiogénicos mencionados junto a la proliferación del antígeno nuclear celular inducen la proliferación de estas células inmaduras resultando en la formación de los hemangiomas.^{7,8}

Recientes estudios a nivel celular y molecular han permitido la comprensión de su patofisiología. Se ha sugerido un defecto intrínseco en las células endoteliales causada por una mutación genética en estas o las de su progenitor. Otra teoría hace responsable a la hipoxia inducible por el factor 1 α , que es un regulador mayor de la respuesta celular a la hipoxia. Por último, el desprendimiento de células placentarias en la circulación puede embolizar los sitios vasculares del feto. A favor de esta hipótesis se plantea que tanto el endotelio de los hemangiomas como el de los vasos placentarios presentan la expresión de muchos marcadores de superficie tales como el transportador de glucosa 1, el cual no se encuentra en otros tumores vasculares o malformaciones ni en la piel normal.^{9,10}

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento incluyen la reducción o eliminación de la lesión minimizando la infección, dolor y cicatrización de la lesión. Además, se busca lograr una disminución en las complicaciones que puede ocasionar. En general, se disponen de varias opciones de tratamiento. Entre ellas figuran los corticosteroides sistémicos e intralesionales, imiquimod, interferón alfa, vincristina, ciclofosfamida, láser pulsado, timolol, cirugía y el propranolol.

El tratamiento habitual de los HIC se realizaba con corticoesteroides sistémicos. Generalmente se administra prednisona por vía oral, a dosis de 2 a 4 mg/kg/día, en dosis única matinal, durante cuatro a seis semanas, iniciando posteriormente la disminución progresiva de la dosis hasta su supresión en los siguientes dos o tres meses, en función de la respuesta. Se calcula que el 30 % de los pacientes responden satisfactoriamente, mientras que en un 30 % no se obtiene respuesta alguna, y en el 40 % restante la respuesta es variable. Los corticoides intralesionales pueden utilizarse en aquellas lesiones de pequeño tamaño, localizadas en labios, punta nasal, mejillas, o pabellón auricular, donde está contraindicado en las lesiones de topografía periocular, por el riesgo que conlleva de embolización de la arteria central de la retina.¹¹

Los corticosteroides pueden causar efectos sistémicos significativos como una fascie típica, síntomas gastrointestinales, susceptibilidad incrementada a las infecciones, hipertensión, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica y crecimiento retardado.¹²

El interferón alfa-2b constituye hoy en día un tratamiento de segunda línea, por sus efectos adversos potencialmente graves (puede causar toxicidad hepática y hematológica, hipotiroidismo, depresión y neurotoxicidad (diplejia espástica).¹³

El tratamiento con láser de colorante pulsado facilita la curación de hemangiomas superficiales ulcerados. Induce un aclaramiento más rápido de los hemangiomas superficiales, aunque es incapaz de impedir el crecimiento del componente profundo.¹⁴

En la tercera línea de tratamiento están la utilización de citoquinas, embolización e inhibidores de la angiogénesis. Otras técnicas que han sido descritas con consecuencias variables son la compresión cutánea y neumática intermitente y la radioterapia que ha dejado de utilizarse debido al riesgo asociado de oncogénesis.¹⁵

La criocirugía por lo general es poco utilizada debido a los pobres resultados estéticos que se consiguen. La implantación de agujas copper, la escleroterapia, la lectrocauterización, la electroacupuntura y el imiquimod en crema al 5 % son otras alternativas.¹⁶

El propranolol, como opción terapéutica para los HIC, fue propuesto por la doctora Cristhine Léauté-Labréze,^{16,17} en un trabajo presentado en la Jornada Dermatológica de París, en Diciembre de 2007, y posteriormente, en el 17o Workshop on Vascular Anomalies, realizado en Boston en junio de 2008, donde se presentaron 18 pacientes que fueron tratados con propranolol a 2 mg/kg/día, y se observó en todos cambios en el color y tamaño a las 24 horas de tratamiento.

