



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Novo paradigma no tratamento con propranolol con respecto aos corticoides en hemanxíomas das vías respiratorias na infancia: revisión sistemática.

Nuevo paradigma en el tratamiento con propranolol respecto a corticoides en los hemangiomas de la vía aérea en edad infantil: revisión sistemática.

New paradigm in the treatment with propranolol respect to corticosteroids in airway hemangiomas in childhood: systematic review.

Autora: Rodríguez Vidal, María

Titor: Blanco Barca, Manuel Óscar

Cotitora: Portugués de la Red, María del Mar

Departamento: Pediatría y Áreas Específicas, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo-Hospital Álvaro Cunqueiro.

Curso académico: 2020-2021

Junio 2021

Agradecimientos:

A mi tutor, del Trabajo Fin de Grado, el Dr. Manuel Óscar Blanco Barca.

A mi cotutora del Trabajo de Fin de Grado, María de Mar Portugués de la Red, Jefa de la planta de Hospitalización Pediátrica del Hospital Álvaro Cunqueiro, por su compromiso y contribución a la hora de decidir el tema, por el material ofrecido en todo momento y por su excelente orientación y disponibilidad.

A todo el servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, tanto por su trato y dedicación en lo referente al Trabajo Fin de Grado como durante mis prácticas en dicho servicio.

ÍNDICE

1. TABLA DE ABREVIATURAS	1
2. RESUMEN/RESUMO/ABSTRACT	2
3. OBJETIVOS.....	5
4. INTRODUCCIÓN.....	6
4.1 VISIÓN HISTÓRICA	6
4.2 CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN	8
4.3 EPIDEMIOLOGÍA	11
4.4 PATOGÉNESIS	12
4.5 COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO.....	13
4.6 DIAGNÓSTICO	15
4.6.1 <i>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</i>	17
4.7 TRATAMIENTO	19
5. MATERIAL Y MÉTODOS	26
5.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA, FUENTES DE INFORMACIÓN Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN	26
5.2 ESTUDIOS SELECCIONADOS.....	27
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	28
7. CONCLUSIONES.....	35
8. BIBLIOGRAFÍA.....	36

1. TABLA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AV	Anomalías vasculares
bFGF	Factor de crecimiento fibroblástico básico
CAE	Conducto auditivo externo
ECG	Electrocardiograma
FC	Fragmento cristalizable
FC	Frecuencia cardíaca
GC	Gasto cardíaco
GLUT-1	Transportador de glucosa tipo 1
HI	Hemangioma infantil
HS	Hemangioma subglótico
IC	Insuficiencia cardíaca
IDO	Indolamina 2,3desoxigenasa
IGF-2	Factor de crecimiento insulínico tipo 2
ISSVA	International Society for the Study o Vascular Anomalies
lpm	Latido por minuto
M	Mujer
MCL	Malformación capilar-linfática
MCV	Malformación capilar-venosa
MLV	Malformación linfática-venosa
MLVC	Malformación linfática-venosa-capilar
MV	Malformaciones venosas
n	Tamaño muestral
NS	No especifica
T4	Tiroxina
TA	Tensión arterial
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
TV	Tumores vasculares
UI	Unidad internacional
V	Varón
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

2. RESUMEN/RESUMO/ABSTRACT

Resumen:

Introducción: los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores vasculares benignos más frecuentes de la infancia. Están caracterizados por una fase de crecimiento durante los primeros meses de vida y otra involutiva, por lo que la mayoría de los casos no requiere tratamiento farmacológico. A pesar de su naturaleza benigna y autolimitada, hay algunos casos que, según su localización, pueden comprometer la vida del paciente o la funcionalidad de órganos vitales como es el caso de los hemangiomas de la vía aérea, por lo que es necesario tratamiento farmacológico.

Objetivo: sintetizar la evidencia disponible sobre las ventajas del propranolol respecto a los tratamientos clásicos en el manejo del HI de la vía aérea, demostrando y midiendo el tiempo de respuesta, la eficacia, los efectos secundarios, las contraindicaciones y la resolución de la lesión comparando el propranolol con corticoides.

Material y métodos: se realiza una revisión sistemática desde enero 2005 hasta diciembre 2020 cuyas fuentes de búsqueda fueron Medline/Pubmed, Web of Science y Cochrane donde se incluyeron guías de práctica clínica, metaanálisis, revisiones, estudios y series de casos sobre el efecto farmacológico del propranolol y corticoides en pacientes pediátricos con HI de la vía aérea.

Resultados: teniendo en cuenta la estrategia de búsqueda anterior, se seleccionaron un total de 11 artículos, los cuales fueron analizados y comparados. En primer lugar, se analiza la calidad de cada estudio y el tipo de estudio; Posteriormente se compara: el sexo de los pacientes, la edad al diagnóstico, tratamiento y dosis de propranolol, evaluación de respuesta, el seguimiento en cada paciente, los efectos adversos y por último medir la efectividad según el grado de obstrucción de la vía aérea. El propranolol ha demostrado ser más efectivo que los corticoides y con menos efectos adversos.

Conclusiones: los hemangiomas subglóticos son una de las causas de la obstrucción de la vía aérea en el lactante, por lo que debemos tener un alto índice de sospecha para un correcto manejo ya que la demora del diagnóstico puede comprometer la vida del paciente. En lo que respecta al tratamiento, el descubrimiento del propranolol ha supuesto un hito porque de forma poco invasiva controlamos la lesión y mejoramos la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: Hemangioma infantil, subglótico, vía aérea, propranolol, corticoesteroides.

Resumo:

Introdución: os hemanxionomas infantís (IH) son os tumores vasculares benignos máis frecuentes na infancia. Caracterízanse por unha fase de crecemento durante os primeiros meses de vida e unha fase involutiva, polo que a maioría dos casos non precisan tratamento farmacolóxico. A pesar da súa natureza benigna e autolimitada, hai algúns casos que, dependendo da súa localización, poden comprometer a vida do paciente ou a funcionalidade dos órganos vitais é o caso dos hemanxionomas das vías respiratorias, para os que é necesario un tratamento farmacolóxico.

Obxectivo: sintetizar a evidencia dispoñible sobre as vantaxas do propranolol con respecto aos tratamentos clásicos no manexo do IH da vía aérea, demostrando e medindo o tempo de resposta, a eficacia, os efectos secundarios, as contraindicacións e a resolución da lesión comparando o propranolol cos corticoides.

Material e métodos: realizouse unha revisión sistemática de Xaneiro de 2005 a Decembro de 2020 cuxas fontes de busca foron Medline / Pubmed, Web of Science e Cochrane onde se incluíron guías de práctica clínica, metaanálises, revisións, estudos e series de casos sobre o efecto farmacolóxico do propranolol e corticoides en pacientes pediátricos con HI da vía aérea.

Resultados: tendo en conta a estratexia de busca anterior, seleccionáronse un total de 11 artigos, que foron analizados e comparados. En primeiro lugar, analízanse a calidade de cada estudo e o tipo de estudo; Posteriormente, compáranse: o sexo dos pacientes, a idade no diagnóstico, o tratamento e a dose de propranolol, a avaliación da resposta, o seguimento en cada paciente, os efectos adversos e, por último, a eficacia mídese segundo o grao de obstrución das vías respiratorias. O propranolol demostrou ser máis eficaz que os corticoides e con menos efectos adversos.

Conclusións: os hemanxionomas subglóticos son unha das causas da obstrución das vías respiratorias nos bebés, polo que debemos ter un alto índice de sospeita para un correcto manexo xa que o atraso no diagnóstico pode comprometer a vida do paciente. En canto ao tratamento, o descubrimento de propranolol foi un fito porque dunha forma minimamente invasiva controlamos a lesión e melloramos a calidade de vida do paciente.

Palabras clave: hemanxioma infantil, subglótico, vía aérea, propranolol, corticoides.

Abstract:

Introduction: Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign vascular tumors in childhood. They are characterized by a growth phase during the first months of life and an involuntary one, so in most cases no pharmacological treatment is necessary. Despite their benign and self-limiting nature, there are some cases that, depending on their location, can compromise the patient's life or the functionality of vital organs such as airway hemangiomas, so drug treatment is needed.

Objective: to synthesize the available evidence on the advantages of propranolol with respect to classical treatments in the management of IH of the airway, demonstrating and measuring the response time, efficacy, side effects, contraindications and resolution of the lesion by comparing propranolol with corticosteroids.

Material and methods: a systematic review was carried out from January 2005 to December 2020 whose search sources were Medline / Pubmed, Web of Science and Cochrane where clinical practice guidelines, meta-analyses, reviews, studies and case series on the pharmacological effect were included. of propranolol and corticosteroids in pediatric patients with IH of the airway.

Results: taking into account the previous search strategy, a total of 11 articles were selected, which were analyzed and compared. First, the quality of each study and the type of study are analyzed; Subsequently, the following are compared: the sex of the patients, the age at diagnosis, treatment and dose of propranolol, response evaluation, the follow-up in each patient, the adverse effects and lastly, the effectiveness is measured according to the degree of airway obstruction. Propranolol has been shown to be more effective than corticosteroids and with fewer adverse effects.

Conclusions: subglottic hemangiomas are one of the causes of airway obstruction in infants, so we must have a high index of suspicion for correct management since the delay in diagnosis can compromise the life of the patient. Regarding treatment, the discovery of propranolol has been a milestone because in a minimally invasive way we control the lesion and improve the quality of life of the patient.

Key words: Infantile hemangioma, subglottic, airway, propranolol, corticosteroids.

3. OBJETIVOS

Históricamente, el manejo de los hemangiomas consistía en la terapia con tratamientos clásicos, siendo los más utilizados los corticoides.

Desde el año 2008 con el descubrimiento del propranolol, estas terapias han sido desplazadas. Por ello, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión que abarque los siguientes aspectos:

- Valorar que todos los niños diagnosticados de HI subglótico fueron tratados.
- Estudiar la edad indicada de inicio de tratamiento con propranolol.
- Valorar la eficacia del propranolol frente a los tratamientos clásicos, tales como: corticoesteroides, vincristina, interferón alfa 2a-2b, láser y cirugía.
- Conocer la dosis media de los fármacos administrados.
- Evaluar los efectos adversos del propranolol respecto a los tratamientos clásicos.
- Cuantificar la duración media del tratamiento.
- Monitorizar las recidivas una vez suspendido el propranolol.
- Comparar la eficacia del propranolol y los corticoides según el grado de obstrucción de la vía aérea al diagnóstico.
- Estudiar el sexo predominante de presentación de los hemangiomas subglóticos.

4. INTRODUCCIÓN

4.1 VISIÓN HISTÓRICA

En 1982, según la clasificación de Mulliken y Glowacki (1), las alteraciones vasculares, lesiones muy frecuentes en los pacientes pediátricos, se dividían en las categorías dependiendo de la actividad endotelial:

Tumores vasculares	Malformaciones vasculares
<ul style="list-style-type: none">- Hemangiomas infantiles- Angioma en penacho- Hemangioendotelioma- Hemangiopericitoma- Granuloma piógeno	<p>De alto flujo:</p> <ul style="list-style-type: none">- Malformaciones arteriales- Malformaciones arteriovenosas- Fístulas arteriovenosas <p>De bajo flujo:</p> <ul style="list-style-type: none">- Malformaciones capilares- Malformaciones venosas- Malformaciones linfáticas

Tabla 1: Clasificación de las anomalías vasculares según Mulliken y Glowacki

La Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares (ISSVA) ha hecho varias modificaciones de la clasificación a lo largo de los años.

