

EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD DE LOS CORTICOIDES SISTÉMICOS A ALTAS DOSIS EN HEMANGIOMAS

Clinical efficacy and security of high doses of systemic corticoids in hemangiomas

Robert Tincopa-Grados⁽¹⁾, Nancy Alemán-Pedraja⁽²⁾, Pablo Membrides-Pérez⁽³⁾, Orestes Suárez-Morales⁽⁴⁾

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo y de intervención sobre un universo de 201 pacientes con 238 hemangiomas que acudieron a una consulta semanal en el Hospital Infantil 'José Luis Miranda' de Santa Clara, Cuba, en el período de septiembre 2003 a febrero 2005 (18 meses). El estudio comprendió todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión: tumores de crecimiento acelerado que se asientan sobre estructuras relevantes funcionales y estéticas, en zonas de fácil ulceración e infección y en la hemangiomatosis neonatal difusa. Los pacientes seleccionados fueron 24 para ser tratados con corticoides sistémicos (CS); culminaron satisfactoriamente 21 con 28 hemangiomas. Se administró prednisona, a la dosis de 3 mg/kg/día, por la mañana, durante 12 semanas, posteriormente la dosis fue disminuida en forma progresiva. El propósito fue establecer la eficacia clínica y determinar los efectos adversos de los CS a altas dosis; así mismo, se trató de precisar con que frecuencia se utiliza este tratamiento. El registro de la información se realizó por medio de 2 fichas de recolección de datos que se basaron en el interrogatorio, examen físico y exámenes de laboratorio los que fueron realizados al inicio del tratamiento, al mes y a los 3 meses de comenzado la terapia. La eficacia de los CS en los hemangiomas fue 90,5%; la mayoría de los niños tratados no vio afectado su desarrollo corporal (percentiles de peso y talla sin cambios significativos). Hubo reacciones adversas en la mayoría de los niños, prevalecieron la cara de luna llena, excitabilidad, ulceración e infección de la lesión, perturbaciones digestivas y elevación de transaminasas. El 12% de los hemangiomas tuvo que ser tratado con CS.

Palabras clave: Hemangiomas, Corticoides sistémicos, Hemangiomatosis neonatal, Reacciones adversas.

Dermatol Peru. 2005;15(3):196-205

ABSTRACT

An intervention and prospective study was made on a universe of 201 patients with 238 hemangiomas who went to a weekly consultation in the Infantile Hospital 'José Luis Miranda' of Santa Clara, Cuba, in the period of September 2003 to February 2005 (18 months). This study contained all the patients that fulfilled the criteria of inclusion: tumors of rapid growth that assent on prominent structures of functional or esthetical character, in zones of easy ulceration and infection and in a diffuse neonatal hemangiomatosis. The patients selected were 24 to be dealt with systemic corticosteroids (SCS). Of these, 21 culminated satisfactorily with 28 hemangiomas. They were administered prednisone at a dosage of 3 mg/kg/day, in the mornings during 12 weeks, declining subsequently the dose in a progressive form.

The purpose was to establishing the clinical effectiveness and to determine the adverse effects due to the therapeutic with SCS at high dose. Similarly, we tried to precise with which frequency this treatment is utilized. The register of the information was carried out throughout 2 cards of data collection that were based on the interrogation, physical examination and laboratory exams, those last ones were made at the beginning of the treatment, after one month and at 3 months of begun the therapy. It was revealed that the effectiveness of the SCS in the haemangioma was 90,5%. The majority of the treated children were not seen affected in their corporal development, without significant changes in their percentiles of weight and size. The adverse reactions were presented in the majority of the children, prevailing the cushingoid faces, the excitability, the ulceration and infection of the injury, digestive disruption and elevation of transaminases. Of all the hemangiomas, 12% had to be dealt with SCS.

Keywords: Hemangiomas, systemic corticosteroids; Neonatal hemangiomatosis; Adverse reactions

1. Médico Dermatólogo. Práctica privada.

2. Jefe del servicio de Dermatología. Hospital Pediátrico 'José Luis Miranda'. Santa Clara, Cuba.

3. Jefe del servicio de Dermatología. Hospital 'Arnaldo Millán Castro'. Santa Clara, Cuba.

4. Cirujano Plástico. Médico asistente del Hospital 'Arnaldo Millán Castro'. Santa Clara, Cuba.



INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas son los tumores más frecuentes de la infancia. Estos tumores son de naturaleza benigna; sin embargo, su rápido crecimiento los puede tornar destructivos, incluso con riesgo vital en alrededor de 1% de los casos⁽¹⁻³⁾.

Poseen una incidencia de 5 a 10% al año de edad, son más frecuentes en la raza caucásica, en el sexo femenino (3:1) y en los prematuros de menos de 1500 g⁽⁴⁾. Se postula que la mayoría de hemangiomas ocurre de forma esporádica; sin embargo, se ha reportado la transmisión familiar tipo autosómica dominante con moderada o alta penetración. Se obtuvo historia familiar en 10% de los pacientes en un grupo de investigación^(5,6).

Los hemangiomas son más frecuentes en la cara y el cuello⁽⁷⁾. Proceden del endotelio vascular y suelen distribuirse a lo largo de las líneas de fusión embrionarias. Bischoff sustenta esta hipótesis y agrega que los hemangiomas se inician cuando ocurre una mutación somática en un único endotelio progenitor, es decir, propone un tipo de expansión monoclonal de células endoteliales^(8,9). Estas mutaciones pueden conducir a una actividad desreguladora de uno o más genes que controlan el desarrollo del endotelio vascular. Esta desregulación del desarrollo endotelial puede producir una disrupción del patrón de expresión genética en células vecinas e influenciar en el desarrollo de hemangiomas sobre las líneas de fusión embrionarias⁽⁹⁾.

Solo una tercera parte de los hemangiomas se aprecian al nacer como manchas telangiectásicas o equimóticas que con frecuencia se pueden confundir con los traumatismos del parto. La mayoría se manifiesta durante el período neonatal, en las dos primeras semanas de vida⁽¹⁰⁾.