Aunque el descubrimiento del propranolol ocurrió de forma casual al tratar un lactante de nueve semanas de edad por indicación cardiológica, las experiencias personales y los reportes de nuevos casos tratados con respuestas alentadoras, son cada vez mayores.¹⁸

No se conoce con claridad qué hace el propranolol para evitar el crecimiento de este tipo de tumores; la hipótesis es que esta droga favorecería la apoptosis de las células endoteliales capilares y la disminución de la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial y del factor básico de crecimiento de fibroblastos. También tiene un rol selectivo en la inhibición de la expresión de la metaloproteínasa 9 (MMP-9), por lo que aumenta sus propiedades antiangiogénicas.¹⁹

Es un medicamento betabloqueador que se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial, arritmias cardíacas, cardiomiopatía hipertrófica, hipertensión portal, feocromocitoma, profilaxis de la migraña y tirotoxicosis a dosis que han llegado hasta los 8mg/kg/día.²⁰

Se contraindica en el asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bloqueo cardíaco de II y III grado, insuficiencia cardíaca descompensada, bradicardia intensa, enfermedad arterial periférica severa y acidosis metabólica. Debe tenerse precaución en la diabetes mellitus por ocasionar una ligera disminución de la tolerancia a la glucosa y enmascarar los síntomas de la hipoglicemia.²¹

Las reacciones adversas más frecuentes son el broncoespasmo, bradicardia excesiva, hipotensión, trastornos gastrointestinales, insomnio, hipoglicemia y depresión.²²

Interacciona con disopiramida, verapamilo, digitálicos, otros antiarrítmicos, clorpromacina, cimetidina. Antagoniza la acción de la teofilina y los betaagonistas. Es barato y con buenos efectos terapéuticos más que ninguna otra terapia existente. De forma global, la dosis de 2mg/kg/día, es la aceptada para el tratamiento de los HIC en la mayoría de los centros.²³ De forma menos común se ha utilizado eficazmente y bien tolerada a razón de los 3mg/kg/día por Holmes, et al.²⁴

De Graaf, et al,²⁵ estudiaron 28 niños con HIC en los que obtienen una buena respuesta en todos los casos. Concluyen que el propranolol es un tratamiento efectivo en la fase no proliferativa después del primer año de vida. Por el contrario, Hermans, et al,²⁶ plantean que la droga es más efectiva en la fase proliferativa en niños menores de seis meses.

Maturo y Hartnick²⁷, Cloke, et al,²⁸ Torres-Pradilla, et al,²⁹ Mantadakis, et al,³⁰ Harikrishna, et al,³¹ Mendiratta, et al,³² Mouhari-Toure, et al,³³ Chaudhry, et al,³⁴ Cavalli, et al,³⁵ Al Dosari y Riad,³⁶ Thomas, et al,³⁷ y Herschthal, et al,³⁸ Halilbasic, et al,³⁹ reportan casos clínicos de hemangiomas en diferentes localizaciones tratados con propranolol en los que en todos los casos se evidenció una buena respuesta al tratamiento desde las primeras semanas sin presencia de efectos adversos. No obstante, es importante señalar los sesgos que incluyen estos trabajos de tan baja evidencia al presentar un número reducido de pacientes y el

tipo de metodología seguida. Debido a la ausencia de ensayos clínicos; aún no está bien establecido la dosis óptima, cómo y cuándo reducir esta y el mejor método de iniciación y duración del tratamiento.

Algunos estudios observacionales prospectivos y retrospectivos han proporcionado mayor evidencia. El-Essawy, et al,⁴⁰ evaluaron prospectivamente el uso del propranolol en 15 lactantes con hemangiomas orbitales y periorbitales entre agosto del 2009 y diciembre del 2010. Sus resultados demuestran la disminución en el tamaño y el aclaramiento del color en todas las lesiones estudiadas. Concluyen que una dosis entre 1 y 2 mg/kg/día entre 6 y 12 meses es un tratamiento seguro y efectivo.

