

Caso clínico

Hemangiomatosis Múltiple Neonatal. A Propósito de un caso

Manuel Flores Sáenz ^{1, *}, Julia Rodríguez Redondo ²

¹ Universidad de Alcalá, Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales, 28871, Alcalá de Henares, España; manuel.mfloressaenz@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-1049-5102>

² Facultativa Especialista de Área Pediatría en Centro de Salud Miguel de Cervantes. Alcalá de Henares

* Autor correspondencia: manuel.mfloressaenz@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-1049-5102>

DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2023.8.2.381>

Resumen: La Hemangiomatosis Neonatal Múltiple (HNM) surge como una compleja entidad clínica de escasa frecuencia, caracterizada por la presencia simultánea de hemangiomas cutáneos y viscerales en neonatos y lactantes. A diferencia de los hemangiomas infantiles aislados, cuyo curso benigno suele conducir a la involución, la variante múltiple de esta afección involucra diversos órganos y sistemas, desencadenando potenciales implicaciones de relevancia clínica. Aunque la etiología subyacente de la (HNM) no ha sido plenamente dilucidada, se postula una interacción intrincada entre factores genéticos y ambientales. Aunque carecemos de un gen específico causal, son diversos los estudios que indican posibles alteraciones en genes relacionados con la angiogénesis y el desarrollo vascular, resaltando la complejidad intrínseca de su origen. El diagnóstico de esta entidad se basa en una evaluación clínica minuciosa, incluyendo la caracterización precisa de las lesiones cutáneas y viscerales. La utilización de técnicas de diagnóstico por imagen, como ecografía, resonancia magnética y tomografía computarizada, desempeña un papel esencial en la determinación de la extensión y localización de hemangiomas internos. El manejo de la (HNM) requiere un enfoque individualizado, con diversas modalidades terapéuticas disponibles; desde la vigilancia activa hasta la aplicación de corticoesteroides, fármacos antiangiogénicos, cirugía y terapias láser. Además, se considera la posibilidad del uso de propranolol, dada su eficacia previamente demostrada en hemangiomas infantiles. Esta revisión tiene como objetivo primordial destacar aquellos hallazgos que debieran suscitar sospecha de HNM, así como desarrollar brevemente el abordaje diagnóstico y las posibles opciones terapéuticas actuales.

Palabras Clave: Hemangiomatosis Neonatal Múltiple, Hemangioma, Congénito y malformación vascular.

Abstract: Neonatal multiple haemangiomas (NMH) emerges as a complex, rare clinical entity characterised by the simultaneous presence of cutaneous and visceral haemangiomas in neonates and infants. Unlike isolated infantile haemangiomas, whose benign course usually leads to involution, the multiple variant of this condition involves several organs and systems, triggering potential clinically relevant implications. Although the underlying aetiology of MNH has not been fully elucidated, an intricate interplay between genetic and environmental factors is postulated. Although we lack a specific causal gene, several studies indicate possible alterations in genes related to angiogenesis and vascular development, highlighting the intrinsic complexity of its origin. Diagnosis of this entity is based on a thorough clinical evaluation, including accurate characterisation of cutaneous and visceral lesions. The use of imaging techniques, such as ultrasound, magnetic resonance imaging and computed tomography, plays an essential role in determining the extent and location of internal haemangiomas. The management of IMH requires an individualised approach, with various therapeutic modalities available; from active surveillance to the application of corticosteroids, anti-angiogenic drugs, surgery and laser therapies. In addition,

the use of propranolol is considered, given its previously demonstrated efficacy in infantile haemangiomas. This review aims primarily to highlight those findings that should raise suspicion of NMH, as well as to briefly develop the current diagnostic approach and possible therapeutic options.

Key words: Neonatal Multiple Haemangiomatosis, Haemangioma, Congenital and vascular malformation.

1. Introducción

Los hemangiomas son los tumores benignos más comunes en los niños [1]. Su prevalencia en los primeros días de vida oscila del 1% al 3%, incrementándose alrededor del 10% en el primer año. Aproximadamente el 90% de estos tumores aparecen durante el primer mes de vida. Hay una marcada tendencia hacia las niñas, en relación de 3:1 en comparación con los niños. Los hemangiomas infantiles (HI) se clasifican en tres categorías según su ubicación y apariencia: superficiales (65%), que están en la capa más externa de la piel y tienen una forma similar a una fresa; profundos (15%), que afectan a capas más internas del epitelio y a menudo la piel circundante permanece intacta debido a la profundidad del tumor y mixtos (20%) [2], que combinan características de los dos tipos mencionados previamente.