Debido a que la mayoría de las anomalías vasculares inicialmente es parecida, es importante establecer una nomenclatura precisa que clasifique a estas lesiones. Atendiendo tanto a sus rasgos celulares como a sus características clínicas y a su evolución natural, en 1982, Mulliken y Glowacki describieron un nuevo sistema de clasificación que simplifica enormemente la nomenclatura, tiene una gran utilidad clínica y está sólidamente basada en diferencias biológicas inmunohistoquímicas, radiológicas y hemodinámicas⁽¹¹⁾ (Tabla 1).

Las anomalías vasculares se dividen en dos grandes grupos: los hemangiomas y las malformaciones vasculares. Los hemangiomas se pueden clasificar según su profundidad en superficiales, profundos, mixtos y viscerales⁽¹²⁾. (Tabla 2).

La intervención médica es requerida con frecuencia cuando los hemangiomas son extensos, ulcerativos o se asienten sobre estructuras vitales. Un 10% de los hemangiomas puede causar complicaciones que requieren tratamiento activo, como los casos de crecimiento rápido y sin señales de involución. Otras indicaciones para el tratamiento incluye fallo cardíaco, ubicación en vías aéreas, recto, ano o genitales, obstrucción auditiva, complicaciones oculares, coagulopatías, ulceración o infección⁽¹³⁾.

Entre los tratamientos locales, la terapia compresiva que usa una cubierta autoadhesiva ha sido efectiva en el tratamiento de hemangiomas acrales. La oclusión con film de poliuretano es usada para disminuir el dolor y apresurar la curación de hemangiomas ulcerativos⁽¹⁴⁾. La terapia con corticoides locales y antibióticos locales también ha sido útil en hemangiomas que tienden a ulcerarse. El uso de corticoides tópicos de alta potencia ha sido reportado beneficioso en hemangiomas de pequeño tamaño pero no se recomienda su uso en hemangiomas extensos⁽¹⁵⁾. El tratamiento antibiótico sistémico es usualmente necesario si la lesión se encuentra infectada⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Los corticoides intralesionales son frecuentemente usados por oftalmólogos para el tratamiento de hemangiomas periorcarios y puede ser usado en hemangiomas localizados en otras regiones. Múltiples inyecciones son usualmente necesarias, se ha reportado complicaciones como necrosis y atrofia cutánea, apariencia cushingoide y trombosis de la arteria retiniana con ceguera transitoria o permanente. Este último efecto, aunque raro, hace que se tome especial cuidado cuando se usa las inyecciones periorcarias⁽¹⁸⁾. La bleomicina es otro agente intralesional que ha sido reportado como beneficioso en el tratamiento de hemangiomas en un pequeño grupo de pacientes⁽¹⁹⁾.

El láser de colorante pulsado parece conseguir un excelente índice de curación en hemangiomas ulcerados y además se asocia a una mejoría del dolor. Tiene también buenos resul-

Tabla 1. Datos clínicos y celulares de lesiones vasculares pediátricas

Hemangiomas	Malformaciones
Proliferación de células endoteliales	Ciclo celular endotelial normal
Al nacimiento, 40% existe como una mancha roja pequeña	Al nacimiento, 90% es visible
Crecimiento posnatal rápido	Crecen en proporción al crecimiento del niño
La mayor parte involucionan lentamente	Habitualmente no involucionan

Tabla 2. Clasificación de las anomalías vasculares

Proliferativas	No proliferativas
Hemangiomas	Malformaciones
• Cutáneo o superficial (capilar)	• Capilar
• Subcutáneo o profundo (cavernoso)	• Venosa
• Compuesto o mixto	• Linfática
• Visceral	• Arterial
	• Combinada



tados en hemangiomas superficiales o de reciente aparición, apreciándose una detención del crecimiento^{20,21}. La terapia fotodinámica con luz pulsada intensa es un procedimiento que requiere de la administración de una sustancia fotosensibilizante, habitualmente un derivado de la porfirina, previamente a la exposición a la radiación. Tras la captación selectiva de estas sustancias por las células tumorales o células endoteliales anómalas, y posterior exposición a la radiación lumínica, se induce una reacción fotoquímica con la generación de radicales libres citotóxicos que destruyen el tumor o la anomalía vascular; es una alternativa para el tratamiento de hemangiomas que aún está en investigación²².

Los corticoides sistémicos son la primera elección en el tratamiento de grandes hemangiomas destructivos o con riesgo de la vida³. Se emplea prednisona o prednisolona vía oral en dosis de 2 a 5 mg/kg/día por la mañana (dosis única), durante 4 a 6 semanas; la dosis es disminuida de manera gradual durante meses²³. Por lo general, se mantiene el tratamiento de 10 a 12 meses. Los hemangiomas deben responder dentro de los 7 a 10 días. Si no hay respuesta el corticoide debe ser suspendido. Se ha observado crecimiento acelerado de rebote en casos en los que se ha reducido la dosis demasiado rápido^{18,23,24}.

Los hemangiomas resistentes al tratamiento con corticoides sistémicos han sido documentados y se considera de primera línea la terapia con el interferón α -2a sistémico. Otras alternativas efectivas son la criocirugía y la cirugía convencional²⁴⁻²⁷. La ciclofosfamida y la vincristina han sido usadas con éxito en grandes hemangiomas con mal pronóstico, en hemangiomatosis neonatal difusa y en tumores vasculares asociados al fenómeno de Kasabach-Merritt^{28,29}.

En el Hospital Pediátrico 'José Luis Miranda' de Santa Clara es vista la gran mayoría de niños con hemangiomas que necesitan tratamiento sistémico de la ciudad de Santa Clara y áreas de influencia (región central del país). Pero, ¿se sabe cuál es la eficacia de los corticoides sistémicos y sus efectos adversos más frecuentes en los infantes con hemangiomas en esta región del país? Teniendo en cuenta estas consideraciones y con la finalidad de tener información en este aspecto de la Dermatología Pediátrica decidimos realizar el presente estudio en un grupo de infantes con el diagnóstico de hemangioma.

OBJETIVOS

El objetivo general fue evaluar el comportamiento de los hemangiomas con el uso de corticoides sistémicos.