En lo que se refiere a la terapia de los hemangiomas existían dos maneras claras de actuar: tomar una actitud expectante (en HI pequeños, de bajo riesgo y que no produzcan daño funcional) o una actitud médica o quirúrgica (en HI grandes, de alto riesgo y que ocasionen un daño funcional, ya sea en vía aérea, eje visual, etc).

A lo largo de la historia, se han ido utilizando distintos tratamientos: los antiangiogénicos (interferón y corticoides), tratamiento no específico (crioterapia y cirugía) y antiproliferativos (quimioterapia y radioterapia).

En la década de los 60 y 70 el tratamiento de elección de los hemangiomas era la **radioterapia**, (2) pero los resultados eran estéticamente malos y los pacientes presentaban complicaciones a largo plazo, como podía ser un carcinoma cutáneo en la zona radiada. La radioterapia quedó en un segundo plano a partir de los años 80, cuando se descubrió el efecto beneficioso de los **corticoides sistémicos**, cuya dosis era de 2-3 mg/kg/día de prednisona, pero con graves efectos secundarios, como el retraso de crecimiento, desarrollo de infecciones y Síndrome de Cushing. Otro fármaco utilizado fue el **interferón alfa 2**, en hemangiomas de

gran tamaño con compromiso vital pero dado la gravedad de sus efectos neurológicos su indicación se vio limitada.

En 2008, un estudio publicado en New England Journal of Medicine fue el causante de una revolución en lo que se refiere al tratamiento de los hemangiomas. Dicho estudio fue descrito por primera vez por Léaute Labréze et al. (3) donde descubrieron de forma fortuita el efecto del **propranolol**, un bloqueador no selectivo de receptores b-adrenérgico, sobre los hemangiomas cutáneos.

El primer niño presentaba un **hemangioma nasal** y fue tratado con corticoides presentando una mejoría; sin embargo, desarrolló una miocardiopatía hipertrófica obstructiva, motivo por el que se le administró propranolol. A las 24 horas del tratamiento la lesión había cambiado de color por lo que se decidió suspender los corticoides y mantener el propranolol durante 14 meses, con resolución completa del HI.

El segundo paciente tenía un **hemangioma infantil** que afectaba a todo el miembro superior derecho y parte de la cara. A pesar de ser tratado con corticoides, al cabo de un mes el hemangioma aumentó de tamaño, formando una masa intracervical la cual originó compresión y desviación tanto traqueal como esofágica. En el ECG se mostraba un aumento del GC, motivo por el cual se decide iniciar tratamiento con propranolol, a dosis de 2 mg/kg/día. Tras 7 días del inicio de la terapia, el paciente presentaba apertura ocular espontánea y la masa que se encontraba cerca de la glándula parótida se redujo de tamaño. Tras 4 meses se decidió la suspensión de la prednisona sin rebrote del hemangioma y finalmente a los 9 meses la apertura ocular era satisfactoria sin ninguna discapacidad visual.



Figura 1: Paciente sin ser tratado con propranolol



Figura 2: Mismo paciente tras finalizar el tratamiento

Tras el éxito fortuito con propranolol de estos dos casos se decidió hacer un ensayo con 9 pacientes que presentaban hemangiomas capilares infantiles desfigurantes o graves comprobando una eficacia a las 24 horas tras el inicio del tratamiento, con cambio de coloración en el hemangioma pasando de rojo intenso a morado y disminución de la vascularización de la lesión.

Gracias a este descubrimiento, que marcó un hito histórico en el manejo de los hemangiomas

Se demostró que la eficacia del propranolol es superior a cualquiera de los tratamientos clásicos, y que es útil en cualquier etapa de la evolución del HI.

4.2 CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Las anomalías vasculares están constituidas por dos grandes grupos bien diferenciados: los tumores vasculares y las malformaciones vasculares.

Esta clasificación de las AV fue hecha por primera vez en el año 1982 por Mulliken & Glowacki, en base a su comportamiento clínico y biológico y desde entonces ha habido nuevas clasificaciones con objeto de establecer un mismo lenguaje entre todos los profesionales que tratan esta patología: Pediatras, Dermatólogos, Patólogos, Cirujanos Pediátricos, y así poder comprender de forma correcta las estrategias diagnósticas y terapéuticas.

La International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) ha modificado la clasificación de AV en varias ocasiones. En abril de 2014, en 20th ISSVA Workshop en Melbourne, se modificó por última vez y fue revisada recientemente en 2018, con el fin de esclarecer dudas al respecto. La clasificación online se puede visitar en <https://www.issva.org/>

Los tumores vasculares se pueden clasificar según la clasificación ISSVA, en tumores vasculares benignos, localmente agresivos o malignos (tabla 2). En cuanto a las malformaciones vasculares pueden ser: simple (malformación capilar (MC), malformación linfática (ML), malformación venosa (MV), malformación arteriovenosa (MAV)), combinadas (MCV, MCL, MLV, MLVC) y asociadas con otras anomalías vasculares.

El tumor vascular benigno más frecuente en la edad pediátrica es el hemangioma infantil, presente entre el 5-10% de los lactantes (4). Habitualmente su localización más frecuente es a nivel cutáneo, sobre todo en cabeza y cuello (60%), después tronco (25%) y por último extremidades (15%) (5). Por otra parte, también existe una localización extracutánea, donde en este caso la localización de mayor a menor frecuencia es: hígado, pulmón, sistema nervioso central e intestino (6).

TUMORES VASCULARES BENIGNOS

- Hemangioma de la infancia
- Hemangioma congénito:
 - o Rápidamente involutivo (RICH)
 - o No involutivo (NICH)
 - o Parcialmente involutivo (PICH)
- Angioma en penacho /hemangioendotelioma kaposiforme
- Hemangioma células fusiformes
- Granuloma piógeno

TUMORES VASCULARES AGRESIVOS

- Hemangioendotelioma kaposiforme
- Hemangioendotelioma retiforme
- Angioendotelioma papilar intralinfático (PILA)
- Hemangioendotelioma compuesto
- Sarcoma de Kaposi

TUMORES VASCULARES MALIGNOS

- Angiosarcoma
- Hemangioendotelioma epitelióide

Tabla 2: Clasificación ISSVA

Los HI están caracterizados por una proliferación dividida en tres fases:

1. **Fase inicial:** se van a presentar como zonas pálidas o telangectásicas que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, siendo más frecuentes, en cabeza y cuello, por lo que su diagnóstico diferencial en esta fase es amplio.
2. **Fase proliferativa** (menores 12 meses): esta fase tiene lugar entre la segunda y sexta semana de vida, donde las lesiones experimentan un aumento de tamaño y se transforman en pápulas o placas rojo intenso con una superficie lisa o más lobulada, y posteriormente al aumento de su tamaño se estabilizan.
3. **Fase de involución o regresión** (hasta los 5-10 años): los signos clave de esta fase consisten en una aparición de fibras blanquecinas en la superficie de la lesión de coloración rosácea y cuanto antes aparezcan dichos signos mejor resultado estético. Cabe desatacar que los tumores que se encuentran situados en la punta nasal, zona parotídea o labios van a involucionar con mucha más lentitud debido a su localización más compleja.

Fig. 1. Análisis del crecimiento de las lesiones en la cohorte de hemangiomas. Se compara el número de hemangiomas en cada fase con la edad del paciente en cada visita. En la mayor parte de los casos, el crecimiento proliferativo temprano tiene lugar antes de los 5 meses de edad y el crecimiento global de la lesión casi siempre se ha completado a los 9 meses de edad.

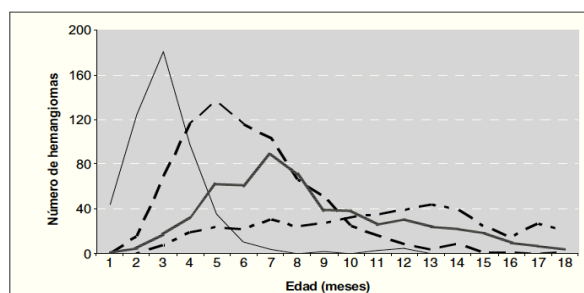
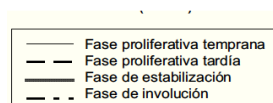


Figura 3: Gráfica de las diferentes fases del hemangioma

En cuanto a su clasificación, nos encontramos con dos criterios diferentes según su morfología:

1. Según **profundidad** de la lesión:

- a. Superficiales (60%): se localizan en la dermis superficial, lobulados, de color rosáceo intenso, con capilares muy pequeños que protruyen a la superficie y bien delimitados.
- b. Profundos (15%): se localizan dermis profunda/reticular y tejido celular subcutáneos.
- c. Mixtos (25%): se solapan las características de los superficiales y los profundos.



Figura 4: HI superficial



Figura 5: HI profundo



Figura 6: HI mixto

2. Según la **distribución** de la lesión:

- a. Focales (70%): son las lesiones que invaden 1 o 2 regiones y se presentan de forma asintomática como nódulos o placas.
- b. Segmentarios o indeterminados (30%): lesiones lineales o con patrón geográfico. Es muy frecuente que se asocien a complicaciones como ulceración, síndrome PHACES o LUMBAR y situaciones que comprometan la vida. Los 4 patrones que se presentan en este tipo son (7): segmento 1 (frontotemporal), segmento 2 (maxilar), segmento 3 (mandibular) y segmento 4 (frontonasal). Cabe destacar que los segmentos 1 y 4 están altamente relacionados con anomalías tanto cerebrales como cerebrovasculares. Mientras que los segmentos 2 y 3 están más relacionados con anomalías cardíacas y ventrales.



Figura 7: Segmentos faciales



Figura 8: HI focal



Figura 9: HI segmentario

Las asociaciones más importantes que presentan los HI en relación con otras lesiones según la ISSVA son:

1. El síndrome de **PHACES**:

El síndrome de PHACES fue descrito por Pascual-Castroviejo en 1978 y posteriormente fue nombrado con el acrónimo PHACES por Frieden et al. en 1996. Los HI asociados a PHACES suelen tener un tamaño grande (>5 cm) y pueden distribuirse en los 4 segmentos mencionados anteriormente (figura 7). Se puede definir como una patología neurocutánea relacionada con el HI de tipo segmentario. Para realizar el diagnóstico es necesaria la presencia de hemangioma facial (cuello o cara) y que esté asociado a ≥ 1 manifestaciones extracutáneas, aunque la mayoría de los casos (70%) presenta únicamente una manifestación extracutánea. La presencia de este síndrome es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino (relación 9:1) (8).