Bertrand, et al,⁴¹ Schiestl, et al,⁴² y Ozyörük, et al,⁴³ evaluaron retrospectivamente 35, 25 y 14 lactantes respectivamente y encontraron en todas las lesiones cambios en el color y disminución en el tamaño después del tratamiento así como una buena tolerancia al medicamento.

Hermans, et al,⁴⁴ evaluaron prospectivamente una serie de 174 pacientes tratados con propranolol entre septiembre del 2008 y enero 2012. Encontraron que en el 99.4 % hubo una respuesta satisfactoria.

McSwiney, et al,⁴⁵ estudiaron el perfil de seguridad del propranolol usando un protocolo de administración inicial simplificado. Evaluaron 20 pacientes consecutivos a los cuales se les administró 0.5 mg/kg de forma hospitalaria y a las dos horas si no se observaban efectos adversos se daba el alta incrementando a 1 mg/kg hasta el cuarto día donde se incrementaba hasta los 2 mg/kg. Los resultados obtenidos fueron buenos. Se plantea que la duración del tratamiento depende de la edad del niño cuando se instaura el tratamiento y de la respuesta del paciente al mismo, aunque lo habitual es mantener la medicación.⁴⁶ En una revisión de la literatura Gunturi, et al,⁴⁷ plantean que el propranolol es útil en hemangiomas cutáneos, viscerales, vertebrales, orbitales, subglóticos y orofaciales. Además, puede ser utilizado en casos donde los corticosteroides no han sido eficaces sin efectos adversos a largo plazo.

Vlastarakos, et al,⁴⁸ Chung, et al,⁴⁹ Cornish, et al,⁵⁰ recomiendan la utilización del propranolol después de revisar el tema y describen que la droga ha revolucionado el tratamiento de los hemangiomas. No obstante, plantean que deben realizarse

más trabajos para determinar los mecanismos de acción y el régimen ideal de tratamiento.

Wong, et al,⁵¹ demostraron que el propranolol incrementa la apoptosis de las células endoteliales del hemangioma pero no de las células madres donde sí acelera la adipogénesis, mecanismo por el cual la droga acelera la involución.

Tras la administración oral del propranolol los efectos adversos reportados son pocos y no tienen serias consecuencias. Se plantea que puede ocurrir una recidiva tardía luego del cese de la terapia con propranolol en hemangiomas profundos, mixtos y pequeños que se controla con una nueva toma del medicamento.^{40,52-54}

Lou, et al,⁵⁵ analizaron 35 investigaciones para estudiar la efectividad del propranolol en el tratamiento de los hemangiomas infantiles y concluyen de que hay una fuerte evidencia de que el propranolol debe ser considerado actualmente como la primera línea de tratamiento.

En Cuba, Moredo Romo, et al,^{56,57} han presentado sus experiencias en el tratamiento de los hemangiomas infantiles. En el año 2011 publicaron tres casos tratados en el Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez, de La Habana con buenos resultados a las pocas semanas de tratamiento y en el 2012 reportaron el caso de una lactante de 50 días de nacida con un hemangioma de parótida derecha con compromiso superficial y profundo en el que a las 12 semanas de tratamiento el tumor había desaparecido completamente clínica e imagenológicamente.

En el Hospital Pediátrico de Camagüey se encuentran aprobado un protocolo de tratamiento para los HIC en el que propusieron su utilización después del primer mes de edad con una dosis inicial de 0.7 mg/Kg/día por dos ó tres días y luego incrementarla entre 1.4 y 2 mg/kg/día por un período de seis a doce meses basado en la experiencia y protocolos confeccionados por algunos autores como Manunza F, et al,² y El-Essawy, et al.³² Muchos aspectos quedan por determinar hasta el momento y permiten justificar la realización del estudio. ¿Son los resultados alcanzados hasta el momento reproducibles en nuestros niños? ¿Cuál es la eficacia del propranolol sobre los diferentes tipos de hemangiomas infantiles? ¿Cuál es la dosis óptima? ¿Cuál es el mejor método de iniciación y duración del tratamiento? ¿Cuál sería la recurrencia y posibles efectos locales?