Los objetivos específicos fueron: establecer la eficacia clínica de los corticoides sistémicos a altas dosis en hemangiomas; determinar los efectos adversos debido a la terapéutica con corticoides sistémicos a altas dosis; precisar con qué frecuencia se utiliza el tratamiento con corticoides sistémicos así como la necesidad de realizar otras terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo y de intervención (ensayo clínico) sobre un universo de 201 pacientes con 238 hemangiomas que acudieron a una consulta multidisciplinaria semanal en el Hospital Infantil 'José Luis Miranda' de Santa Clara en el período comprendido septiembre 2003 a febrero 2005 (18 meses). Esta consulta exclusiva para tratar hemangiomas y malformaciones vasculares está integrada por un dermatólogo, un angiólogo y cirujano pediátrico. Este equipo a través de la clínica realizó el diagnóstico y posterior conducta terapéutica de los hemangiomas ya sean capilares, cavernosos o mixtos. Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión siendo 24 pacientes seleccionados (de los 201 pacientes con diagnóstico de hemangioma) para ser tratados con corticoides sistémicos. De estos, culminaron satisfactoriamente el tratamiento 21 pacientes con 28 hemangiomas. A estos pacientes se les administró prednisona a la dosis de 3 mg/kg/día por la mañana (dosis única) durante 12 semanas, disminuyendo luego la dosis progresivamente.

El registro de la información se realizó por medio de 2 fichas de recolección de datos (anexos 1 y 2) que se basaron en el interrogatorio, examen físico, revisión de la historia clínica del paciente y exámenes de laboratorio. Estos datos fueron recolectados al inicio del tratamiento, al mes y a los 3 meses de comenzada la terapia.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de hemangioma, que el equipo médico, por las características de la lesión (tumores de crecimiento acelerado que se asientan sobre estructuras relevantes tanto de carácter funcional como estético, en zonas de fácil ulceración e infección y en la hemangiomatosis neonatal difusa), considere tributario de tratamiento con corticoides sistémicos.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes que hayan recibido tratamiento o que abandonaron la terapia con corticoides sistémicos y pacientes que por enfermedades asociadas no puedan recibir la dosis adecuada o no puedan ser tratados con corticoides sistémicos.

Se tuvo en cuenta para medir la eficacia clínica el tamaño del hemangioma, medido en centímetros; la consistencia, que se dividió en dura, semiblanda y blanda; y, el color de la lesión, que se clasificó en intenso, medianamente intenso, apagado y blanqueamiento de la lesión. Señalamos que una respuesta adecuada logrará disminución o detención del tamaño, consistencia blanda y color apagado o con zonas de blanqueamiento.

Para determinar los efectos adversos se evaluaron el peso y la talla del niño en percentiles de acuerdo a su edad, agrupándose en los siguientes percentiles: < 5°, 5°, 10°, 25°, 50°.



75°, 90°, 95° y > 95°⁽³⁰⁾ obteniéndose tres medidas. Se tuvo en cuenta las alteraciones clínicas y de laboratorio (hemograma, hemoglobina, hematocrito, eritrosedimentación, creatinina, glicemia, transaminasa glutámico-pirúvica, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de sangría y coagulación), de igual forma se recolectó esta información al inicio, al mes y a los y tres meses de tratamiento.

Se creó una base de datos para la introducción de la información recopilada de las fichas de recolección de datos (donde las variables tomaron un valor numérico). Los datos así obtenidos fueron analizados para su interpretación respectiva.

Se utilizaron pruebas estadísticas acordes al diseño de un estudio de intervención (ensayo clínico), correspondientes a la comparación pareada del grupo contra sí mismo en tres cortes de tiempo. Para las variables cuantitativas se utilizaron pruebas de medias pareadas y para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Friedman. Dado que la muestra fue poco numerosa se decidió utilizar criterios de medianas en las variables tanto cuantitativas como ordinales por ser la mediana un mejor reflejo de los centroides grupales en el caso de muestras pequeñas.

Para la asociación de variables como la localización de las lesiones se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis teniendo en cuenta la nimiedad de los estratos, y al mismo tiempo el carácter independiente de los grupos determinados por los mismos, así como el carácter ordinal de las variables. En todos los casos se aceptó el intervalo de error del 1 al 5% por lo que la interpretación de los estadígrafos fue como sigue:

$p > 0,05$: no significativo; $p > 0,01$ a $< 0,05$: significativo; $p < 0,01$: muy significativo

RESULTADOS

En el periodo de septiembre del 2003 a febrero del 2005 fueron diagnosticados 238 hemangiomas en 201 pacientes que recibieron atención en una consulta multidisciplinaria específica de anomalías vasculares en el Hospital Infantil 'José Luis Miranda'. En esta consulta se decidió tratar 24 pacientes con corticoides sistémicos (11,94%); de los cuales hubo 3 abandonos (1,49%) y 21 pacientes terminaron el tratamiento (10,44% del total de casos). De los 21 niños tratados hubo una hemangiomatosis neonatal benigna y una hemangiomatosis neonatal difusa con compromiso hepático.

En cuanto al tipo de hemangiomas, 7,1% fue superficial o capilar; 17,9%, profundo o cavernoso y 75%, mixto.

Con respecto a la localización de los hemangiomas tratados (Figura 1) el mayor porcentaje se encontró en cara y cuello (53,6%), seguido del tronco (28,6%).

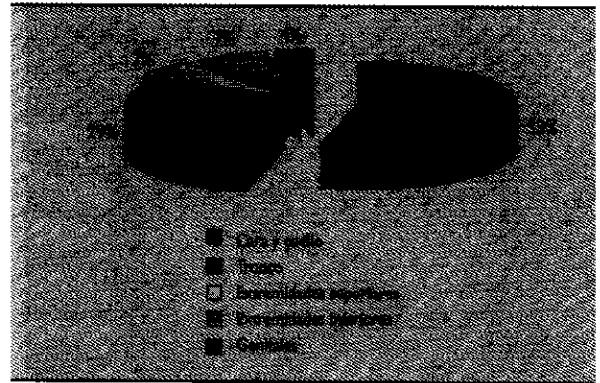


Figura 1. Localización de los hemangiomas tratados

La media del tamaño de la lesión al inicio fue 2,59 cm; en la segunda medición (al mes de tratamiento), 2,33 cm ($t = 3,558$ $p = 0,001$); y, en el tercer mes, 1,99 cm ($t = 4,940$; $p < 0,001$). La disminución del tamaño, al contraste final, también fue muy significativo ($t = 5,252$; $p < 0,001$). Tabla 3; Figuras 2 y 3.