La evolución de estos tumores sigue un patrón característico, con una fase inicial de rápida proliferación endotelial, seguida por una etapa más lenta de involución, que en la mayoría de los casos culmina en una regresión completa. Si bien la patogenia aún es desconocida, se considera que puede constituir una respuesta aberrante de las células madre pluripotentes a estímulos como la hipoxia y el sistema renina-angiotensina². Se estima que la involución máxima de los hemangiomas ocurre alrededor de los 10 años. Aunque la mayoría de los pacientes tiene una única lesión, en algunos casos pueden aparecer múltiples hemangiomas cutáneos (cinco o más lesiones), y en otros, hemangiomas segmentarios (de mayor tamaño y que afectan una región cutánea específica, a menudo en forma de "placa"); los cuales pueden llevar a una afectación más allá de la piel, involucrando órganos internos. Es importante reconocer esta asociación para evaluar exhaustivamente a estos niños, determinar el alcance de la afectación sistémica y prevenir posibles complicaciones.

En cuanto a la terminología refiere, la presencia de cinco o más hemangiomas cutáneos se conoce como hemangiomatosis neonatal benigna. En estos casos, es crucial descartar la participación sistémica, ya que la tasa de mortalidad puede ser del 40% al 60%. No obstante, cuando múltiples lesiones se asocian con afectación visceral, la patología recibe el nombre de hemangiomatosis difusa neonatal.

2. Caso clínico

Niña de 38+4 semanas de gestación, nacida por parto eutócico, con las siguientes medidas antropométricas, peso: 2668 kg (p13, -1,16 DE), Talla: 49 cm (p48, -0,07 DE), y perímetro cefálico 32 cm (p8, -1,43 DE), presenta al nacimiento máculas eritematovioláceas en encía superior, labio, región cervical anterior, tórax, miembro superior derecho, espalda y sacro, compatibles con angiomas. No signos dismórficos, no cefalohematoma y fontanela anterior normotensa. Orejas de implantación normal y clavículas normales. Ingresa en Pediatría con buen estado general. Bien perfundida y sin alteraciones en la exploración física general. Vital y reactiva con buen tono. Reflejos arcaicos presentes y simétricos. No signos de focalidad neurológica.

A las 36 horas de vida se realiza bilirrubina transcapilar y se obtiene un valor de 17,23 mg/dL y se decide instaurar fototerapia al 80%, durante 24 horas. Transcurridas las mismas, se retira fototerapia con nueva bilirrubina capilar, de 22,30 mg/dL, lo que obligó a la reinstauración de la misma durante 20 horas (control de bilirrubina a la retirada: 8,76 mg/dL). A los dos días de vida, se realiza analítica completa en la que se objetiva policitemia con los siguientes valores: **Hematocrito**

(Hcto) de **72,9 %**, **Hemoglobina (Hb)** de **23,7 g/dL**. **Número de hematíes** de **6,12 X 10⁶/ μL**. Se realizaron controles periódicos con cifras similares en descenso hasta normalización a los 7 días de vida: Hcto: 57%. Hb: 19,2 g/dL y número de hematíes de 5,18 X 10⁶/ μL. Además, se realizó tira reactiva de orina y prueba de sangre oculta en heces (SOH), las cuales resultaron negativas.

Se realizó parte interconsulta (PIC) al servicio de Dermatología, quienes descartaron, mediante ecografía la presencia de frémito en cada una de las lesiones. Se descartó la presencia de lesiones sugestivas de malformación linfática y de tipo lipomatoso. Se recomendó vigilar la aparición de vesículas en mácula situada en zona lumbar (flanco derecho), siendo la paciente diagnosticada de malformación capilar difusa aislada.

A las 72 horas de vida, se realizó Ecocardiografía Doppler (Modo M-Bidimensional) con ecógrafo neonatal sin observarse alteraciones más allá de un Foramen Oval Permeable amplio. Se solicitó PIC a oftalmología y se obtuvo un fondo de ojo normal. En la analítica extraída al tercer día de vida se obtuvieron valores de triglicéridos de **258 mg/dL** con siguiente control al alta de **247 mg/dL** y **Colesterol: 215 mg/dL**.

Por otro lado, la ecografía transfontanelar (ETF) objetivó una imagen pseudonodular ecogénica de 4 mm sin continuación con el plexo coroideo y de dudosa significación. Se recomendó control ecográfico en los 30 días posteriores. Al alta, la ETF no mostró cambios significativos respecto a la ecografía previa. La ecografía abdominal y lumbosacra no revelaron alteraciones de interés.