La posibilidad de contar con un producto de producción nacional cuyo costo es menor que otros medicamentos empleados en el tratamiento de los hemangiomas infantiles, y considerando los resultados de los estudios realizados en los que se ha utilizado el propranolol con diferentes fines y no se han reportado reacciones adversas graves, hacen recomendable y justifican esta alternativa de tratamiento.

CONCLUSIONES

El propranolol, usado sistémicamente, tiene un efecto positivo en la reducción del color y tamaño de los hemangiomas infantiles y puede jugar un papel muy importante en el tratamiento seguro de este tipo de lesiones. La administración de 2 mg/kg/día es la dosis utilizada más efectiva y con mínimos efectos adversos. Aunque la evidencia en la literatura se limita a casos clínicos, series de casos y estudios observacionales existe consenso en la utilidad del propranolol por lo que su utilización en la atención secundaria puede considerarse como primera línea de tratamiento debido a su alta eficacia y seguridad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Awadein A, Fakhry MA. Evaluation of intralesional propranolol for periocular capillary hemangioma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1135-40.
- 2- Janmohamed SR, de Laat PC, Madern GC, Dorresteyjn EM, Jan Danser AH, Oranje AP. Treating hemangioma of infancy with beta-blockers: is there really a risk of hypotension? *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(2):315-6.
- 3- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations of infants and children, a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69:412.
- 4- San V, de la Roque ED, Begel J, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*. 2009;124:431-2.
- 5- Manunza F, Syed S, Laguda B, Linward J, Kennedy H, Gholam K, et al. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. *Br J Dermatol*. 2010;162(2):466-8.
- 6- Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA, Eivazi B. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(4):338-42.

- 7- Sánchez Pérez R, Cortes Mora P, González Rodríguez JD, Rodríguez Sánchez F, De la Peña de Torres J. Tratamiento del hemangioma infantil con propranolol. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(2):152-4.
- 8- 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 Pediatr Surg*. 2012;47(12):2216-23.
- 9- Bajaj Y, Kapoor K, Ifeacho S, Jephson CG, Albert DM, Harper JI, et al. Great Ormond Street Hospital treatment guidelines for use of propranolol in infantile isolated subglottic haemangioma. *J Laryngol Otol*. 2013;1:1-4.
- 10- Jason Smithers C, Fishman J. Vascular anomalies, pp982-96. In: Holcomb W, Patrick Murphy J, editors. *Ashcrafts Pediatric Surgery*. 5ed, Philadelphia, PA.: 2010.
- 11- Neri I, Balestri R, Patrizi A. Hemangiomas: new insight and medical treatment. *Dermatol Ther*. 2012;25(4):322-34.
- 12- Koay AC, Choo MM, Nathan AM, Omar A, Lim CT. Combined low-dose oral propranolol and oral prednisolone as first-line treatment in periocular infantile hemangiomas. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27(3):309-11.
- 13- Dilsiz A, Aydin T, Gursan N. Capillary hemangioma as a rare benign tumor of the oral cavity: a case report. *Cases J*. 2009;2:862.
- 14- Singh Bajwa S, Panda A, Kaur Bajwa S, Singh A, Parmar S, Singh K. Anesthetic and airway management of a child with a large upper-lip hemangioma. *Saudi J Anaesth*. 2011;5(1):82-4.
- 15- Nadeem J, Jeya Pradha D, Shivakumar P. A giant compound hemangioma of lower lip. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2012;16(3):438-40.
- 16- 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(24):2649-51.
- 17- Léauté-Labrèze C, Hubiche T, Boralevi F, Dumas de la Roque E, Thambo JB, Taïeb A. Les bêtabloquants: une alternative à la corticothérapie générale dans le traitement des hémangiomes infantiles. *Comunicación oral. J Dermatol de Paris*. Dic 2007;4-8.
- 18- Azzopardi S, Wright TC. Novel strategies for managing infantile hemangiomas: a review. *Ann Plast Surg*. 2012;68(2):226-8.
- 19 - Hermans DJ, Ottenhof MJ, Wijnen MH, van Beynum IM, van der Horst CM, van der Vleuten CJ. Treatment of haemangiomas of infancy with propranolol; good results, few side effects. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155(40):A3482.