Figura 10: Síndrome de PHACES

El significado de los acrónimos de PHACES son los siguientes:

P	Defectos intracraneales de la fosa Posterior
H	Hemangioma segmentario
A	Alteraciones Arteriales del Polígono de Willis
C	Anomalías Cardíacas y Coartación de aorta
E	Alteraciones oculares (Eye)
S	Rafe ETERNAL (Sternal)

Tabla 3: Acrónimos síndrome PHACES

2. El síndrome de LUMBAR:



Figura 11: Síndrome de LUMBAR

El síndrome de LUMBAR, también llamado con los acrónimos SACRAL o PELVIS, es un trastorno congénito constituido por un hemangioma segmentario localizado en la zona lumbosacra y que se encuentra asociado a otras malformaciones congénitas estructurales en la misma región. Se trata de una patología rara, que en la actualidad se desconoce su origen (9).

El significado de los acrónimos de LUMBAR son los siguientes:

L	Hemangioma extenso de la mitad inferior del cuerpo (Lower half of the body)
U	Anomalías Urogenitales y Ulceración
M	Mielopatía
B	Deformidad ósea (Bone)
A	Alteraciones Anorrectales y Arteriales
R	Alteraciones Renales

Tabla 4: Acrónimos síndrome LUMBAR

4.3 EPIDEMIOLOGÍA

El HI es el tumor vascular benigno más común en la infancia, aproximadamente se presenta en un 4,5% de los niños de entre edad comprendida de 3 meses y un 12% en niños de hasta 1 año de vida, por lo tanto, es un tumor totalmente exclusivo de la infancia que no existe en edad adulta (10). Este tipo de tumor es más frecuente en el sexo femenino, sobre todos los de tipo segmentario y en la raza caucásica. Así mismo, hay una incidencia mayor en recién nacidos con bajo peso al nacer (<2500 gramos), prematuros, gemelos, edad gestacional avanzada de la madre, placenta previa y la preeclampsia, por lo que presentan tendencia a afectar a la descendencia de madres con edad gestacional mayor (11).

Las localizaciones descritas, mencionada anteriormente, más frecuentes son cabeza y cuello (60%), aunque también pueden aparecer en extremidades (15%) y tronco (25%). En el momento del nacimiento la gran mayoría de los HI están ausentes y de la primera a la cuarta semana de vida se vuelven evidentes clínicamente, pero en el caso de los HI profundos el diagnóstico es más tardío, pasados los 2-3 meses de vida y proliferan más tiempo que los superficiales (12). Debido a estas características el inicio del tratamiento es recomendado comenzar antes de los 3 meses de vida.

4.4 PATOGÉNESIS

En lo que se refiere a su origen, existen diversas teorías ya que su etiología sigue siendo una incógnita en la actualidad. Lo que si se conoce es que los hemangiomas son una neoplasia benigna que surge de la proliferación de forma anormal de pericitos y de células endoteliales.

Las dos teorías principales son:

- a. **Origen placentario:** una de estas teorías reside en que el origen de los hemangiomas es el trofoblasto, ya que se ha visto que las madres que realizaron biopsia de las vellosidades coriales en lugar de amniocentesis, los hijos presentaban una mayor tasa de desarrollar un hemangioma. Por otra parte, los hemangiomas comparten marcadores inmunohistoquímicos con los vasos fetales placentarios donde se incluyen el GLUT-1, merosina, antígeno Y de Lewis, lamina y receptor II de Fc gamma (13). El marcador GLUT-1 se expresa en los vasos de los HI y también en la placenta, pero sin embargo en la piel normal o en malformaciones vasculares no se encuentra presente. Por otra parte, también se descubrió que se expresaban células endoteliales que en la normalidad se encuentran en la placenta donde se incluyen, yodotironina desyodosa 3, IGF-2 y IDO (14). El conjunto de todos estos datos nos lleva a pensar que el HI podría tener origen en las células placentarias, pero no es posible establecer de forma concluyente que la placenta sea el sitio de origen del hemangioma.
- b. **Vasculogénesis y angiogénesis:** la vasculogénesis se puede definir como la formación de vasos sanguíneos a partir de células progenitoras endoteliales mientras que la angiogénesis es el desarrollo de nuevos vasos a partir de vasos preexistentes. En la actualidad, la vasculogénesis es el mecanismo principal por el cual se forman los vasos del hemangioma partiendo de una célula precursora. El estudio de Storch y Hoeger (15) se planteó una hipótesis en lo que se refiere a la formación del hemangioma: Pudieron observar que existía un aumento del **VEGF** y el **bFGF**, los cuales estimularían la señalización de la angiogénesis y produciría nuevos vasos y como consecuencia aumentaría el tamaño del hemangioma. Todo esto ocurriría en la fase proliferativa (durante los primeros 5-7 meses de vida) mientras que en la fase de involución (a partir de 7-10 meses de vida) se produce una disminución de la tasa de crecimiento del hemangioma y una espontánea regresión del tumor en la mayoría de los casos.

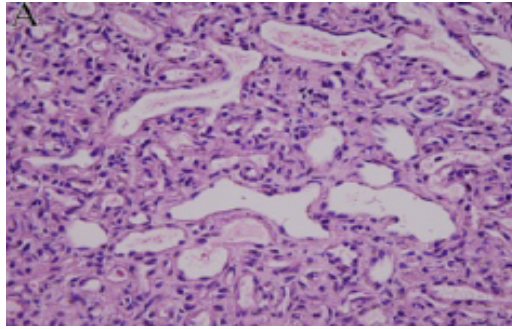


Figura 12: HI en fase proliferativa.

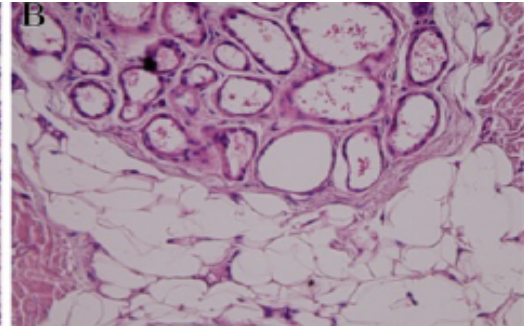


Figura 13: HI en Fase de involución

4.5 COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

El pronóstico de la mayoría de los hemangiomas es benigno, pero aproximadamente el 24% van a ser complejos y presentan complicaciones. Los factores que hay que evaluar para saber el riesgo del bebé, de forma más importantes son la ubicación, el tamaño y el subtipo. Se ha demostrado que los hemangiomas segmentarios, que tienden a ser lesiones más grandes, son un factor de riesgo para el desarrollo de dichas complicaciones. por lo tanto, las complicaciones adicionales de los HI incluyen:

1. **Ulceración:** es la complicación más frecuente ya que ocurre en hasta en el 5-15% de los pacientes (16), y el período de mayor riesgo son los 4 primeros meses, es decir, en la fase proliferativa, y requiere de una atención inmediata. Para dicha complicación el tratamiento más efectivo es el láser.

Las áreas con mayor riesgo de ulceración son:

- a. Zonas pliegues, como zona axilar, inguinal, retro auricular o interglúteo y también los localizados en punta nasal y labios.
- b. Zonas de roce tales como área genital, perioral o cervical
- c. Hemangiomas mixtos en fase de rápido crecimiento
- d. Hemangiomas segmentarios



Figura 14: Paciente con ulceración



Figura 15: Paciente tras terapia con propranolol

2. **Compromiso visual:** las secuelas que pueden producir un hemangioma en la zona periocular son, estrabismo, astigmatismo u obstrucción del eje visual, por este mismo motivo deben ser tratados de inmediato.



Figura 16: Paciente con HI periocular



Figura 17: Paciente tras tratamiento con propranolol

3. **Compromiso vía aérea:** sobre esta complicación vamos a analizar con más exactitud tras realizar una revisión sistemática de la misma. Estos hemangiomas se localizan en la zona de la mandíbula y cuello, denominándose “distribución en barba”, y debemos comprobar si existe presencia de estos en la vía aérea. Los síntomas más comunes que pueden producir son estridor o dificultad respiratoria, comprometiendo la vida del paciente. La gran mayoría, aproximadamente el 83% responden de forma óptima al tratamiento sistémico con propranolol (16).

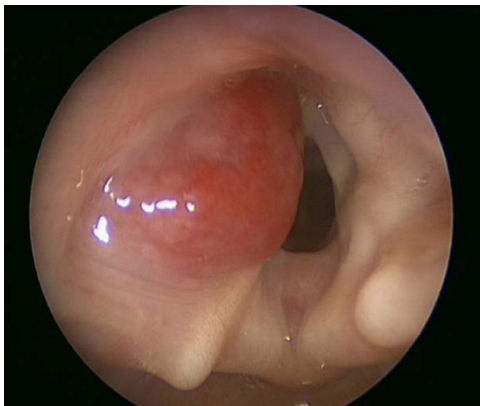


Figura 18: Paciente con HI subglótico



Figura 19: Paciente tras tratamiento con propranolol

4. **Compromiso estético o deformidad:** los HI que tiene más riesgo de dejar secuelas son los mixtos, por lo que los superficiales o los profundos poseen un menor riesgo. La mayoría de los hemangiomas se resuelven dejando telangectasias, aunque también hay casos donde se resuelven con tejido fibroadiposo, donde en este caso se realizaría cirugía para retirar la piel sobrante (17).

A modo de resumen, a continuación, en la tabla 5 se reflejan las posibles complicaciones que pueden llegar a tener los HI según su localización (16):

Localización	Posible complicación
Párpados, periocular	Ambliopía, estrabismo y astigmatismo
Área lumbosacra	Síndrome PELVIS
Cara (lesión > 5 cm)	Síndrome PHACE
Área pañal, axila y cuello	Ulceración
Nariz	Deformidad estética
Hígado	Insuficiencia cardíaca
Área mandibular	Compromiso vía aérea y estridor
Boca y labios	Dificultad para ingesta
Hemangiomas múltiples	Compromiso visceral

Tabla 5: Complicaciones de los hemangiomas

4.6 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se base en la gran mayoría de los casos, en una inspección visual y una historia clínica detallada, que debe reflejar los datos de la gestación, período perinatal, los detalles de la lesión y si es posible conseguir fotografías de esta, seguida de una exploración física donde hay que fijarse en la localización del HI, el número de lesiones y su tamaño. Posteriormente observaremos la distribución que sigue la lesión y en que momento evolutivo se encuentra. Por último, valoraremos las posibles complicaciones que puede tener el hemangioma.

Las pruebas complementarias no suelen ser necesarias para el diagnóstico, ya que la mayoría de las veces suele ser suficiente con la clínica (5), pero en ocasiones son necesarias según la localización o si hay dudas diagnósticas entre HI o malformación vascular. La ecografía y la resonancia magnética son las de mayor utilidad.

1. Estudios de imagen

- Ecografía doppler: su utilidad principal es la diferenciación entre hemangiomas y malformaciones venosas de bajo flujo u otros tumores. Esta técnica permite visualizar el flujo de vascularización de las lesiones vasculares, por lo que no es útil para valorar la extensión de la lesión.

Sus indicaciones son (18):

- Aportar claridad al diagnóstico diferencial del hemangioma con diferentes tumores de las partes blandas.
- Niños < 4 meses que presenten hemangioma lumbosacro.
- Descartar presencia de hemangiomas viscerales.
- Seguimiento de tumores vasculares que se encuentran en tratamiento.