Sólo en dos pacientes el corticoide sistémico no pudo frenar el crecimiento, ambos tenían hemangiomas de localización específica en la frente.

La Tabla 4 muestra el número de lesiones que evolucionaron hacia el ablandamiento. Al primer mes de tratamiento, las lesiones duras desaparecieron en su totalidad y la mayoría de las lesiones (64,3%) tenía consistencia blanda; al tercer mes de tratamiento, el 92,9% de las lesiones (26 de 28) era blando. La prueba de Friedman corroboró que estos cambios son muy significativos. ($X^2 = 43,77$; $p < 0,001$). Individualmente, ningún hemangioma con consistencia dura, tensa dejó de responder al tratamiento.

El color evolucionó favorablemente también desde el primer mes de tratamiento. Al inicio, el 67,9% de las lesiones tenía

Tabla 3. Evolución del tamaño de las lesiones durante el tratamiento.

Descriptores	Inicio	Primer mes	Tercer mes
* Media (cm)	2,59	2,33	1,99
* Valor mínimo	1,0	0,4	0
* Valor máximo	5,0	4,0	4,0
* Estadígrafos	$t = 3,558$ $p = 0,001$	$t = 4,940$ $p < 0,001$	$t = 5,252$ $p < 0,001$

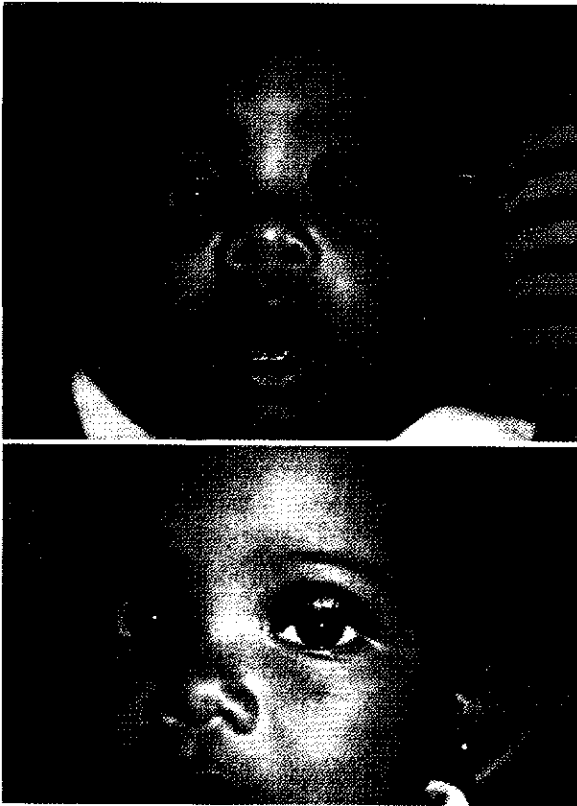


Figura 2. Niña de 7 meses con hemangioma en párpado superior de rápido crecimiento, con obstrucción total del campo visual. Arriba: antes del tratamiento. Abajo: después de dos meses con prednisona oral, a la dosis de 3 mg/kg/día. Nótese la disminución del tamaño.

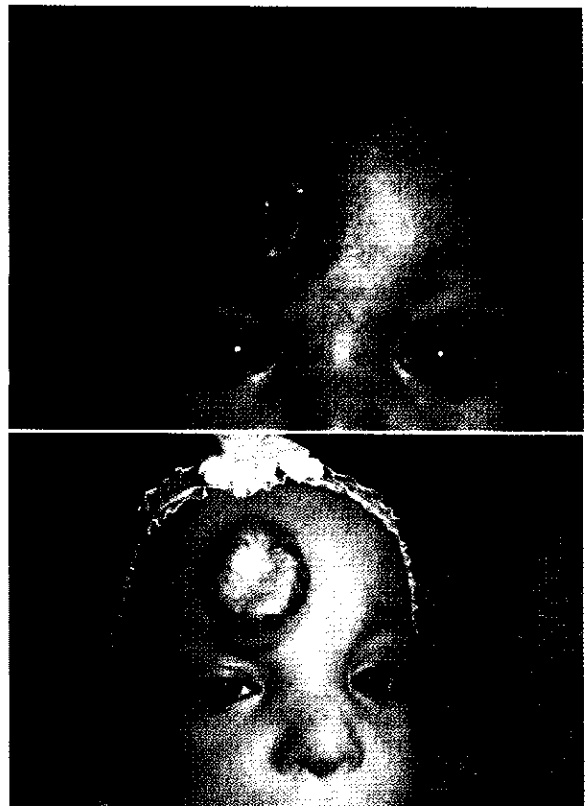


Figura 3. Arriba: paciente con hemangioma ulcerado infectado que invade párpado superior. Abajo: después de 3 meses de tratamiento con corticoides orales, se inició la involución y el cambio de coloración es evidente.

una coloración intensa; al primer mes, 0,0%. Las lesiones de color apagado o blanquecino representaban el 10,7% al inicio, y al tercer mes, el 71,4%. Los cambios muy significativos del color quedan evidenciados mediante la prueba de Friedman ($X^2 = 41,54$; $p < 0,001$). Ningún hemangioma mantuvo el color intenso después del primer mes de tratamiento. Tabla 4.

Respecto al seguimiento del peso y talla, se evaluó la evolución de sus percentiles mediante la comparación de la mediana grupal y la prueba de Friedman.

En cuanto al peso, al inicio la mediana grupal estaba en el percentil 50, después al mes y a los 3 meses descendió al percentil 25, sobre todo a costa de niños que descienden su percentil en el intervalo 50-90. Estas diferencias no resultan significativas, constatándose que no existió una variación significativa del peso de los niños bajo tratamiento por la prueba de Friedman que arroja valores no significativos $X^2 = 0,662$ $p = 0,515$. Dos pacientes con bajo peso al nacer se encontraban en desventaja porque iniciaron el tratamiento por

debajo del percentil 5 y se mantuvieron así en las tres evoluciones; sin embargo, su curva de peso-edad y talla-edad no se detuvo en ningún mes del tratamiento.