A los 4 días de vida, la paciente debutó con fiebre de 38,7 °C con contaminación de urocultivo y positividad del hemocultivo para *Enterococcus faecalis*. Se inició antibioterapia con Ampicilina 300 mg/kg y Cefotaxima 150 mg/kg/día que se mantuvieron 5 y 3 días respectivamente. A los 5 días de tratamiento, se mantuvo Ampicilina con reducción de la dosis al 50 % hasta cumplir 10 días de tratamiento. A los 9 días de vida, se realiza nuevo PIC a dermatología debido a afectación del labio inferior. Se valora como malformación capilar difusa compatible con espectro CLAPO (Figura 1) y se mantiene actitud expectante con revisión prevista en los 30 días posteriores. Se realizó analítica al alta y la paciente fue diagnosticada de Malformación Capilar Difusa Generalizada con posible espectro (CLAPO). Finalmente, se recomendó mantenimiento de la toma de pecho a demanda, con posibilidad de suplementar con biberón leche materna/fórmula de entre 70-90 mL) y Vitamina D3 6 gotas diarias (400 UI hasta los 12 meses). Evitar ambientes con humo y aglomeraciones, así como extremar higiene de manos en todo momento.

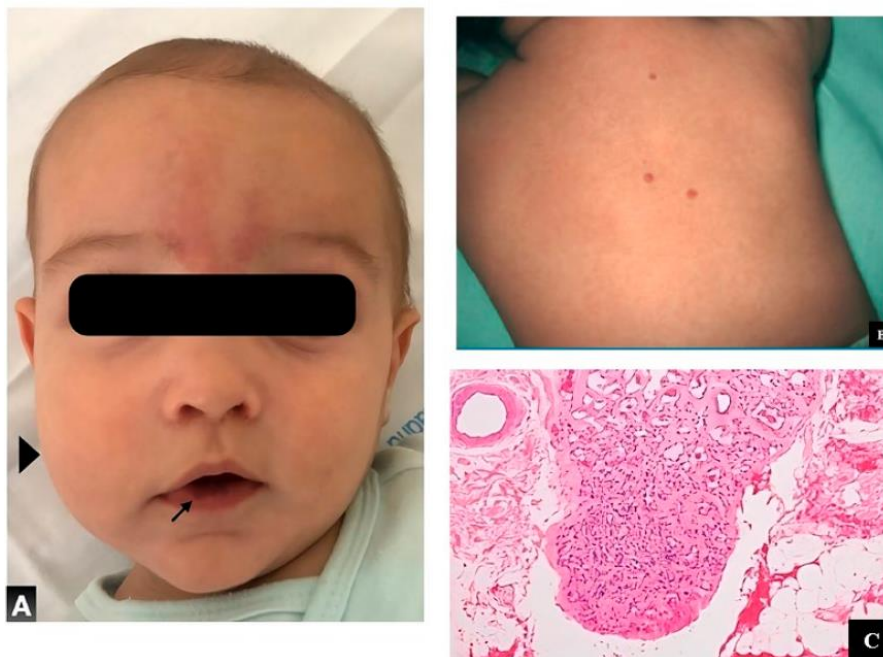


Figura 1 (a) Malformación capilar intercililar y del labio inferior (flecha) con asimetría facial derecha (punta de flecha) [3]; (b) Angiomas múltiples en la espalda; (c) Corte histológico de un Hemangioma Congénito [4]. Neoplasia lobulada profundamente asentada compuesta de vasos bien definidos [5].

3. Discusión

El abordaje de los hemangiomas infantiles plantea diversos desafíos clínicos y terapéuticos. Estos tumores benignos, representativos de la población infantil, presentan una prevalencia variable según el periodo de vida, con un aumento marcado en el primer año. Su localización y el aspecto permiten su clasificación en tres categorías principales: superficiales, profundos y mixtos, pudiendo manifestarse en diferentes regiones anatómicas (más frecuentes en cabeza y cuello) con independencia de la misma.

La presencia de hemangiomas múltiples en recién nacidos, tanto cutáneos como viscerales, plantea un desafío diagnóstico y de manejo. Aunque se ha utilizado la terminología de hemangiomatosis cutánea benigna (HCB) y hemangiomatosis neonatal difusa (HND), es evidente que estas denominaciones no abarcan completamente la gama de manifestaciones clínicas. Es importante resaltar que, tanto los hemangiomas en tratamiento como los no tratados pueden causar complicaciones cutáneas que derivan en desfiguraciones permanentes [6]. En cuanto a la afectación extracutánea, en particular la hepática, presenta implicaciones significativas en términos de pronóstico y mortalidad.