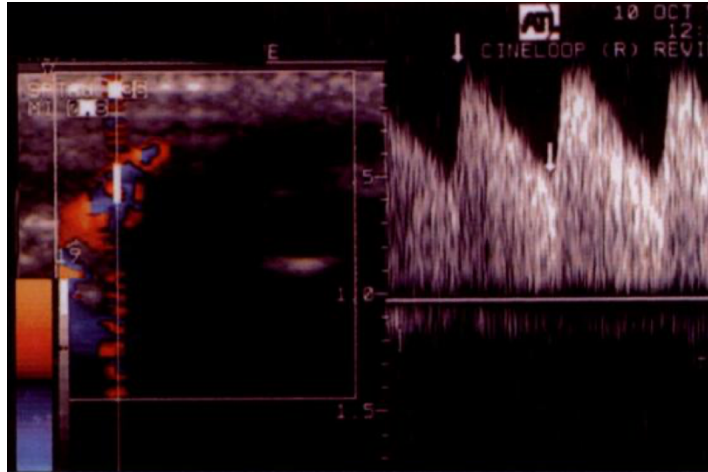


Figura 20: Eco doppler en hemangioma en mejilla

- Resonancia magnética: esta técnica es de elección para diagnosticar las lesiones vasculares ya que permite valorar tanto la extensión/profundidad como la naturaleza de las lesiones.

Sus indicaciones son (19) (20):

- Hemangiomas región lumbosacra en el caso de que la ecografía doppler sea patológica.
- Hemangiomas extensos perineales.
- Hemangiomas cabeza- cuello segmentarios que puedan asociarse a malformaciones estructuras, tales como los hemangiomas subglóticos.
- Hemangiomas sintomáticos localizados a nivel hepático.
- Hemangiomas que se presenten de forma atípica.
- Lesiones con un flujo alto.

2. Laboratorio:

- Hemograma y estudio coagulación: se utilizan para valorar el sangrado de las lesiones tanto cutáneas como viscerales y comprobar el grado de anemia o trombocitopenia.
- Estudio hormonas tiroideas (TSH y T4 libre): gran utilidad en hemangiomas extensos como pueden ser los hemangiomas hepáticos.
- Determinación urinaria bFGF: valora el grado de angiogénesis activa y así poder diferenciar los HI que se encuentran en fase proliferativa de malformaciones vasculares.

3. Biopsia:

Se considera la prueba diagnóstica por excelencia ya que en ella se detecta la presencia del marcador GLUT-1, el cual se mantiene presente en todas las fases de los HI, incluida la fase involutiva, lo que nos permite hacer un diagnóstico diferencial con alta eficacia.

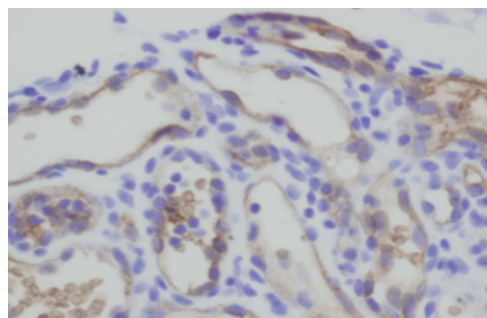


Figura 21: histología GLUT-1 positivo

4.6.1 Diagnóstico diferencial

Las anomalías vasculares se dividen en dos grandes grupos según la ISSVA, dichos grupos son: las malformaciones vasculares y los tumores:

MALFORMACIONES VASCULARES	TUMORES
<ul style="list-style-type: none">- CAPILAR- LINFÁTICA- VENOSA- ARTERIAL- ARTERIO- VENOSA	<ul style="list-style-type: none">- BENIGNOS:<ul style="list-style-type: none">o Hemangioma infantilo Hemangiomas congénitoso Otros- LOCALMENTE AGRESIVOS- MALIGNOS

Tabla 6: Clasificación ISSVA de las anomalías vasculares

Las principales patologías con las que debemos realizar diagnóstico diferencial son (21) (22) :


<u>HI SUPERFICIAL</u>	<u>HI PROFUNDO</u>	<u>HI MULTIFOCAL</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Hemangioma en penachos  <ul style="list-style-type: none"> - Hemangioma kaposiforme 	<ul style="list-style-type: none"> - Gliomas nasales  <ul style="list-style-type: none"> - Miofibromas 	<ul style="list-style-type: none"> - Linfangioendoteliomatosis multifocal  <ul style="list-style-type: none"> - Histicitosis de células de Langerhans.
 <ul style="list-style-type: none"> - Otros: <ul style="list-style-type: none"> o Hemangiopericitomas o Angiosarcomas 	 <ul style="list-style-type: none"> - Otros: <ul style="list-style-type: none"> o Quistes dermoides o Neuroblastomas o Neurofibromas plexiformes o Lipomas o Dacriocistocele 	 <ul style="list-style-type: none"> - Otros: <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome Bena

Tabla 7: Diagnóstico diferencial de los hemangiomas con otras patologías

El siguiente algoritmo, se puede aplicar para el diagnóstico diferencial de las lesiones vasculares:

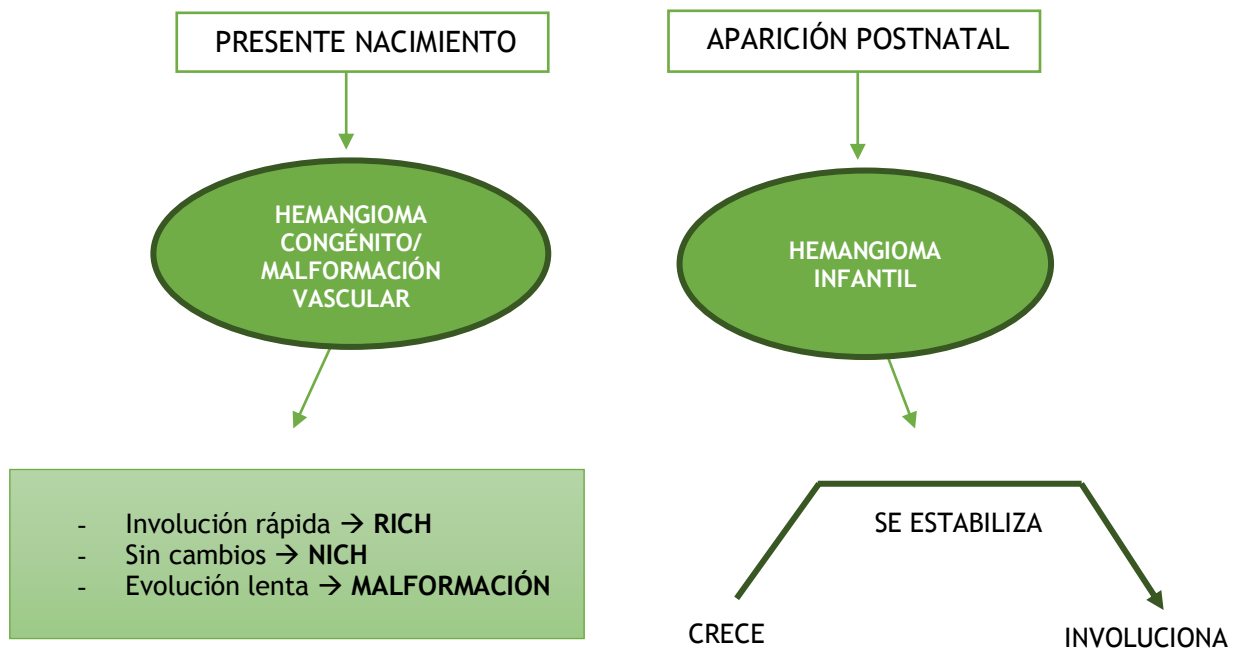


Figura 22: Algoritmo diagnóstico de los hemangiomas

4.7 TRATAMIENTO

La mayoría de los hemangiomas no son subsidiarios de tratamiento ya que su evolución natural es hacia la involución espontánea. No obstante, debemos individualizar a qué pacientes tratar según localización y tamaño de la lesión.

Podemos actuar de dos maneras:

1. Actitud expectante: indicada en aquellos niños con HI asintomáticos, es decir, hemangiomas de pequeño tamaño, con localización que no compromete la funcionalidad del órgano y hemangiomas de crecimiento lento. Estos pacientes van a tener un seguimiento a nivel ambulatorio, con un seguimiento clínico entre 1-2 meses hasta que el hemangioma entre en fase de regresión.

2. Tratamiento activo: se deberán tratar aquellos que puedan comprometer la vida del paciente o que causen alteraciones funcionales o estéticas como (23):

- HI subglótico
- HI asociados a insuficiencia cardiaca
- HI ulcerado
- HI zona orbitaria, parotídea, anogenital o bucal
- HI hepáticos
- HI en el sistema nervioso, riñón, aparato digestivo o pulmón
- HI asociado a zonas con secuelas estéticas: oído, labio, nariz

A. Farmacológico

- **Propranolol:**

Es un betabloqueante no selectivo, que fue descrito por primera vez como tratamiento en los HI en el 2008 (3), momento en el cual la estrategia terapéutica de los hemangiomas se modificó drásticamente y pasó a ser el tratamiento de elección en la actualidad. Su mecanismo de acción consiste en el manejo del control de la apoptosis y el descenso de la producción de VEGF y bFGF (24) y actúa gracias a las células endoteliales del propio hemangioma las cuales expresan receptores B-2.

El propranolol tiene la ventaja de que se puede utilizar tanto en la fase proliferativa como en la involutiva, presentando su máxima eficacia en aquellos hemangiomas segmentarios y de gran extensión, como el caso de los hemangiomas subglóticos. Antes de su administración se deben hacer controles previos que incluyen FC, TA y monitorización glucémica las primeras 48 horas.

El tratamiento se puede iniciar de dos formas (11):

- Manejo ambulatorio: controlando la FC, TA y glucemia a la hora, a las 3 horas y a las 6 horas de administrar la dosis inicial.
- Ingreso hospitalario: ingresar al paciente si tiene <5 semanas, es prematuro y presenta alguna enfermedad asociada.

La pauta de propranolol inicial indicada es de **1 mg/kg/día**, dividido cada **12 horas** y se irá incrementando semanalmente hasta dosis máximas de **2-3 mg/kg/día**, continuando con los controles de glucemia, FC y TA. En el momento que la FC se mantenga > 100 lpm se podrá aumentar más rápidamente la dosis, mientras que, por lo contrario, si la FC o la TA baja, no se debe administrar la siguiente dosis. La duración media del tratamiento es alrededor del año de vida, pero si no se observa respuesta tras 2-3 semanas se debe suspender. En cuanto a los efectos adversos, no son frecuentes, pero puede presentar hipoglucemia, hipotensión o bradicardia, por lo precisa monitorización inicial de FC, TA y glucemia (13).