Tabla 4. Evolución de la consistencia y el color durante el tratamiento

	Inicio		Primer mes		Tercer mes	
	N	%	N	%	N	%
• Total	28	100,0	28	100,0	28	100,0
• Consistencia						
- Dura	11	39,3	0	0,0	0	0,0
- Semiblanda	13	46,4	10	35,7	2	7,1
- Blanda	4	14,3	18	64,3	26	92,9
• Color						
- Intenso	19	67,9	0	0,0	0	0,0
- Mediana intensidad	6	21,4	10	35,7	8	28,6
- Apagado	3	10,7	16	57,1	10	35,7
- Blanqueamiento	0	0,0	2	7,1	10	35,7

Prueba de Friedman: $X = 43,77$ $p < 0,001$



Tabla 5. Reacciones adversas en niños bajo tratamiento

Reacción adversa	Primer mes		Tercer mes	
	N	%	N	%
• Cara de luna llena	7	33,3	6	28,5
• Perturbaciones digestivas	4	19,0	4	19,0
• Excoriabilidad	7	33,3		
• Infección de la lesión	5	23,8		
• Ulceración	3	14,3		
• Rash cutáneo	1	4,8		
• TGP alterada	4	19,0	1	4,0
• Índice de alteraciones	1,47		0,52	

p = 0,015

En cuanto a la talla, los percentiles se mantuvieron estables durante el tratamiento, la mediana grupal en las tres evoluciones fue 25 y la mayoría de los niños se mantuvo dentro del intervalo 10-90. La prueba de Friedman acusa valores no significativos: $X^2 = 0,662$; $p = 0,515$.

Por otra parte, los dos niños con bajo peso al nacer y otros dos mostraron un declive en el crecimiento, del percentil 50 de talla en la primera evolución descendieron al 25 el primer mes y a 10 a los tres meses.

En la Tabla 5 se presenta la frecuencia de los efectos adversos clínicos y de laboratorio independientes del peso y la talla. Se observó 31 reacciones adversas en 19 de los 21 niños (90,5%) durante el primer mes de tratamiento (un paciente podía tener más de una reacción adversa), con un índice de 1,47 reacciones *per cápita*, y 11 reacciones adversas en 8 niños (38%) en el tercer mes, con un índice *per cápita* de 0,52. El último examen evaluatorio (al tercer mes) se realizó entre los días 7 y 14 después de disminuir la dosis de corticoides, por lo general, a 1 a 2 mg/kg/día. Las reacciones adversas mostraron un descenso significativo ($p = 0,015$) durante el tiempo de observación.

En cuanto a los exámenes de laboratorio, solo se observó elevaciones leves de transaminasas en 4 pacientes, pero a los tres meses sólo uno persistió con niveles de TGP ligeramente elevados.

DISCUSIÓN

Se define como anomalías vasculares a un grupo heterogéneo de desordenes caracterizados por defectos en el desarrollo del aparato circulatorio. Son divididas en hemangiomas y malformaciones vasculares; en el caso de los hemangiomas, son considerados proliferaciones vasculares benignas de línea endotelial que generalmente sufren involución parcial o total espontánea⁽³⁰⁾.

La historia natural de los hemangiomas se divide en tres fases:

La fase proliferativa ocurre durante los primeros 6 a 12 meses de vida, en ella el tumor crece y se eleva. Si se localiza superficialmente (el tipo capilar) adquiere un color rojo intenso y si se encuentra más profundo en la dermis o tejido subcutáneo (el tipo cavernoso) producirá una mácula violácea o azulada y de menor relieve. El pico de crecimiento suele alcanzarse hacia el año de vida.

Tras un período de meseta que suele durar otro año, comienza una lenta y progresiva fase involutiva hasta los 5 a 10 años de edad. El inicio de la involución viene marcada por signos característicos como cambio del color rojo intenso o violáceo, aclaramiento de la piel, aparición de un manto grisáceo y consistencia menor.

La involución completa (fase involutiva) en el 50% de los niños se alcanza a los 5 años; en el 70%, a los 7 años, y en prácticamente el 100%, a los 10 años. Aun así, sólo en el 50% la piel recobra un aspecto totalmente normal^(7,31). Esto es más frecuente en los hemangiomas más profundos pero los superficiales y mixtos suelen alterar más la textura cutánea pudiendo dejar una zona de piel atrófica, hipoplástica, hipopigmentada o hiperpigmentada⁽³²⁾.

Los hemangiomas viscerales son vistos en órganos internos, principalmente en el hígado, colon o cerebro. El hígado es el más común. Los hemangiomas hepáticos ocurren en un 16%, seguidos de los del cerebro (13%), del intestino (13%), de los pulmones (13%) y de la lengua (11%)⁽³³⁻³⁵⁾.

Los hemangiomas pueden también clasificarse por el número. La mayoría de los pacientes presenta solo una lesión; sin embargo, 20% de los pacientes tiene más de un hemangioma. Cuando el infante presenta 3 o más hemangiomas entonces ellos son referidos como hemangiomas múltiples o hemangiomatosis. Si el niño con múltiples hemangiomas no presenta lesiones viscerales se denomina hemangiomatosis neonatal benigna (en nuestra serie se reportaron 7 casos) y cuando presenta compromiso visceral se les designa hemangiomatosis neonatal difusa; en la cual han sido reportados casos fatales⁽³⁵⁻³⁷⁾. En nuestro trabajo sólo tuvimos un caso con afectación hepática.

En nuestra estadística, los pacientes tratados con corticoides sistémicos fueron el 11,94% del total de pacientes, datos similares a los reportados por Bruckner y Frieden que estiman que entre 10% y 20% de los hemangiomas necesita tratamiento activo⁽³⁸⁾. Además, Cohen afirma que dentro de estos tratamientos los corticoides sistémicos están indicados inicialmente en la mayoría de hemangiomas complicados⁽³⁹⁾.

El mecanismo de acción de los corticoides sistémicos parece ser multifactorial, ya que ocurre una inhibición de la angiogénesis, una disminución de mastocitos y citoquinas, un au-



mento de la vasoconstricción y una interferencia hormonal⁽⁴⁰⁾. Un estudio de Hasan y col. investigó los efectos *in vitro* de varios corticoides en un modelo de hemangioma, encontrando que ni el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ni el factor 2 de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) juegan un papel vital en la inhibición del crecimiento capilar inducida por corticoides. Todos los corticoides indujeron un marcado descenso en la transcripción del gen de interleuquina 6 (IL-6), citoquina de actividad proangiogénica⁽⁴¹⁾. Zweifach y col. demostraron que los corticosteroides aumentan la sensibilidad a sustancias vasoconstrictoras en la microcirculación y de esta manera impiden la proliferación endotelial⁽⁴²⁾. Existe un mecanismo hormonal implicado en la respuesta a la corticoterapia, ya que los pacientes que responden presentan niveles elevados de estradiol sérico y receptores de estradiol aumentados en el hemangioma. Parece que los corticosteroides se unen a receptores esteroideos en los hemangiomas en fase proliferativa y así inhiben la unión del 17-beta estradiol⁽²⁴⁾.