Existen diversas opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de los Hemangiomas Infantiles (HI). Sin embargo, es importante destacar que algunas de estas alternativas se encuentran en fase de investigación, mientras que otras carecen de un perfil de seguridad suficientemente establecido. La realización de investigaciones futuras resulta fundamental para validar y respaldar el uso seguro alguna de estas alternativas, con el objetivo de potenciar su utilidad clínica.

Corticoides y el uso extendido de los Betabloqueantes orales

Históricamente, los hemangiomas infantiles complicados eran tratados mediante el uso de corticoides sistémicos [7]. Sin embargo, esta estrategia ha sido relegada debido a sus efectos secundarios. Desde el año 2008, los betabloqueantes orales se consideran el tratamiento de primera elección dada su efectividad demostrada y su óptimo perfil de seguridad. Su utilización contempla indicaciones claras como: hemangiomas que representan un riesgo para la vida por su localización como la localización naso-labial, periocular o aquellos de localización facial, siendo estos últimos causantes de la mayoría de secuelas desfigurantes o por potencial compromiso de la vía respiratoria. Aunque el propranolol y otros betabloqueantes [8-9] han demostrado éxito en el tratamiento de hemangiomas, es fundamental considerar cuidadosamente su uso, especialmente en poblaciones específicas con contraindicaciones médicas.

Entre los efectos adversos comunes derivados del tratamiento con propranolol se engloban los trastornos del sueño debido a la elevada liposolubilidad del propranolol; lo que facilita su rápida difusión por la BHE. Es también común el enfriamiento o enrojecimiento transitorio las extremidades en su porción distal. Entre otros efectos menos habituales, se deben mencionar la hipotensión, el broncoespasmo, la hipoglucemia, la bradicardia y la hiperpotasemia. Además, se consideran contraindicaciones absolutas para el uso del propranolol la hipoglucemia, el bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, así como cualquier antecedente de RAM conocida al propranolol [7, 10-11]. Como recomendación principal se sugiere la administración de la dosis alrededor en las comidas principales, así como la identificación de los signos de hipoglucemia por parte de los cuidadores como la sudoración, taquicardia o un estado de ansiedad y nerviosismo, también puede resultar de utilidad. Es por ello que antes de iniciar el propranolol, se requiere de la realización de una exploración exhaustiva que confirme la presencia de pulsos periféricos y descarte la presencia de posibles soplos o ruidos cardíacos anormales. Toda exploración anómala, deberá de completarse con un electrocardiograma (ECG) y/o ecocardiograma.

Su administración suele prolongarse durante al menos 6 meses, aunque la respuesta inicial suele producirse a las 3 ó 4 semanas de iniciar el tratamiento. De acuerdo con la evidencia actual se recomienda iniciar el propranolol a dosis de 1 mg/kg al día, dividida en dos veces al día [7, 10]. Posteriormente, la dosis se debe incrementar cada 7 días de 0,5 a 1 mg/kg/día, hasta un máximo de 2 ó 3 mg/kg/día. El total de la dosis administrada tras este incremento se debe de dividir en 2 tomas tal y como se recomienda con la dosis de inicio. En situaciones especiales como sospecha de

malformación sindrómica (Síndrome CLAPO, PHACE), anomalías cardíacas (coartación aórtica entre otras) o prematuridad, se recomiendan incrementos de dosificación más discretos. En cualquier caso, se recomienda ajustar la dosis en función del peso del paciente.

Entre los beta bloqueantes alternativos al propranolol, cabe destacar al Nadolol, que puede ser utilizado debido a su elevada eficacia y seguridad en aquellas situaciones en las que el propranolol no resulta efectivo [12]. Sin embargo, (McGillis. E, et al, 2020) reportó un caso de exitus por un problema de biodisponibilidad y excreción del fármaco [13].

Por último, es necesario exponer que el uso de betabloqueantes orales es una práctica recurrente en el tratamiento de hemangiomas complicados pese a la falta de un consenso generalizado. Esta brecha actual es una oportunidad para que futuras revisiones incorporen una actualización sobre aquellas indicaciones específicas y controvertidas que, a la fecha de publicación de este artículo, aún se encuentran en discusión.

Empleo de Betabloqueantes tópicos

Con todo, los betabloqueantes de uso tópico son una opción más en el abanico terapéutico. La terapia tópica se considera una alternativa complementaria a la vigilancia activa en los hemangiomas de bajo riesgo. Se observó que el maleato de timolol al 0,5 % resulta efectivo en el período proliferativo de HI pequeños y superficiales [14].