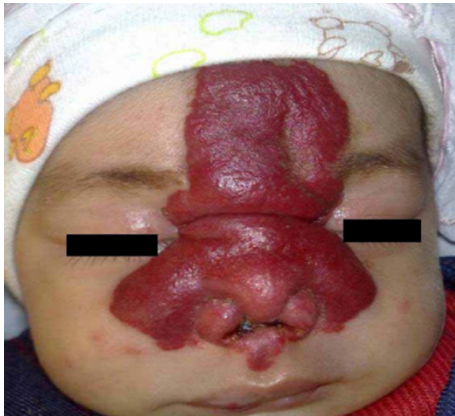


Figura 23: Paciente con HI superficial



Figura 24: Paciente tras terapia con propranolol

- **Corticoides:**

- **Sistémicos:** era el pilar fundamental desde 1960, pero en la actualidad se encuentran en desuso, ya que solo se utilizan en aquellos casos donde no haya respuesta a los betabloqueantes. La dosis debe iniciarse antes de los 6 meses de vida, y se utiliza **prednisona** dosis media de **2 mg/kg/día vía oral**, durante una franja de **3-4 meses**, observándose la respuesta a las 2-4 semana del inicio del tratamiento (25) (23). Debe de iniciarse cuando el hemangioma está en fase proliferativa ya que en la fase involutiva no es efectivo. Se cree que el mecanismo de acción consiste en que los corticoides inhiben la expresión del VEGF por lo que se produce una inhibición de la capacidad de generar vasos sanguíneos y de esta manera bloquear el continuo crecimiento del hemangioma. Los efectos adversos que más debemos de controlar debido a su gravedad es la inmunosupresión, ya que afectan la función inmunitaria y a los linfocitos.



Figura 25: Paciente con HI periorbitario



Figura 26: Paciente tras terapia con corticoides

- **Intralesionales:** se utilizan cuando se necesita una acción más rápida (24-48 horas). Se recomienda inyección de **acetato de triamcinolona** intralesional con dosis **2-3 mg/kg por sesión**, ya que es necesario repetir dicho proceso entre 3 y un máximo de 6 veces. Este tipo de

tratamiento se utilizan para hemangiomas pequeños, que están localizados y son resistentes al tratamiento (26). Los efectos adversos que generalmente presentan son: despigmentación, hemorragias o atrofia cutánea (25).

- Tópicos: su uso tiene una mayor importancia en los hemangiomas de localización periorbitaria, y debe de hacerse de forma alternante, es decir 2 semanas de tratamiento y 2 semanas de descanso. En este caso los efectos adversos que presentan son: atrofia de la piel, estrías y despigmentación.

- **Interferón alfa-2a y 2b:**

Está indicado cuando no se ha obtenido una respuesta en los hemangiomas que comprometen la vida y fueron tratados previamente con corticoides. Se trata de un tratamiento que es efectivo a cualquier edad y en cualquier fase en la que se encuentre el hemangioma, no sólo en la proliferativa. Su administración se realiza por vía subcutánea con una inyección que contiene de **2-3 millones de UI/m²** de interferón, donde se empieza con una dosis baja y se va aumentando progresivamente hasta un máximo de 3 millones de UI, posteriormente se debe valorar la respuesta a los 3 meses. La contraindicación de este tratamiento es que no se puede utilizar en niños < 3 meses. Los efectos secundarios que puede presentar son: hipotensión, IC, fiebre y neutropenia transitoria.

- **Vincristina:**

Este alcaloide se utiliza cuando el tratamiento con corticoides ha fracasado, pero no existe un riesgo de compromiso vital, también se pauta en hemangioma hepáticos que presentan IC o cuando el tratamiento previo con interferón ha fracasado o no está indicado. Su administración es mediante vía venosa central con una dosis de **1,5 mg/m²** semanal en niños pesen >10 kg, y una dosis de 0,05 mg/kg en aquellos que pesen <10 kg y su respuesta suele verse a las 3 semanas del inicio del tratamiento. Sus efectos secundarios son neuropatía periférica, estreñimiento o dolor mandibular (27).

- **Imiquimod tópico:**

Este inmunomodulador tópico se utiliza una dosis del **5%** en aquellos hemangiomas pequeños, superficiales y que no presentan complicaciones. presenta efectos secundarios tales como inflamación, úlceras o erosiones.

- **Timolol tópico:**

Este betabloqueante tópico no selectivo fue dado de manera inicial en el tratamiento de los hemangiomas superficiales no ulcerados a una dosis **de 0,5% 2 veces al día** (23). Se considera una opción muy útil para este tipo de lesiones ya que previene secuelas estéticas y la ulceración.



Figura 27: Paciente con HI nasal



Figura 28: Paciente tras terapia con timolol

B. Láser

La modalidad más empleada en los HI es el láser de colorante pulsado, cuya luz penetra hasta 1,2 mm de profundidad de la lesión, por lo que se usan en HI superficiales, ulcerados o lesiones residuales tales como telangetasias o eritemas (27). Los efectos secundarios que puede producir este tipo de tratamiento son: cicatrices, cambios de pigmentación y ulceración.



Figura 29: Paciente con HI involucionado

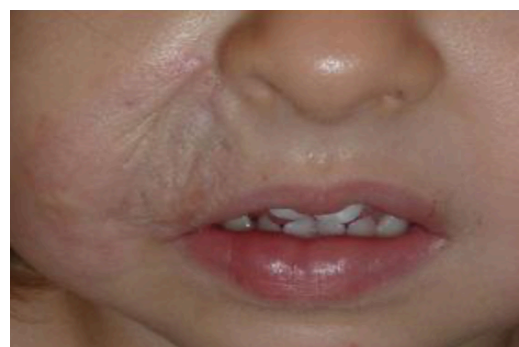


Figura 30: Paciente tras 2 sesiones con láser

C. Quirúrgico

La cirugía en el supuesto de ser necesaria se utiliza en aquellos hemangiomas que han terminado la fase proliferativa, cuando hayan involucionado y solamente quede el tejido residual. Es una opción de tratamiento para aquellos hemangiomas que comprometan la función

vital del paciente, cuando la terapia farmacológica falla o no es bien tolerada, aunque su función principal es la mejora estética de las lesiones, es decir, la eliminación del tejido residual y la corrección de cicatrices tras la involución (26).



Figura 31: paciente con HI en labio superior



Figura 32: paciente tras cirugía

ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LOS HI

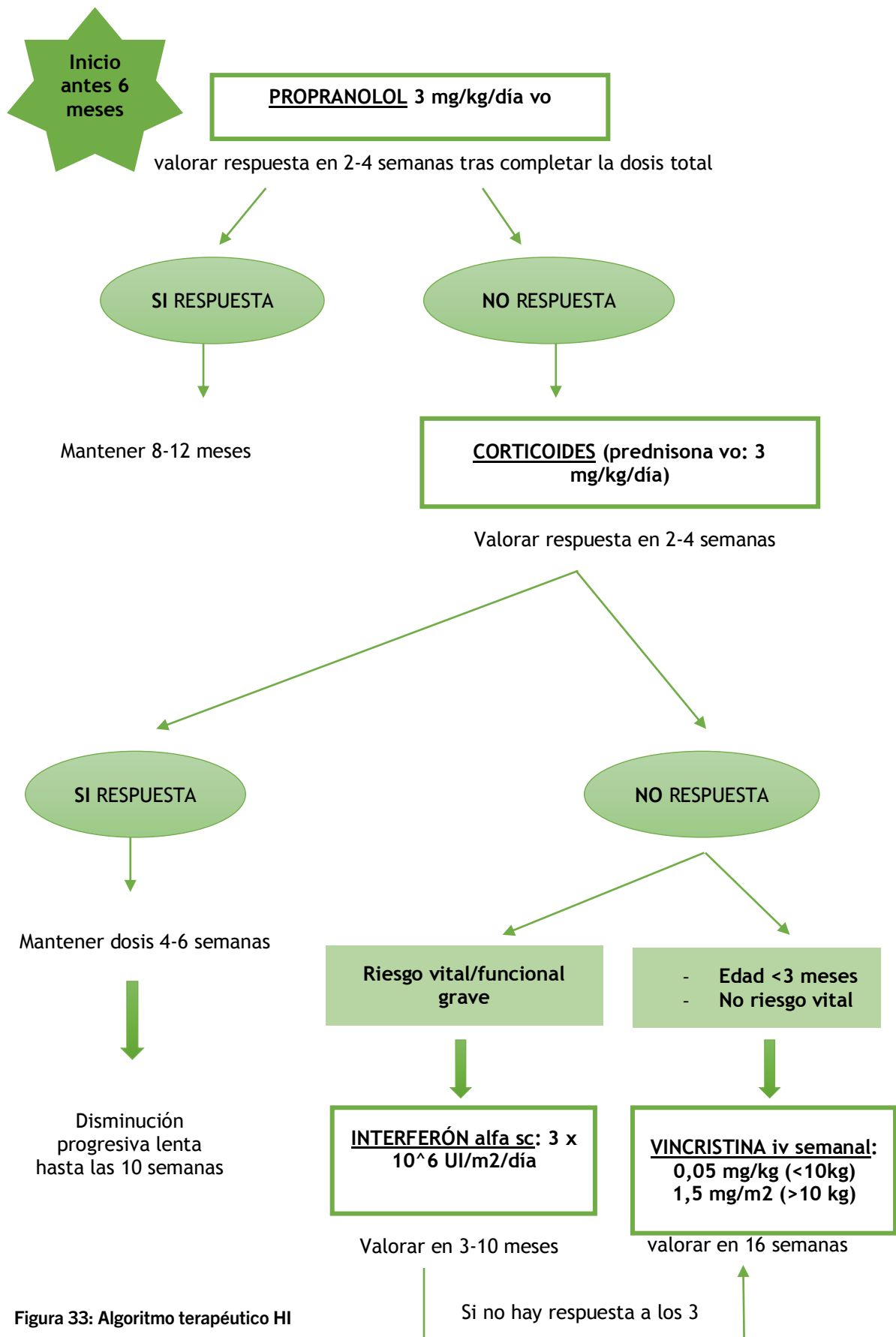


Figura 33: Algoritmo terapéutico HI

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA, FUENTES DE INFORMACIÓN Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- FUENTES DE BÚSQUEDA

Para la realización de este Trabajo Fin de Grado, se ha llevado acabo una revisión sistemática de la literatura médica lo más acotada posible para ajustarse a los objetivos y a la temática del trabajo, de tal modo que se puedan sacar conclusiones sobre el tema a tratar.

Se utilizaron tres fuentes de búsqueda en los buscadores bibliográficos: Pubmed/Medline, Elsevier y Cochrane. Para la búsqueda se decidió que el período de tiempo de publicación debería estar comprendido entre Enero del 2005 a Diciembre de 2020.

- ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA:

Los términos de búsqueda que se utilizaron fueron las combinaciones de las siguientes palabras clave: “infantile hemangioma”, “subglottic”, “airway”, “propranolol” y “corticosteroids”, las cuales fueron intercaladas con operadores booleanos u operadores lógicos como “AND” y “OR” y “NOT”.

Los criterios de inclusión se basaron en los siguientes criterios:

- Artículos originales: metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones retrospectivas y series de casos.
- Estudios que comparasen la eficacia del propranolol o comparasen su eficacia frente a los corticoesteroides u otros tratamientos clásicos.
- Se incluyeron pacientes en edad pediátrica (<18 años), humanos y que la localización del hemangioma fuese exclusivamente en la vía aérea.
- Artículos en idioma inglés y castellano con un tamaño muestral ≥ 5 pacientes.