Es evidente en nuestra serie el predominio de los que poseen componente profundo o mixto frente a los superficiales o capilares, ya que estos suelen responder a terapias locales. En el caso de los hemangiomas tratados con corticoides sistémicos Sadan y Wolach presentaron un estudio de 60 niños donde todos poseían el componente profundo⁽⁴³⁾. Diferentes reportes señalan este predominio, dado que los hemangiomas con componente profundo o cavernoso son los más destructivos y complicados^(3,44-46). Estos no solo causan complicaciones en el tegumento cutáneo sino también en vísceras; han sido reportados casos en órbita, hígado, vías aéreas y sistema nervioso central en varias series⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾. Casos más aislados han sido vistos en aparato gastrointestinal, corazón, lengua, riñón, pulmón, mediastino, etc.⁽⁵²⁻⁵⁶⁾.

Enjloras y col., en 1990, publicaron una revisión con 25 casos donde llegaron a estas conclusiones: aproximadamente el 30% de los hemangiomas responde bien y rápido al tratamiento con corticoides, independientemente de su vía de administración (sistémica o intralesional); el 40% se estabiliza pero no manifiestan involución; y, el 30% no responde⁽³⁾. Esto indica una respuesta a los corticoides de un 70%; en nuestro trabajo solo en 2 hemangiomas no se vio respuesta, el resto sí tuvo respuesta favorable lo que correspondió a un 90,5%.

Una reciente revisión sistemática de las series de casos publicados hasta la fecha establece que la respuesta al tratamiento, entendida como disminución o cese en el crecimiento, ocurre en torno al 84% de los casos^(24,57). Sadan y Wolach realizaron un estudio comparativo en Tel-Aviv, Israel, con 60 pacientes que poseían hemangiomas alarmantes, a 16 de ellos se les administró 3 mg/kg/día, por 6 a 12 semanas (un esquema muy parecido al nuestro), y al resto 5 mg/kg/día, por igual tiempo, los resultados fueron similares a los nuestros con 93%

de respuesta en los dos grupos, siendo no significativa la diferencia de respuesta entre el primero y el segundo grupo⁽⁴³⁾.

Generalmente han sido reportados casos con buena respuesta en diferentes localizaciones, tanto cutáneas como viscerales, siendo considerado dentro de los 'Guidelines' (esquemas, normas) de prestigiosos centros. Tal es el caso del Centro de Excelencia de Anomalías Vasculares del Arkansas Children's Hospital que considera como primera opción este tratamiento en hemangiomas alarmantes en fase proliferativa⁽⁵⁸⁾. Otros trabajos respaldan estos esquemas⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾.

En el presente trabajo hubo falta de respuesta en dos niños con lesiones en la frente. Cohen, en su artículo 'Vascular, Hemangiomas', sugiere que las lesiones ubicadas en la frente por poseer delgados planos de piel, tejido subcutáneo y músculo tienden más fácilmente a sangrar profusamente y a volverse exofíticas, recomendando la resección temprana por incisión directa o entrada bicoronal⁽³⁹⁾.

En nuestra serie no se evidenció cambios significativos en el peso. Solo se observó una ligera disminución del percentil 50 al 25 manteniéndose en este al tercer mes de tratamiento. Son diversos los estudios que tratan el tema referente al desarrollo del niño. Así en cuanto al peso, en un trabajo realizado por Hyams y col. en niños que recibieron tratamiento con corticoides sistémicos a largo plazo, se observó que hubo disminución del peso en 42% de los casos y un retraso transitorio del crecimiento general en 35% de ellos, que cesan al suspender el tratamiento en más de un 90% de los casos⁽⁶²⁾. Se ha observado también aumento de peso en algunos niños que han recibido altas dosis de corticoides sistémicos⁽²³⁾. Se piensa que los efectos adversos metabólicos de los corticoides, principalmente el balance nitrogenado negativo debido al catabolismo proteico, serían los responsables de producir una pérdida ponderal en el niño, sumado a esto, los disturbios gastrointestinales podrían ayudar a esta disminución en la ganancia de peso^(63,64).

En cuanto a la talla, el percentil de la mediana grupal se mantuvo en 25 en las tres evaluaciones. Individualmente aparte de los dos pacientes con bajo peso al nacer que estuvieron por debajo del percentil 5, hubo dos pacientes que mostraron un declive en el crecimiento, observándose que de 50 de percentil de talla en la primera evaluación disminuyó a 25 el primer mes y a 10 a los tres meses. Metry reportó que los niños con hemangiomas tratados con corticoides sistémicos pueden tener un atraso del desarrollo esquelético, el cual puede ser más pronunciado en etapas donde el niño crece con mayor rapidez, como es el primer año de vida, (período en que se inicio por lo general este tipo de tratamiento) resultado de la temporal inhibición de la síntesis de colágeno. También menciona que cerca del total de niños alcanzan valores normales en la curva de crecimiento al descontinuar



la terapia, usualmente cerca de los dos años de edad; no hace referencia sobre la disminución de ganancia ponderal⁽¹⁸⁾. Boon y Mc Donald señalan datos similares⁽²³⁾.

En un estudio realizado en ratas se manifestó también posibles efectos de los corticoides sistémicos administrados en etapas precoces sobre el crecimiento. Según apuntan los modelos experimentales, los corticoides pudieran alterar el tamaño celular y la síntesis de ADN⁽⁶⁵⁾. Así, se ha comunicado un efecto negativo sobre el crecimiento en recién nacidos prematuros que recibieron corticoides sistémicos en forma precoz^(66,67). Los dos casos que tuvimos con bajo peso al nacer no detuvieron su crecimiento durante nuestro estudio. Mallo y col. coinciden más con nuestros resultados ya que en ocho niños con hemangiomas tratados con corticoides sistémicos, solamente uno presentó disminución de la curva de la talla a niveles significativos⁽⁶⁸⁾.