Terapia láser: Láser PDL y Láser Nd-YAG

El empleo de la terapia láser podría ser considerado como primera opción terapéutica, sin embargo, por lo general, este procedimiento se reserva para los hemangiomas ulcerados sin respuesta a betabloqueantes o para el tratamiento de las telangiectasias residuales que permanecen tras la regresión del hemangioma [15]. Existen 2 tipos: láser de colorante pulsado (PDL) y Láser Nd-YAG. Por un lado, la terapia con PDL es una herramienta útil en el tratamiento de la HI, con notable mejoría de telangiectasias y eritema y con bajo riesgo de complicaciones. La PDL suele introducirse tras la fase proliferativa máxima [16]. Sin embargo, (Nakazono, M., et al, 2022) [17] llevaron a cabo un estudio de cohortes retrospectivo donde revisaron el empleo de PDL en una cohorte de 53 casos clasificados como bajo riesgo; con un valor mediano del tamaño lesional de 10 mm. Evaluaron aquellos cambios producidos post-aplicación de PDL y pudieron observar cambios cutáneos residuales en el 77,6% de las lesiones, como anetodermia, telangiectasia, eritema, hiperpigmentación, piel redundante y tejido fibroadiposo. Concluyendo así que el tratamiento de HI de pequeño tamaño y bajo riesgo puede conducir a problemas estéticos secundarios a su uso.

La utilización del láser Nd: YAG de pulso largo, es considerado junto con el PDL como una de las terapias láseres más comunes en el tratamiento de este tipo de lesiones [18]. Se ha demostrado que la combinación de terapia láser múltiple con propranolol oral es superior a la utilización del láser en monoterapia [19]. Además, el empleo de timolol en combinación con la terapia láser demostró ser más eficaz que y causar menores reacciones adversas que la monoterapia [20].

Escleroterapia; Bleomicina y Triamcinolona como principales agentes

La Bleomicina es considerada como uno de los agentes esclerosantes más utilizados con efectos beneficiosos en los HI [21]. Se caracteriza por producir un efecto esclerosante local sobre las células endoteliales con una reacción inflamatoria inespecífica [22]. Su uso se ha sugerido en pacientes refractarios al tratamiento con propranolol. Por ello, (Tiwari, P., et al, 2023) [23] realizaron un ensayo clínico en el que se incluyeron a pacientes no respondedores o parcialmente respondedores al tratamiento con betabloqueantes. Estos, fueron tratados con Bleomicina intralesional (0,5 UI/kg) y se empleó la ecografía Doppler [24] tanto para facilitar la inoculación del agente, como para evaluar la eficacia de la escleroterapia a través de los siguientes parámetros; Índice de Resistencia (IR), Índice de Pulsatilidad (IP) y Velocidad Sistólica Pico (VSP). Obtuvieron el valor de cada parámetro para cada lesión en 2 situaciones, en el momento antes de la inoculación y a los 3 meses post-escleroterapia

respectivamente. Llegando a concluir que la escleroterapia con Bleomicina y Triamcinolona resultó efectiva en el tratamiento de lesiones resistentes al empleo de betabloqueantes.

Tratamiento quirúrgico

Es un hecho la introducción de los betabloqueantes, ha relegado a la cirugía quirúrgica a un segundo plano de actuación. Sin embargo, todavía existen indicaciones absolutas en los que la intervención se antoja imprescindible como: pacientes con lesiones ulceradas, hemangiomas de gran dimensión o pacientes con secuelas estéticas tras la involución de la propia lesión [25].

Empleo de Inmunosupresores

La introducción del sirolimus [26] como tratamiento para las malformaciones vasculares ha revolucionado el enfoque terapéutico. Su mecanismo de acción específico en la vía mTOR ha demostrado eficacia en el tratamiento de diversas afecciones vasculares, incluidos los hemangiomas. Sin embargo, la necesidad de estudios a largo plazo y la integración de esta terapia en el contexto de opciones existentes, como la cirugía y otros procedimientos intervencionistas, plantea un atractivo reto de investigación.

Otros tratamientos

La literatura contempla otras opciones de tratamiento sistémico para la angiomasia como son el uso de IECAS como el captopril, la piangiangmicina intralesional¹ o agentes quimioterápicos como la vincristina intravenosa. No obstante, se ha reducido su aplicación, debido a la incidencia de reacciones adversas y efectos secundarios en lactantes.