- 20- Mc Gee P, Miller S, Black C, Hoey S. Propranolol for infantile haemangioma: A Review of Current Dosing Regime in a Regional Paediatric Hospital. *Ulster Med J*. 2013;82(1):16-20.
- 21- Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131(1):128-40.
- 22- El Fekih N, Hafsi W, Jones M, Zine N, Khaled A, Zeglaoui F, et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangioma in Tunisia. *Ann Dermatol Venereol*. 2013;140(6-7):465-6.
- 23- Shehata N, Powell J, Dubois J, Hatami A, Rousseau E, Ondrejchak S, et al. Late rebound of infantile hemangioma after cessation of oral propranolol. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):587-91.
- 24- Holmes WJ, Mishra A, Gorst C, Liew SH. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2011;64(4):445-51.
- 25- 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(2):320-7.
- 26- Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, van Beynum IM, van der Vleuten CJ. Propranolol in a case series of 174 complicated infantile haemangioma patients: Indications, safety and future directions. *Br J Dermatol*. 2012. doi: 10.1111/bjd.12189.
- 27- Maturo S, Hartnick C. Initial experience using propranolol as the sole treatment for infantile airway hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(3):323-5.
- 28- Cloke A, Lim LT, Blaikie A. Capillary Haemangioma Successfully Treated with Oral Beta-blocker in Dar es Salaam, Tanzania: A Case Report. *Semin Ophthalmol*. 2013;28(1):32-3.
- 29- Torres-Pradilla M, Baselga E. Failure of intralesional propranolol in infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2013. doi: 10.1111/pde.12175
- 30- Mantadakis E, Tsouvala E, Deftereos S, Danielides V, Chatzimichael A. Involution of a large parotid hemangioma with oral propranolol: An illustrative report and review of the literature. *Case Rep Pediatr*. 2012; 20(2): 353-81.
- 31- Harikrishna B, Ganesh A, Al-Zuahibi S, Al-Jabri S, Al-Waily A, Al-Riyami A et al. Oral Propranolol for the treatment of periorbital infantile hemangioma: A preliminary report from Oman. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2011; 18(4): 298-303.

- 32- Mendiratta V, Varghese B, Chander R, Parakh A, Solanki RS. Successful management of airway hemangioma with propranolol. *Int J Dermatol*. 2013; 52(6):750-2.
- 33- Mouhari-Toure A, Azoumah KD, Tchamdja K, Saka B, Kombaté K, Tchangai-Walla K et al. Rapid regression of infantile haemangioma with 2% propranolol ointment. *Ann Dermatol Venereol*. 2013; 140(6-7):462-4.
- 34- Chaudhry TA, Kamal M, Ahmad K. Periorcular infantile haemangioma and the role of propranolol. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013; 23(8):593-5.
- 35- Cavalli R, Novotna V, Buffon RB, Gelmetti C. Multiple cutaneous and hepatic infantile hemangiomas having a successful response to propranolol as monotherapy at neonatal period. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013; 148(5):525-30.
- 36- Al Dosari S, Riad H. Ulcerated nasal infantile haemangioma treated by oral propranolol. *Dermatol Online J*. 2013 15; 19(5):18298.
- 37- Thomas J, Kumar P, Kumar DD. Ulcerated Infantile Haemangioma of Leg Successfully Treated with Propranolol. *J Cutan Aesthet Surg*. 2011; 4(3): 211–213.
- 38 - Herschthal J, Wulkan A, George M, Waibel J. Additive effect of propranolol and pulsed dye laser for infantile hemangioma. *Dermatol Online J*. 2013 15; 19(6):18570.
- 39- Halilbasic A, Hotic N, Husaric E, Rahmanovic E, Halilbasic M, Husaric S. Initial experiences with propranolol treatment of infantile hemangiomas: report of three cases. *Med Arh*. 2011; 65(6):380-2.
- 40 - El-Essawy R, Galal R, Abdelbaki S. Nonselective β -blocker propranolol for orbital and periorbital hemangiomas in infants: a new first-line of treatment? *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 1639–1644.
- 41 - Bertrand J, Sammour R, McCuaig C, Dubois J, Hatami A, Ondrejchak S et al. Propranolol in the treatment of problematic infantile hemangioma: review of 35 consecutive patients from a vascular anomalies clinic. *J Cutan Med Surg*. 2012; 16(5):317-23.
- 42 - Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, Subotic U, Forster-Kuebler I, Michels R et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(4):493-501.
- 43 - Ozyörük D, Zengin E. Propranolol treatment of complicated hemangiomas. *Indian J Pediatr*. 2013. [Epub ahead of print]
- 44 - Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, van Beynum IM, van der Vleuten CJ. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol*. 2013; 168(4):837-43.