Por consiguiente, aquellos estudios que analizasen dicha patología y manejo clínico y farmacológico fueron seleccionados para realizar una revisión en profundidad. Dado que el objetivo no era reproducir un resumen completo de cada artículo publicado en las bases de datos, se han seleccionado los más significativos: aquellos que tiene mayor evidencia científica, aquellos con un mayor tamaño muestral y aquellos que son más recientes y completos.

5.2 ESTUDIOS SELECCIONADOS

Tras una búsqueda inicial, se encontraron 276 artículos de los cuales 216 fueron descartados tras un análisis de título y abstract al no cumplir los criterios de inclusión (publicados en un idioma diferente al castellano o inglés, estudio con un número muestral <5 pacientes, estudios sobre la población adulta estudios que incluían hemangiomas en otras localizaciones diferentes). De esta manera, 60 artículos fueron revisados de manera más profunda, de los cuales 49 estaban duplicados y por tanto se descartaron. Finalmente se analizan de forma completa **11 artículos** (figura 34).

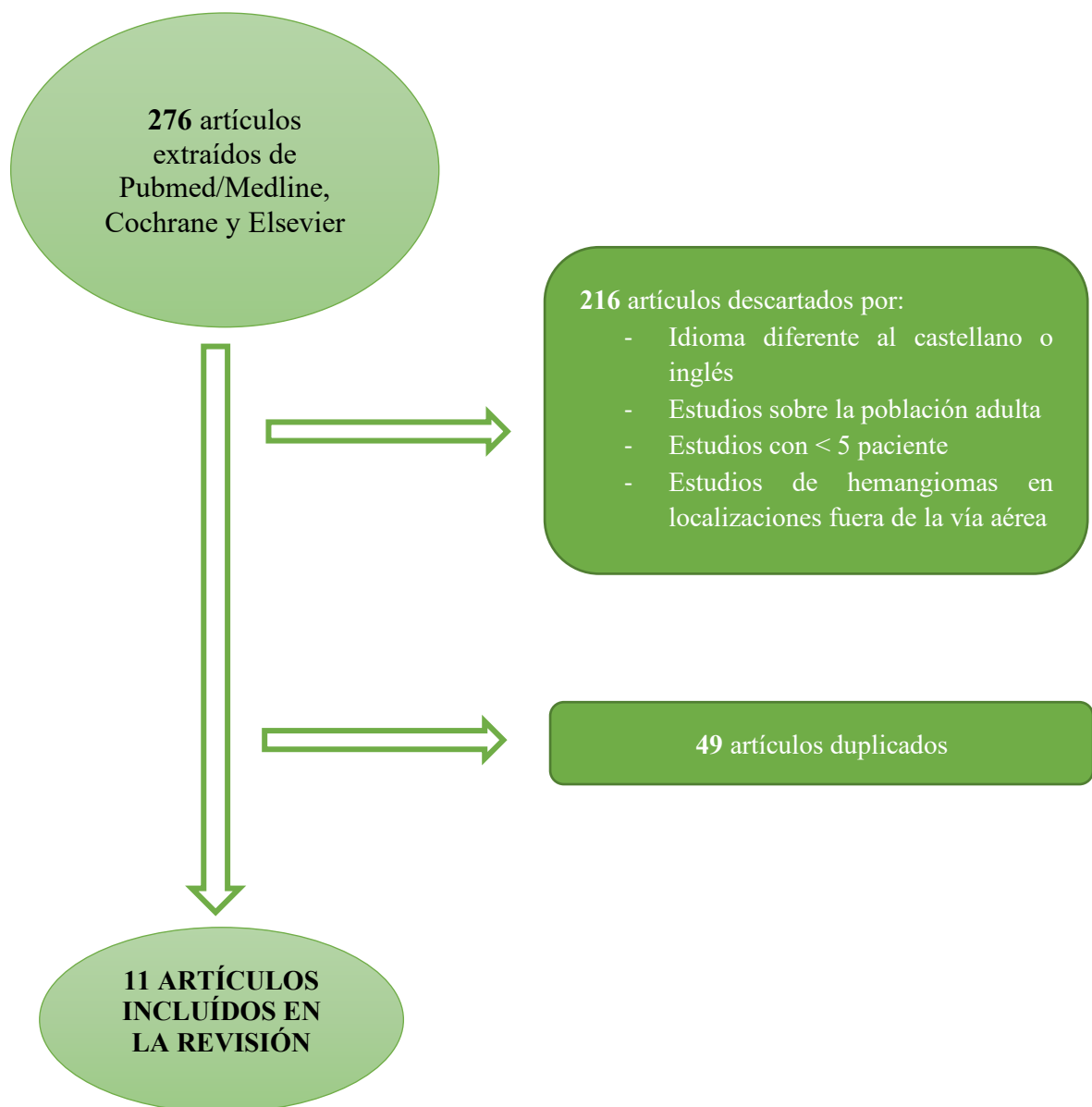


Figura 34: Diagrama de flujo según el modelo PRISMA

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se incluyeron un total de 265 pacientes, con un mínimo de 5 pacientes y un máximo de 61 en cada artículo, cuyas características generales se describen en la tabla 8. Los 11 estudios seleccionados son heterogéneos, presentan diferencias en varios aspectos, tales como la dosis, la dosificación, la duración del tratamiento y la forma de administración. A pesar de ello, se puede conocer el efecto terapéutico del propranolol en los hemangiomas de vía aérea, los efectos adversos que pueden aparecer tras su administración y la comparación del propranolol con de los diferentes tratamientos aplicados.

En esta revisión sistemática se ha tratado sobre los hemangiomas subglóticos, cual es la terapia a la que se someten y su efectividad.

Podemos definir un hemangioma como una neoplasia benigna caracterizada por la proliferación normal y anormal de vasos sanguíneos tanto en la piel como en otros órganos internos, en este caso la región subglótica. Este tipo de lesión benigna es más frecuente en niños, predominantemente de sexo femenino (5:1) y de origen caucásico. La complicación que más frecuentemente se da en los hemangiomas subglóticos es la obstrucción de la vía aérea, pudiendo este comprometer la vida. Existen múltiples tipos de hemangiomas que pueden localizarse en diferentes partes del cuerpo, aunque nosotros nos centraremos en los hemangiomas subglóticos.

Los hemangiomas a pesar de ser una lesión benigna no son simplemente un problema estético, ya que hay hemangiomas que, aunque no suponen un riesgo vital o lo que es lo mismo, no comprometen la función de ningún órgano, si no mejoran con la edad, en más de la mitad de los casos van a dejar secuelas estéticas irreversibles alterando la textura de la piel. Por otra parte, los hemangiomas pueden desarrollar secuelas psicológicas en los niños ya que en los primeros años de vida es cuando más desarrollo de la imagen corporal hay.

En lo que se refiere a la terapia de los hemangiomas, hay que tener en cuenta si el hemangioma es congénito ya que este tipo de hemangioma involuciona conforme van pasando los años por lo que no necesita tratamiento, sería suficiente con una vigilancia periódica. Para los hemangiomas no congénitos, que se presenten en la región subglótica, se van a seguir una serie de procesos para conseguir su eliminación, los cuales van a ser analizados en este trabajo, dependiendo de la edad del paciente y el lugar de aparición.

Los parámetros analizados a continuación son los resultados obtenidos tras esta revisión sistemática:

6.1) EDAD DE DIAGNÓSTICO: en cuanto a la edad promedio de diagnóstico que se ha observado fue de 3,98 meses, aunque en la mayoría de los estudios la edad fue de 2 meses (tabla 8).

6.2) EL SEXO: en el 100% de los estudios podemos concluir que el sexo predominante fue el femenino, con unos porcentajes que oscilan entre el 70% y el 92,85% de los casos (tabla 8).

6.3) OPCIÓN DE TRATAMIENTO PREVIO PRE- PROPRANOLOL: más de la mitad de los casos habían sido tratados previamente a la terapia con propranolol, con corticoesteroides sistémicos o intralesionales, láser de CO₂, cirugía o vincristina, pero hay estudios como el de Stamatios Peridis et al. (28), publicado en 2011 donde no se hizo uso del tratamiento previo, sino que se comprobó la eficacia frente a otros tratamientos.

6.4) LA DOSIS ADMINISTRADA: La dosis con propranolol osciló entre 0,5 y 3mg/kg/día, aunque la gran mayoría de los casos (63,7% pacientes) la dosis empleada fue de 2 mg/kg/día, existiendo una variabilidad entre estudios ya que existen diferentes protocolos de administración, como es el caso del artículo Ravindhra G. Elluru et al. (29), publicado en 2015 donde se hicieron dos protocolos de administración del propranolol: ambulatorio y hospitalario cuya respuesta al tratamiento fue muy similar (tabla 8).

6.5) EDAD INICIO Y DURACIÓN DE LA TERAPIA: el inicio del tratamiento comenzó en una franja de entre 2 y 22 meses. La duración del tratamiento no podemos establecerla de forma genérica ya que depende de varios factores como es la edad de inicio del tratamiento, la localización, el tamaño o la continuidad del tratamiento que modifican el tiempo y la dosis adecuada de la terapia.

Hay estudios como el de Murali Mahadevan et al. (26), publicado en el 2010 donde se realizó una terapia de destete en 2 semanas y si el niño presentaba de nuevo síntomas se vuelve a la dosis previa de propranolol.

6.6) RESPUESTA AL TRATAMIENTO: fue muy positiva en la gran mayoría presentando remisión de la lesión entre el 50% y el 100%, a pesar de que los pacientes incluidos en este análisis tenían variaciones en la edad de inicio de tratamiento, la duración de este y el grado de obstrucción. Por consiguiente, se consideró que el 16,60% de los pacientes de nuestro análisis presentaban una respuesta inadecuada al propranolol, siendo esta parcial, pobre o nula.

Para esta valoración de la respuesta, se ha tenido en cuenta el grado de obstrucción del paciente al inicio del tratamiento y al final de este (tabla 9), la resolución del estridor, la disminución del esfuerzo respiratorio, reducción de la taquipnea y los cambios positivos en el crecimiento y la alimentación. De todas las maneras, cualquier mejoría se comprobó mediante evaluación laringoscópica (26).

6.7) RESPUESTA A LA TERAPIA CON CORTICOIDES: podemos destacar 3 estudios en los cuales se obtuvo un beneficio muy limitado. En el estudio de Stamatios Peridis et al. (28), un 25% de los pacientes se beneficiaron de dicha terapia, ya que una vez se suspendía la pauta de corticoides, aparecían rebrotes y efectos secundarios graves como Síndrome de Cushing. En el segundo estudio, Murali Mahadevan et al. (26), la respuesta fue de un 31% ya que, tras el tratamiento con corticoesteroides, los hemangiomas aumentaron de tamaño y posteriormente estos pacientes presentaron estridor, aumento de la carga respiratoria y retraso en el crecimiento. Por último, en el estudio de Luv R. Javia et al. (30), se volvió a observar que los corticoides no presentaban beneficio a largo plazo, ya que sólo 4 de 24 pacientes, es decir un 17%, fueron tratados con éxito.

Podemos concluir que los corticoides no son una buena opción terapéutica por su escasa respuesta y efectos secundarios.