Por otro lado, el Síndrome CLAPO [3] (Capillary malformation of the Lower lip, Lymphatic malformation of the face, Asymmetry, and Partial/generalized Overgrowth) es una entidad clínica caracterizada por la presencia de malformaciones capilares en el labio inferior, malformaciones linfáticas en la región facial y cervical [27-28], asimetría en la cara o extremidades, así como un crecimiento parcial o generalizado. Este síndrome se presenta de manera esporádica y se ha asociado con mutaciones somáticas en el gen PIK3CA [29-30], así como con otros síndromes relacionados con la vía PI3K/AKT [31-32], como el síndrome de megalencefalia-malformación capilar-polimicrogiria (MCAP). La identificación de la malformación capilar en el labio inferior es una característica distintiva del Síndrome CLAPO, lo que enfatiza la importancia de la detección temprana y la monitorización constante para identificar la posible aparición de malformaciones linfáticas y sobrecrecimiento en diversas zonas del cuerpo (Figura 1A).

4. Conclusiones

En conclusión, la Hemangiomasia Neonatal Múltiple (HNM) se manifiesta como una patología de excepcional complejidad y baja incidencia, caracterizada por la coexistencia de hemangiomas cutáneos y viscerales en recién nacidos y lactantes. Aunque la etiología subyacente de la HNM no ha sido plenamente dilucidada, se reconoce claramente la intrincada interacción entre factores genéticos y ambientales en su desarrollo.

El diagnóstico de la HNM se fundamenta en una evaluación clínica meticulosa, respaldada por el empleo de técnicas avanzadas de diagnóstico por imagen. El manejo terapéutico de esta compleja patología exige un enfoque individualizado que englobe diversas modalidades, desde la vigilancia activa hasta el uso de corticoides, fármacos antiangiogénicos, procedimientos quirúrgicos, terapias láser y el potencial uso de propranolol.

El manejo terapéutico de esta compleja patología exige un enfoque individualizado que englobe diversas modalidades. Entre las alternativas terapéuticas destacan el uso de corticoides, fármacos

¹ **Piangiangmicina intralesional** es una combinación de Bleomicina A5 intralesional + lidocaína + Suero Fisiológico + dexametasona.

antiangiogénicos y procedimientos quirúrgicos. Además, se ha observado un potencial uso de betabloqueantes orales, como el propranolol, que ha emergido como una opción eficaz, especialmente en casos con riesgo de vida o compromiso respiratorio. También se han explorado betabloqueantes tópicos. Además, las terapias láser, como el láser PDL (láser de colorante pulsado) y el Láser Nd-YAG, han demostrado utilidad en el tratamiento de los hemangiomas cutáneos. Es fundamental resaltar la importancia de una revisión exhaustiva de las opciones terapéuticas disponibles, considerando rigurosamente los riesgos y beneficios inherentes a cada modalidad.

En un panorama en el que prevalecen cuestiones discutibles y áreas de investigación, como el uso combinado de enfoques terapéuticos y la definición precisa de criterios para el tratamiento, es esencial que continuemos avanzando en la comprensión de la HNM.

Conflictos de Intereses: Los autores no declaran conflictos de intereses.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas son usadas en este manuscrito:

μL: Microlitros.

AKT: Proteína cinasa B (también conocida como PKB, proteína quinasa B).

BHE: Barrera Hematoencefálica.

CLAPO: Capillary malformation of the Lower lip, Lymphatic malformation of the face, Asymmetry, and Partial/generalized Overgrowth. *Traducción:* Malformación capilar del labio inferior, malformación linfática de la cara, Asimetría y Sobrecrecimiento parcial/generalizado.

cm: centímetros.

DE: Desviación Estándar.

EKG: electrocardiograma.

ETF: Ecografía Transfontanelar.

g/dL: gramos por decilitro.

Hb: Hemoglobina (g/dL).

HCB: Hemangiomatosis Cutánea Benigna.

Hcto: Hematocrito (%).

HI: Hemangioma infantil.

HND: Hemangiomatosis Neonatal Difusa.

HNM: Hemangiomatosis Neonatal Múltiple.

IP: Índice de Pulsatilidad. Parámetro de ecografía Doppler.

IR: Índice de resistencia. Parámetro de ecografía Doppler.

kg: Kilogramos.

MCAP: Megalencephaly-Capillary Malformation. *Traducción:* síndrome de megalencefalia capilar-polimicrogiria.

mg/dL: miligramos por decilitro.

mg/dL: miligramos por decilitro.

mg/kg: miligramos por kilogramo por día.

mg/kg: miligramos por kilogramo.

mL: mililitro.