- 45- Mc Swiney E, Murray D, Murphy M. Propranolol therapy for cutaneous infantile haemangiomas initiated safely as a day-case procedure. *Eur J Pediatr*. 2013. [Epub ahead of print]
- 46- González Días MP, Ramos Gómez LI, Yañez Sánchez JM, Marines Sánchez HM, Páez Garza JH. Uso sistémico del propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles. *Rev Mex Oftalmol* 2011; 85(4):205-214.
- 47- Gunturi N, Ramgopal S, Balagopal S, Scott JX. Propranolol therapy for infantile hemangioma. *Indian Pediatr*. 2013; 50(3):307-13.
- 48- Vlastarakos PV, Papacharalampous GX, Chrysostomou M, Tavoulari EF, Delidis A et al. Propranolol is an effective treatment for airway haemangiomas: a critical analysis and meta-analysis of published interventional studies. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012; 32(4):213-21.
- 49- Chung S, Park D, Jung H, Shim J, Kim D, Shim J. Successful and safe treatment of hemangioma with oral propranolol in a single institution. *Korean J Pediatr*. 2012; 55(5): 164–170.
- 50- Cornish K, Reddy A. The use of propranolol in the management of periorcular capillary haemangioma—a systematic review *Eye (Lond)*. 2011; 25(10): 1277–1283.
- 51- Wong A, Hardy KL, Kitajewski AM, Shawber CJ, Kitajewski JK, Wu JK. Propranolol accelerates adipogenesis in hemangioma stem cells and causes apoptosis of hemangioma endothelial cells. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 130(5):1012-21.
- 52- Sánchez-Carpintero I, Ruiz-Rodríguez R, López-Gutiérrez JC. Propranolol in the treatment of infantile hemangioma: clinical effectiveness, risks, and recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102(10):766-79.
- 53- de Graaf M, Raphael MF, Breugem CC, Knol MJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Kon M, et al. Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: Comparison with a historical propranolol group. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013. pii: S1748-6815(13)00480-4. doi: 10.1016/j.bjps.2013.07.035. [Epub ahead of print]
- 54- 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(1):61-6.
- 55- Lou Y, Peng WJ, Cao Y, Cao DS, Xie J, Li HH. The effectiveness of propranolol in treating infantile hemangiomas: A Meta-analysis including 35 studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2013. doi: 10.1111/bcp.12235. [Epub ahead of print]
- 56- Moredo Romo E, de la Peña Torreira T, Matos Lara V, Monzón Fernández M, Cárdenas Herrera M. Presentación de 3 casos de hemangiomas infantiles tratados con propranolol. *Rev Cubana Pediatr*. 2011; 83 (3):316-322.

57- Moredo Romo E, Pastrana Fundora F. Tratamiento exitoso de un hemangioma de parótida con propranolol. Rev Cubana Pediatr.2012; 84 (2):207-210.

Recibido: 27 de octubre de 2013

Aprobado: 9 de enero de 2014

Dr. Carlos Manuel Albornoz López del Castillo. Especialista de II Grado en Cirugía Maxilofacial. Máster en Atención de Urgencias Estomatológicas. Profesor Asistente. Hospital Pediátrico Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba. Email: albornoz@finlay.cmw.sld.cu