6.8) LOS REBROTOS: no está establecida la pauta de suspensión del propranolol, pero se recomienda una retirada progresiva a lo largo de un mes con el objetivo de evitar los rebrotes. La interrupción del propranolol antes del año aumentó el riesgo de rebrote, según lo publicado por Pv Vlastarakos et al. (31), que describe 7 pacientes, que tras la interrupción del tratamiento presentan recaída considerable, los cuales precisaron una terapia de propranolol más larga.

6.9) FRACASO DEL TRATAMIENTO: en el estudio Scott Hardison et al. (32), publicado en 2016 se describe una mayor tasa de fracaso en aquellos pacientes que reciben esteroides al mismo tiempo que el tratamiento con propranolol que en aquellos pacientes que reciben propranolol como único tratamiento, por lo que se concluye que el propranolol es mucho más efectivo usándolo de manera aislada.

6.10) LOS EFECTOS ADVERSOS más frecuentes son: hipoglucemia, insomnio, hipotensión o bradicardia. En esta revisión, entre el 3% y el 33% de los pacientes que recibieron propranolol presentaron efectos secundarios, de entre los cuales los más comunes que se observa son diarrea, mayor exacerbación de los síntomas en asmáticos y palidez. Otros efectos secundarios reportados, de menos importancia son, la disminución del apetito, la hipoglucemia y la broncoconstricción. De todos los pacientes que presentaron efectos secundarios, no se encontraron casos de muertes atribuibles al tratamiento con propranolol (tabla 9).

6.11) FINALMENTE, EN CUANTO A LA EFICACIA DEL PROPRANOLOL hemos analizado dos artículos, uno publicado en 2011 (Stamatios Peridis et al. (28)) y el otro en 2012 (Pv Vlastarakos et al. (31)) que incluyen una muestra de 97 pacientes donde se indica que el propranolol es un tratamiento eficaz y que supera los métodos de tratamiento estándar presentando menos efectos secundarios. Dicho tratamiento debe de iniciarse una vez se haya hecho una evaluación cardiovascular (ECG), monitorizar las constantes vitales (FC y TA) y glucosa en las primeras 48 horas. Tal y como mencionan en el estudio (33), se debe realizar un control broncoscópico de rutina un mes después del inicio del tratamiento con propranolol.

Autores	Diseño estudio	Nº pacientes	Sexo	Edad media diagnóstico	Terapia propranolol/dosis	Tratamientos simultáneos	Nivel Evidencia Científica (CEBM) (34)
Scott Hardison et al., 2016 (32)	metaanálisis	n= 61 (49 pacientes hemangioma subglótico → 24 hemangiomas asociados)	NS	2,56 meses (rango 0,7 - 9 meses)	- 49 pacientes tratados con propranolol a dosis entre 1-3 mg/kg/día con una duración media de 8,59 meses	- 35 pacientes: <u>esteroides previos</u> - 13 pacientes: <u>cirugía previa</u>	IIIA
Stamatios Peridis et al., 2011 (28)	metaanálisis	n= 36 - 4 pacientes: PHACES	V (n= 4) M (n=32)	NS	- 36 pacientes tratados con propranolol a dosis media 2 mg/kg/día con una duración media de 6 meses	- 15 pacientes: <u>esteroides</u> - 13 pacientes: <u>láser de CO2</u> - 6 pacientes: <u>vincristina</u>	III
Pv vlastarakos et al., 2012 (31)	metaanálisis	n= 61 - 35 pacientes: hemangioma vía aérea - 11 pacientes: hemangioma segmentario - 9 pacientes: lesiones cutáneas - 4 pacientes: lesiones mediastino - 2 pacientes: PHACES	NS	2,4 meses	- 14 pacientes tratados con propranolol a dosis entre 2-3 mg/kg/día durante una media de 8,4 meses	- 35 pacientes: <u>esteroides</u>	III
Nikhila Raol et al., 2011 (35)	revisión retrospectiva	n=9 - 7 pacientes: estridor - 2 pacientes: PHACES - 1 pacientes: hemangioma facial barbudo	V (n=2) M (n=7)	10 semanas (rango 4-20 semanas)	- 3 pacientes tratados con propranolol a dosis de inicio 1 mg/kg/día hasta máximo 3 mg/kg/día	- 6 pacientes: <u>láser de CO2</u>	IV
Luv R. Javia et al., 2011 (30)	revisión retrospectiva	n= 30 - 5 pacientes: PHACES	V (n=8) M (n=22)	3 meses (rango entre 0,5- 18 meses)	- 12 pacientes tratados con propranolol a dosis 2 mg/kg/día durante una media de 9,6 meses	- 28 pacientes: <u>esteroides sistémicos</u> - 13 pacientes: <u>escisión quirúrgica abierta</u>	IV
Bianca Siegel et al., 2015 (33)	serie de casos retrospectiva	n=6 - 4 pacientes: hemangiomas concomitantes	M (n=6)	rango entre 2-4 meses	- 6 pacientes tratadas con propranolol a dosis entre 2-3 mg/kg/día	- 6 pacientes: ciclo corto (24-72 horas) de <u>esteroides IV</u> en el momento de diagnóstico inicial	IV

Nicolas Leboulanger et al., 2010 (36)	revisión retrospectiva multicéntrica	n= 14 - 1 paciente: hemangioma facial grande - 1 paciente: múltiples hemangiomas cutáneos asociados al HS - 2 pacientes: PHACE	V (n=1) M (n=13)	2,3 meses (rango 0,7-4 meses)	- 14 pacientes tratados con propranolol a dosis media de 2,5 mg/kg/día durante una media de 6 meses	- 11 pacientes: <u>esteroides</u> - 1 paciente (PHACES): <u>vincristina</u> - 5 pacientes: <u>láser de CO2</u>	IV
Murali Mahadevan et al., 2010 (26)	serie de casos retrospectiva	n= 10 - 7 pacientes: presentaban estridor - 2 pacientes: presentaban crup - 1 paciente: presentaba crup "in extremis"	V (n=3) M (n=7)	2,7 meses (rango entre 2-4 meses)	- 10 pacientes tratados con propranolol a dosis inicial 1 mg/kg/día hasta dosis de 2 mg/kg/día en dos semanas, durante una media de 7,7 meses	- 7 pacientes: <u>prednisona</u> previa a dosis 4mg/kg/día - Simultáneo al propranolol se administra prednisona: - 3/10: 0,4 mg/kg/día sin tratamiento previo. - 7/10: 2 mg/kg/día con tratamiento previo	IV
Ravindra G. Elluru et al., 2015 (29)	estudio cohortes retrospectivo	n= 27 - 1/27 presentaba PHACE - 14/27 presentaban hemangiomas cutáneos faciales en zona 3 ("zona de la barba") - 13/27 no presentaban hemangiomas cutáneos	NS	2,3 meses (rango 1-5 meses)	- 27 pacientes tratados con propranolol a dosis entre 1-2 mg/kg/día durante una media de 15 meses	- 11 pacientes: inyección de <u>esteroides intralesional</u> en el momento del inicio del propranolol - 5 pacientes: inyección de <u>esteroides intralesional</u> + <u>ablación con láser</u> en el momento del inicio del propranolol	IV
Hiram Álvarez-Neri et al., 2018 (37)	serie de casos retrospectiva	n= 5 3/5 presentaban estigmas externos: - 1 paciente en labio inferior - 1 paciente en región parótida izquierda - 1 paciente en mentón	V (n= 1) M (n= 4)	6,5 meses (rango entre 2-18 meses)	- 5 pacientes tratados con propranolol a dosis iniciales de 0,5-1 mg/kg/día hasta un máximo de 2 mg/kg/día durante una media de 10,6 meses	- 1 paciente recibió nebulizadores de <u>epinefrina</u> racémica y <u>corticoides</u> orales previos al propranolol.	IV
Saturnino Santosa et al., 2009 (38)	revisión retrospectiva	n= 6 - 6/6 pacientes presentaban asociaciones con otras lesiones	V (n= 1) M (n= 5)	rango entre 1-9 meses	- 6 pacientes tratados con propranolol a dosis de 0,5 mg/kg/día (dividido en 3 dosis) incrementándose a 2 mg/kg/día el 2º día de ingreso hasta que se termine la fase de proliferación (media de 12 meses)	- 5 pacientes recibieron tratamiento previo: - 2/5: <u>láser CO2</u> + <u>corticoides intralesión</u> + <u>corticoides sistémicos</u> - 3/5: <u>corticoides sistémicos</u>	IV

Tabla 8: Estudios sobre el tratamiento de los hemangiomas subglóticos I

Autores	N° pacientes	Seguimiento medio	Grado de obstrucción aérea inicial	Grado de obstrucción final	Efectos adversos	Resultados
Scott Hardison et al., 2016	n= 61	NS	25-100%	NS	<p>11,5 % de los pacientes (7/61):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipoglucemia - Asma grave - Diarrea - Disminución del apetito 	<ul style="list-style-type: none"> - No hay relación estadísticamente significativa entre <u>cx previa</u> y la tasa de fracaso (p = 0,7071) o cambio en la obstrucción hemangioma (p=0,7771). - No hay relación estadísticamente significativa entre el uso previo de <u>esteroides</u> y la tasa de fracaso (p = 0,3277) o disminución de la obstrucción (p = 0,8206). - Si hay asociación estadísticamente significativa con tasa de falla (p = 0.0487) en pacientes que durante el tratamiento con <u>propranolol</u> reciben <u>esteroides</u>. - 7 de 61 pacientes se encontraron efectos adversos tras tomar propranolol.
Stamatios Peridis et al., 2011	n= 36	9,1 meses	77,57%	<ul style="list-style-type: none"> - A la semana: 38,3% - A las 4 semanas: 24,6 %. 	<p>2,94% de los pacientes (1/36):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Broncoconstricción 	<ul style="list-style-type: none"> - Propranolol es eficaz para resolución hemangiomas vía respiratoria (P < 0,00001). - Propranolol es más eficaz que los esteroides (P = 0,0002). - Propranolol es significativamente más eficaz que el tratamiento con láser CO2 (P = 0,0005). - Propranolol es más eficaz que la vincristina (P = 0,01). - 1 de 36 pacientes presentó efectos adversos tras el propranolol.
Pv vlastarakos et al., 2012	n= 61	8,4 meses	72%	20% (p<0,001)→ estadísticamente significativo	<p>6,56% de los pacientes (4/61):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asma - Palidez - Úlcera paladar blando 	<ul style="list-style-type: none"> - El propranolol es eficaz en el tratamiento del H. vía aérea (P< 0,001) - Propranolol es más eficaz que los esteroides (P<0,001). - El propranolol también se utilizó como terapia de rescate en 10 niños tratados previamente con láser y en 3 niños que habían recibido previamente vincristina → todos los pacientes presentaron mejoría. - 4 pacientes: no respondieron al propranolol. - 7 pacientes: el hemangioma volvió a aparecer tras la suspensión del tratamiento.
Nikhila Raol et al., 2011	n=9	NS	NS	NS	NS	<ul style="list-style-type: none"> - 6/6 pacientes tratados con láser CO2 presentaron mejoría y resolución de la lesión. - 2/3 pacientes tratados con propranolol tuvieron una mejoría de los síntomas. - 1/3 requirió traqueotomía y se inició tratamiento con esteroides orales, que se continuaron junto con el propranolol durante un año.
Luv R. Javia et al., 2011	n= 30	15,6 meses	25-98%	<ul style="list-style-type: none"> - A los 6 meses: 26,1% (p<0,0024) → estadísticamente significativo 	<p>16,67% de los pacientes (2/12):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarrea - Disminución del apetito 	<ul style="list-style-type: none"> - El tratamiento con corticoesteroides tuvo un éxito de un 17% - La resección quirúrgica abierta tuvo un éxito del 92% sin síntomas de la lesión subglótica. - La obstrucción se redujo hasta valores de 26,1% tras la toma de propranolol por lo que se considera eficaz su uso. - 2 de 30 pacientes presentaron efectos adversos, tales como diarrea y falta de apetito.