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin. *Traducción:* diana de la rifampicina en mamíferos.

p13, p48, p8: Percentiles.

PDL: pulsed dye laser. *Traducción:* láser de colorante pulsado.

PIC: Parte Interconsulta.

PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha. *Traducción:* Subunidad alfa de la subunidad catalítica de la fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa.

RAM: Reacción Medicamentosa Adversa.

SOH: Sangre oculta en Heces.

UI/kg: unidades internacionales por kilogramo.

UI: unidades internacionales.

VSP: Velocidad Sistólica Pico. Parámetro de ecografía Doppler.

X 10⁶/μL: Microlitros por millón.

Referencias Bibliográficas

- Ding Y, Zhang JZ, Yu SR, Xiang F, Kang XJ. Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. *World J Pediatr.* 2020 Aug; 16(4):377-384. doi: 10.1007/s12519-019-00327-2. PMID: 31853885.
- Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LF. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2021; 85(6):1379-1392. doi: 10.1016/j.jaad.2021.08.019.
- Moreno Alfonso JC, López Gutiérrez JC, Triana Junco PE, San Basilio Berenguer M. *Anales de Pediatría* 2023; 98(4): 321-322.
- Balbín E, de la Cueva P, Valdivielso M, Mauleón C, Hernanz JM. Hemangiomatosis difusa neonatal: Diffuse neonatal hemangiomatosis. *Dermatología Pediátrica. Acta Pediatr Esp.* 2008; 66(9): 452-454.
- Llamas-Velasco M, Mentzel T. Molecular Diagnostics of Vascular Tumors of the Skin. *The American Journal of Dermatopathology* 2020 -05-01; 42(11):799.
- Li W, Kang J, Bai S, Yuan L, Liu J, Bi Y, Sun J, He Y. Skin sequelae in patients with infantile hemangioma: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2023 Feb; 182(2):479-488. doi: 10.1007/s00431-022-04688-1. PMID: 36434402.
- Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 2019; 143(1):e20183475.
- Janot K, Boustia F, Maruani A, Lorette G, Herbreteau D. Angiomes superficiels: traitements. *La Presse médicale (1983)* 2019 Apr; 48(4):388-397.
- Dekeuleneer V, Seront E, Van Damme A, Boon LM, Vikkula M. Theranostic Advances in Vascular Malformations. *J Invest Dermatol.* 2020; 140(4):756-763. DOI: 10.1016/j.jid.2019.10.001.
- Solman L, Glover M, Beattie PE, Buckley H, Clark S, Gach JE, Giardini A, Helbling I, Hewitt RJ, Laguda B, Langan SM, Martinez AE, Murphy R, Proudfoot L, Ravenscroft J, Shahidullah H, Shaw L, Syed SB, Wells L, Flohr C. Oral propranolol in the treatment of proliferating infantile haemangiomas: British Society for Paediatric Dermatology consensus guidelines. *Br J Dermatol.* 2018; 179(3):582-589. <https://doi.org/10.1111/bjd.16779>.
- Gupta R. Propranolol for vascular anomalies: Efficacy and complications in pediatric patients. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2023 May-Jun; 28(3):194-205. doi: 10.4103/jiaps.jiaps_117_22. PMID: 37389387; PMCID: PMC10305951.
- Pope E, Lara-Corrales I, Sibbald C, Liy-Wong C, Kanigsberg N, Drolet B, et al.. Noninferiority and safety of nadolol vs propranolol in infants with infantile hemangioma: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* (2022) 176(1):34–41. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.4565.
- McGillis E, Baumann T, LeRoy J. Death associated with nadolol for infantile hemangioma: A case for improving safety. *Pediatrics.* 2020; 145(1). doi: 10.1542/peds.2019-1035.
- Sebaratnam DF, Rodríguez Bandera AL, Wong LF, Wargon O. Infantile hemangioma. Part 2: Management. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 85(6):1395-1404. doi: 10.1016/j.jaad.2021.08.020.
- Zwicker K, Powell J, Cummings C. Vascular anomalies in childhood: When to treat and when to refer. *Paediatrics & Child Health.* 2022; 27(5):310-314. doi: 10.1093/pch/pxac057.

16. Shah SD, Mathes EF, Baselga E, Frieden IJ, Powell J, Garzon MC, Morel KD, Lauren CT, Mancini AJ, Chamlin SL, Ríos M, Belmesk L, McCuaig CC. Multicenter retrospective review of pulsed dye laser in nonulcerated infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 2023; 40(1):28-34. doi: 10.1111/pde.15132.
17. Nakazono M, Kagimoto S, Koike T, Satake T, Maegawa J. Clinical outcomes of small infantile hemangiomas treated with pulsed dye laser. *Dermatol Surg*. 2022; 48(8):833-837. doi: 10.1097/DSS.0000000000003491.
18. Zutt M. Laser treatment of vascular dermatological diseases using a pulsed dye laser (595 nm) in combination with a Neodym: YAG-laser (1064 nm). *Photochem Photobiol Sci*. 2019; 18(7):1660-1668. doi: 10.1039/c9pp00079h.
19. Sugimoto A, Aoki R, Toyohara E, Ogawa R. Infantile hemangiomas cleared by combined therapy with pulsed dye laser and propranolol. *Dermatol Surg*. 2021; 47(8):1052-1057. doi: 10.1097/DSS.0000000000003018.
20. Huang H, Chen X, Cai B, Yu J, Wang B. Comparison of the efficacy and safety of lasers, topical timolol, and combination therapy for the treatment of infantile hemangioma: A meta-analysis of 10 studies. *Dermatol Ther*. 2022; 35(12):e15907.
21. Kumar R, Tiwari P, Pandey V, Kar AG, Tiwary N, Sharma SP. A clinicopathological study to assess the role of intralesional sclerotherapy following propranolol treatment in infantile hemangioma. *J Cutan Aesthet Surg*. 2021; 14(4):409-415. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_103_20.
22. Pandey V, Tiwari P, Sharma SP, Kumar R, Singh OP. Role of intralesional bleomycin and intralesional triamcinolone therapy in residual hemangioma following propranolol. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018; 47(7):908-912.
23. Tiwari P, Bera RN, Pandey V. Bleomycin-triamcinolone sclerotherapy in the management of propranolol-resistant infantile hemangioma of the maxillofacial region: A single-arm prospective evaluation of clinical outcome and Doppler ultrasound parameters. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2023; 124(1S):101313. doi: 10.1016/j.jormas.2022.10.012.
24. Guo L, Wang M, Song D, Sun J, Wang C, Li X, Wang L. Additive value of single intralesional bleomycin injection in the management of propranolol for proliferative infantile hemangioma. *Asian J Surg*. 2023; S1015-9584(23)00828-X. Advance online publication. doi: 10.1016/j.asjsur.2023.05.170.
25. Beqo BP, Gasparella P, Flucher C, Spindel S, Quehenberger F, Haxhija EQ. Indications for surgical resection of complicated infantile hemangiomas in the β -blocker's era: A single-institution experience from a retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2023; 109(4):829-840. doi: 10.1097/JIS9.0000000000000324.
26. Neonatal Vascular Tumors. March 2021; *Clinics in Perinatology* 48(1):181-198. DOI:10.1016/j.clp.2020.11.011.
27. Rodríguez-Laguna, L.; Ibañez, K.; Gordo, G.; García-Minaur, S.; Santos-Simarro, F.; Agra, N.; Vallespín, E.; Fernández-Montaña, V.E.; Martín-Arenas, R.; Del Pozo, Á.; González-Pecellín, H.; Mena, R.; Rueda-Arenas, I.; Gomez, M.V.; Villaverde, C.; Bustamante, A.; Ayuso, C.; Ruiz-Perez, V.L.; Nevado, J.; Lapunzina, P.; Lopez-Gutierrez, J.C.; Martinez-Glez, V. "CLAPO syndrome: identification of somatic activating PIK3CA mutations and delineation of the natural history and phenotype." *Genet. Med.*. 20(8): 882-889. (2018). (PMID: 29446767).
28. Su LX, Sun Y, Wang Z, Wang D, Yang X, Zheng L, Wen M, Fan X, Cai R. Complex vascular anomalies and tissue overgrowth of limbs associated with increased skin temperature and peripheral venous dilatation: parks weber syndrome or PROS? *Hereditas*. 2022; 159(1):1. DOI: 10.1186/s41065-021-00217-6.
29. Canaud G, Hammill AM, Adams D, Vikkula M, Keppler-Noreuil KM. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16(1):306. DOI: 10.1186/s13023-021-01929-8.
30. Ufuk F. (2021). Case 289: PIK3CA-related Overgrowth Spectrum (PROS): CLOVES Syndrome and Coexisting Fibroadipose Vascular Anomaly. *Radiology*, 299(2), 486–490. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021192803>.
31. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018; 558(7711):540.
32. Kunimoto K, Yamamoto Y, Jinnin M. ISSVA Classification of Vascular Anomalies and Molecular Biology. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(4):2358. doi: 10.3390/ijms23042358.