Bianca Siegel et al., 2015	n=6	4,4 meses	30-90%	< 40%	NS	<ul style="list-style-type: none"> - 3 pacientes respondieron bien al propranolol. - 3 pacientes fracaso del tratamiento y fueron sometidos a escisión quirúrgica abierta con injerto de ala tiroidea.
Nicolas Leboulanger et al., 2010	n= 14	6 meses	50-86%	<ul style="list-style-type: none"> - A las 2 semanas: 22% - A las 4 semanas: 12% (p<0,001) → estadísticamente significativa 	<ul style="list-style-type: none"> - 7,14% de los pacientes (1/14): - Asma grave 	<ul style="list-style-type: none"> - Las terapias previas al propranolol no fueron efectivas ya que la obstrucción media tras su uso fue: 62,5% ± 16,5%. - 1 paciente presentó efecto secundario primera semana de tratamiento. - 4 pacientes se interrumpió el tratamiento a los 5,25 meses, y 2 de ellos recayeron, necesitando una laringoplastia.
Murali Mahadevan et al., 2010	n= 10	3 meses	90%	<ul style="list-style-type: none"> - A las 4 semanas: 10% 	<ul style="list-style-type: none"> - 10% de los pacientes (1/10): - Hipoglucemia 	<p>RESPUESTA AL PROPRANOLOL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 lactantes: los HS habían retrocedido → estables con resolución del estridor, mejoría en la alimentación y no necesitaban oxígeno. - 2 lactantes experimentaron un crecimiento después de 9 meses de terapia, donde ajustando el propranolol al peso del niño los síntomas se estabilizaron. <p>RESPUESTA A LA PREDNISONA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El hemangioma aumentó de tamaño y los lactantes aumentaron su estridor.
Ravindhra G. Elluru et al., 2015	n= 27	12 meses	>90%	NS	NS	<ul style="list-style-type: none"> - Se llegó a la conclusión que el propranolol es un método seguro y eficaz en los H. vía aérea, con una tasa de complicaciones muy bajas → tratamiento de primera línea (un 78% de los pacientes de esta cohorte respondieron en cierta medida al propranolol, frente a un 22% que tuvieron una respuesta leve o nula).
Hiram Álvarez-Neri et al., 2018	n= 5	NS	75-95%	<ul style="list-style-type: none"> - Entre las 2-6 meses: < 50% 	<ul style="list-style-type: none"> - NO se observaron efectos secundarios en ningún paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - 5/5 pacientes presentaron una remisión sintomatológica, por lo que se considera eficaz el propranolol. - No se observaron efectos adversos en ningún caso, durante ni después del tratamiento, todos hoy en día se encuentran asintomáticos. - El caso que había recibido tratamiento previo con esteroides fue el que presentó una respuesta terapéutica más tardía.
Saturnino Santosa et al., 2009	n= 6	12 meses	NS	NS	<ul style="list-style-type: none"> - 33,33% de los pacientes (2/6): - Broncoespasmo - Palidez 	<ul style="list-style-type: none"> - 4/6 pacientes toleraron de forma correcta el propranolol sin ningún efecto adverso. - 2/6 presentaron problemas en la tolerancia: - 6/6 pacientes mostraron una resolución de los síntomas y signos respiratorios durante el tratamiento con propranolol. - 5/6 pacientes presentaron regresión de las lesiones cutáneas durante el tratamiento con propranolol.

Tabla 9: Estudios sobre el tratamiento de los hemangiomas subglóticos II

7. CONCLUSIONES

1. Los hemangiomas son lesiones benignas producidas por una proliferación anómala de los vasos sanguíneos.
2. De lo observado en nuestra revisión sistemática demuestra mayor prevalencia en el sexo femenino y en raza caucásica.
3. El propranolol es el tratamiento más utilizado es el propranolol, con una efectividad cercana al 85% de tasa de respuesta global y superior al 50% en todos los estudios de esta revisión.
4. La dosis media utilizada es de 2 mg/kg/día y una duración promedio de 9,32 meses.
5. El seguimiento del tratamiento con propranolol se debe realizar con una media de 8-9 meses, tras el inicio de la terapia.
6. El propranolol tiene un inicio de acción rápida disminuyendo la obstrucción de vía aérea en horas, por lo que la necesidad traqueotomía y la terapia con corticoides es excepcional.
7. El propranolol parece ser un tratamiento seguro puesto que los efectos adversos reportados en los distintos estudios no superaban el 11%, los cuales son leves y reversibles.

Para concluir, de lo analizado en esta revisión sistemática, el tratamiento con propranolol es el “gold standard” en el tratamiento de los hemangiomas infantiles subglóticos superando en efectividad y tolerancia a los corticoides.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. John B. Mulliken, M.D, Julie Glowacki P. Hemangiomas and Vascular Malformations in Infants and Children: A Classification Based on Endothelial Characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69:412.
2. Lloret P, Luna PL. Tratamiento médico de los hemangiomas Medical treatment of haemangiomas *Correspondencia* : 2004;27.
3. Fleming A, Hospital G. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. 2008;2649–51.
4. Bischoff J. Progenitor cells in infantile hemangioma. *J Craniofac Surg.* 2009;20(SUPPL. 1):695–7.
5. Finn MC, Glowacki J MJ. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg.* 1983;18(6):894–900.
6. Lopriore E MD. Diffuse neonatal haemangiomatosis: new views on diagnostic criteria and prognosis. *Acta Paediatr.* 1999;88(1):93–7.
7. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, Chamlin SL, Frieden IJ, Holland K, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics.* 2010;126(2).
8. Recio-Rodríguez M, Martín Fernández-Mayoralas D, Jiménez-De-La-Peña M, Fernández-Jaén A. Síndrome PHACES (Pascual Castroviejo tipo II): resonancia magnética pre y posnatal. *Radiologia.* 2013;55(6):537–40.
9. Pérez L, Iparraguirre H, Tejero ME, Olagüe C, Pose G. Síndrome lumbar. A propósito de un caso. *Arch pediatr Urug.* 2019;90(5):289–94.
10. Keller RG, Patel KG. Evidence-Based Medicine in the Treatment of Infantile Hemangiomas. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2015;23(3):373–92.
11. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, Febrer Bosch MI, Carrasco Sanz Á, de Lucas Laguna R, et al. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr.* 2016;85(5):256–65.
12. Liang MG, Frieden IJ. Infantile and congenital hemangiomas. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(4):162–7.
13. Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile hemangiomas: An update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics.* 2013;131(1):99–108.
14. Greenberger S, Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma. *Br J Dermatol.* 2013;169(1):12–9.

15. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: Insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):269–74.
16. Balma Mena A, Lara-Corrales I. Clasificación, manejo y complicaciones de los hemangiomas de la infancia. *Acta pediátr costarric*. 2010;22(1):7–13.
17. Carolina P, Larralde M. Hemangiomas infantiles . Posibles complicaciones. 1982;1–8.
18. Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP, Zurakowski D MJ. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. *Radiology*. 2000;214:747–54.
19. Burrows PE, Robertson RL, Mulliken JB, Beardsley DS, Chaloupka JC, Ezekowitz RA et al. Cerebral vasculopathy and neurologic sequelae in infants with cervicofacial hemangioma: report of eight patients. *Radiology*. 1998;297(3):601–7.
20. RL, Robertson, Robson CD, Barnes PD BP. Head and neck vascular anomalies of childhood. *Neuroimaging Clin N Am*. 1999;9(1):115–32.
21. Frieden IJ, Rogers M, Garzon MC. Conditions masquerading as infantile haemangioma: Part 2. *Australas J Dermatol*. 2009;50(3):153–68.
22. I.Frieden, M.Rogers MG. Conditions masquerading as infantile haemangioma: Part 1. *Australas J Dermatol*. 2009;50(3):153–68.
23. Giachetti A, Sojo M, Garc R. Hemangiomas infantiles Infantile hemangiomas. 2013;111(6):537–45.
24. Barabini L, Jaime LJ GS. Actualización de los Hemangiomas Infantiles : cuando y como tratar. *Rev Pediátrica Elizalde*. 2014;5(2):61–66.
25. Craiglow BG, Antaya RJ. Management of infantile hemangiomas: Current and potential pharmacotherapeutic approaches. *Pediatr Drugs*. 2013;15(2):133–8.
26. Mahadevan M, Cheng A, Barber C. Treatment of subglottic hemangiomas with propranolol: Initial experience in 10 infants. *ANZ J Surg*. 2011;81(6):456–61.
27. Cheirif-Wolosky O, Novelo-Soto AD, Orozco-Covarrubias L, Sáez-De-Ocariz M. Infantile hemangioma: An update in the topical and systemic treatments. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2019;76(4):167–75.
28. Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(4):455–60.
29. Elluru RG, Friess MR, Richter GT, Grimmer JF, Darrow DH, Shin JJ, et al. Multicenter Evaluation of the Effectiveness of Systemic Propranolol in the Treatment of Airway Hemangiomas. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2015;153(3):452–60.

30. Javia LR, Zur KB, Jacobs IN. Evolving treatments in the management of laryngotracheal hemangiomas: Will propranolol supplant steroids and surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75(11):1450–4.
31. Vlastarakos P V, Papacharalampous GX, Chrysostomou M, Tavoulari E-F, Delidis A, Protopapas D, 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.
32. Hardison S, Wan W, Dodson KM. The use of propranolol in the treatment of subglottic hemangiomas: A literature review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;90:175–80.
33. Siegel B, Mehta D. Open airway surgery for subglottic hemangioma in the era of propranolol: Is it still indicated? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(7):1124–7.
34. Gorostidi Pulgar Mikel. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enferm Inflamatoria Intest al día.* 2008;2(2):39–42.
35. Raol N, Metry D, Edmonds J, Chandy B, Sulek M, Larrier D. Propranolol for the treatment of subglottic hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75(12):1510–4.
36. Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N, Cox A, Van Den Abbeele T, Carrabin L, et al. Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: A preliminary retrospective study of French experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(11):1254–7.
37. Álvarez-Neri H, PENCHYNA-GRUB J, TEYSSIER-MORALES G, MORERA-SERNA E, DE LA TORRE C, VILLAMOR P. Therapeutic time of response of systemic propranolol in the management of pediatric subglottic hemangiomas: Case series and review of the literature. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2018;75(6):377–82.
38. Santos S, Torrelo A, Tamariz-martel A. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 2010;61(5):365–70.