Anexo 1			
Nombre y apellidos		Fecha	
Dirección		Fecha de nacimiento	
Edad:	Sexo:	Raza:	
A término (SI) _____ (NO) _____			
Semanas			
Parto (Normal)		(Distócico)	
Tipo de hemangioma			
Cuándo apareció: (Edad de aparición)			
Localización:			
Examen físico			
Examen	Al comienzo de la terapia	Al mes	A los 3 meses
Peso:			
Talla:			
Otras alteraciones clínicas	Al comienzo de la terapia	Al mes	A los 3 meses
Evolución y respuesta:			
Tamaño consistencia y color	Al comienzo de la terapia	Al mes	A los 3 meses

Pruebas	Laboratorio		
	al inicio	al mes	a los 3 meses de terapia
• Hemoglobina			
• Hematocrito			
• Leucograma			
• CRP			
• Creatinina			
• Glucemia			
• Transaminasa glutámico-oxalacética			
• Recuento de plaquetas			
• Tiempo de protrombina			
• Tiempo parcial de tromboplastina			
• Tiempo de sangrado			
• Tiempo de coagulación			

Por ultimo se observó reacciones adversas en 19 de 21 niños, pero ninguna de gravedad. Las más frecuentes fueron la cara de luna llena, perturbaciones digestivas, excitabilidad, aumento temporal leve de transaminasas e infección y ulceración del hemangioma. Estos resultados son semejantes a los encontrados en la literatura. Por ejemplo, Boon y col. dividen los efectos adversos en: a corto plazo que son aquellos desarrollados hasta los 6 meses; y a largo plazo, los que aparecen después de los 6 meses. Los primeros son los más frecuentes y tienden a desaparecer al disminuir la dosis. Se mencionan como los más comunes la facies cushingoides o cara de luna llena, que aparece ya en el primer mes de tratamiento; cambios de la personalidad, principalmente agitación e insomnio, visto en un tercio de los casos; y también de aparición rápida las perturbaciones digestivas en un 20% de los casos (para ellas recomiendan el uso de bloqueadores H2 como la ranitidina)⁽²³⁾.

Los corticoides también deprimen el sistema inmune por la reducción de la migración de neutrófilos a los sitios de inflamación, por lo que debe evitarse las vacunas a virus atenuados durante el tratamiento⁽⁶⁹⁾. En nuestro estudio se dejaron de administrar las vacunas durante el periodo de tratamiento.

Lloret describe ulceraciones que puede llevar a la infección de la lesión en el 10% de hemangiomas, y constituyen una de las complicaciones más frecuentes⁽²⁴⁾. Aquí hay que diferenciar que el hemangioma sin tratamiento puede ulcerarse, lo que se observa también en hemangiomas protuberantes que reciben tratamiento con corticoides sistémicos, debido a la involución de los mismos; esto puede ir acompañado de necrosis⁽⁴⁶⁾. En el caso de nuestros pacientes la segunda opción se vio en 3 pacientes.



Se han descrito complicaciones raras como otitis media, miopatía esteroidea⁽⁷⁰⁾, hipertensión arterial, hipertrofia miocárdica^(63,71,72), y en un estudio con recién nacidos prematuros a los que se les administró corticoides sistémicos por problemas pulmonares se observó afectación en el desarrollo neurológico⁽⁷³⁾. Necrosis aséptica de la cabeza del fémur, osteoporosis y cataratas han sido vistos en forma excepcional, principalmente en niños que recibieron corticoides por más de 6 meses^(74,75). En nuestros pacientes no se constató ninguna de estas afecciones.

Se sabe que los corticoides sistémicos pueden alterar pruebas de laboratorio tales como recuento de basófilos, eosinófilos, monocitos, plaquetas, polimorfonucleares, transaminasas, glicemia, glucosuria, concentraciones séricas de calcio, colesterol, potasio, ácido úrico, concentraciones en orina de 17-hidroxiesteroides y 17-cetoesteroides de forma temporal, desapareciendo con la disminución de la dosis⁽⁶³⁾.

En nuestro estudio solo se observó elevaciones leves de transaminasas en cuatro pacientes, que al ser evaluados a los tres meses sólo en uno se constató esta alteración pero con niveles de TGP levemente elevados. El resto de pruebas estuvieron dentro de los rangos normales.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se demostró la eficacia de los corticoides sistémicos en los hemangiomas que fue de 90,5%. El tratamiento evidenció evoluciones favorables muy significativas tanto para el tamaño como para la consistencia y color de las lesiones desde el primer mes de tratamiento. Esta evolución favorable fue independiente de la localización de las lesiones.

La mayoría de los niños tratados no se vio afectada en su desarrollo corporal; no hubo cambios significativos en pesos y tallas.

Las reacciones adversas se presentaron en la mayoría de los niños; prevalecieron la cara de luna llena, la excitabilidad, ulceración e infección de la lesión, perturbaciones digestivas y elevación de transaminasas, ya en el primer mes de tratamiento, pero la gran mayoría remitió al tercer mes al disminuir la dosis.

El 12% de los hemangiomas fue tratado con corticoides sistémicos y en los casos refractarios, con corticoides intralesionales y cirugía escisional.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Eng J Med*. 1999;341:173-9.
2. Mulliken JB. Diagnosis and natural history of Hemangiomas. In: Mulliken JB, Young AE, eds. *Vascular birthmarks: hemangiomas and malformations*. Philadelphia: WB Saunders, 1988:41-62.

3. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics*. 1990;85:491-98.
4. Chiller KC, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. Clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race, ethnicity and sex. *Arch Dermatol*. 2002;138:1567-76.
5. Blei F, Walter J, Orlov S, et al. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol*. 1998;134:718-22.
6. Margileth AM, Museles M. Cutaneous hemangiomas in children: Diagnosis and conservative management. *JAMA*. 1965;194:523.
7. Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: Evidence of rapid involution. *J Pediatr*. 1996;128:329-33.
8. Bischoff J. Monoclonal expansion of endothelial cells in hemangioma: an intrinsic defect with extrinsic consequences? *Trends Cardiovasc Med*. 2002;12:220-24.
9. Waner M, North PE, Scherer KA, Frieden IJ, Waner A, Mihm MC. The non-random distribution of facial Hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2003;159:869-75.
10. Berenguer FB, Enríquez de Salamanca J, González Meli B, Rodríguez Urcelay P. No todas las manchas son angiomas. *An Esp Pediat*. 2002;56:127-38.
11. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69:412-22.
12. Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions. Clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg*. 1983;18:894-900.
13. Avery JK. Exercise best judgement to avoid suits. *J Arkansas Med Soc*. 2000;96:440-1.
14. Oranje AP, Waard Vander Spek FB, Devillers AC, De Latt PC, Madem GC. Treatment and pain relief of ulcerative hemangiomas with polyurethane film. *Dermatology*. 2000;200:31-4.
15. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:962-72.
16. Dinerhart SM, Kincannon JM, Geronemus R. Hemangiomas: Evaluation and Treatment. *Dermatol Surg*. 2001;27:475-85. Disponible en: <http://www.dermisurgery.uams.edu/hemangiomas/treatment.htm>
17. Elsas FJ, Lewis AR. Topical treatment of periorcular capillary hemangioma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994;31:153-6.
18. Metry DW. Hemangiomas of infancy: Morphology and location are clinical clues to potential complications. *Postgrad Med*. 2003;114(1) Disponible en: http://www.postgradmed.com/issues/2003/07_03/metry.htm
19. Sarihan H, Mocan H, Yildiz K, Abes M, Akyazici R. A new treatment with bleomycin for complicated cutaneous hemangioma in children. *Eur J Pediatr Surg*. 1997;7:158-62.
20. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas a review of 78 patients. *Br J Plast Surg*. 2003;56:317-27.
21. Hohenleutner S, Badur-Ganter E, Landthaler M, Hohenleutner U. Long-term results in the treatment of childhood hemangioma with the flashlamp-pumped pulsed dye laser: an evaluation of 617 cases. *Lasers Surg Med*. 2001;28:273-7.
22. Middelkamp-Hup MA, Sánchez-Carpintero I, Kossodo S, Waterman P, González S, Mihm MC Jr et al. Photodynamic therapy for cutaneous proliferative vascular tumors in a mouse model. *J Invest Dermatol*. 2003;121:634-9.
23. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104:1616-23.
24. Lloret P. Tratamiento médico de los hemangiomas. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27(S1):81-92.
25. Grimal I, Duveau E, Enjolras O, Verret JL, Ginies JL. Effectiveness and dangers of interferon-alpha in the treatment of severe hemangiomas in infants. *Arch Pediatr*. 2000;7:163-167.
26. Michel S, Wlotzke U, Hohenleutner U, Landthaler M. Laser and Kriotherapie der Sauglingshamangiome in direkten Vergleich. *Hautarzt*. 1998;49:192-96.
27. Pitangy I, Machado BH, Radwanski HN, et al. Surgical treatment of hemangioma the nose. *Ann Plast Surg*. 1996;36:586-92.
28. Hurvitz SA, Hurvitz CH, Sloninsky L, Sanford MC. Successful treatment



- with cyclophosphamide of life threatening diffuse hemangiomas involving the liver. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22:527-32.
29. Enjolras O, Breviere GM, Roger C, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E. Vincristine treatment for function and life-threatening infantile hemangioma. *Arch Pediatr.* 2004;11:99-107.
 30. Vaughan VC. *Pediatría del desarrollo.* En: Nelson WE, Vaughan VC, Mc Kay RJ. *Tratado de Pediatría.* La Habana: Ed. Revolucionaria 1984; pp 13-45.
 31. Fishman SJ, Mulliken JB. *Vascular Anomalies. A Primer for Pediatricians.* *Pediatr Clin North Am.* 1998;45:1455-77.
 32. Metry DW, Hebert AA. Benign Cutaneous Vascular tumors of infancy: when to worry, what to do. *Arch Dermatol.* 2000;136:905-14.
 33. Golitz LE, Rudikoff J, O'Meara OP. Diffuse neonatal hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 1986;3:145-52.
 34. Ho V, Krol A, Bhargava R, Osioviich H. Diffuse neonatal hemangiomas. *J Pediatr Child Health.* 2000;36:286-9.
 35. Rohana J, Boo NY, Hayati AR, Baizura J. Diffuse neonatal Hemangiomas: a rare cause of hemorrhagic shock and refractory coagulopathy in the newborn. *Med J Malaysia.* 2002;57:364-7.
 36. Kryczka T, Nowakowska J, Cynkier D, Ermusz K. Hemangiomas and diffuse neonatal hemangiomas. *Med Wieku Rozwoj.* 2004;8:209-16.
 37. Byard RW, Burrows PE, Izakawa T, Silver MM. Diffuse neonatal hemangiomas: clinicopathological features and management problems in five fatal cases. *Euro J Pediatr.* 1991;150:224-7.
 38. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:477-93.
 39. Cohen M. *Vascular, Hemangiomas.* Sept 2002. Disponible: <http://www.emedicine.com/plastic/topic469.htm>
 40. Hasan Q, Tan ST, Gush J, Peters SG, Davis PF. Steroid therapy of a proliferating hemangioma: histochemical and molecular changes. *Pediatrics.* 2000;105:117-20.
 41. Hasan Q, Tan ST, Xu B, Davis PF. Effects of five commonly used glucocorticoids on hemangioma in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003;30:140-44.
 42. Zweifach BW, Shou Black M. The influence of the adrenal cortex on the behavior of terminal vascular beds. *Ann NY Acad Sci.* 1953;56:626-33.
 43. Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *J Pediatr.* 1996;128:141-6.
 44. Orlow SK, Isakoff MS, Blei I. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr.* 1997;131:643-6.
 45. Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, et al. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr.* 2001;139:117-23.
 46. Waner M, Murillo J, Auba C, Hontanilla B. Tratamiento quirúrgico de los hemangiomas. *An Sist Sanit Navar.* 2004;27(Suppl 1):93-101.
 47. Ohtsuka K, Hashimoto M, Suzuki Y. A review of 244 orbital tumors in Japanese patients during a 21-year period: origins and locations. *Jpn J Ophthalmol.* 2005;49:49-55.
 48. Emre S, McKenna GJ. Liver tumors in children. *Pediatr Transplant.* 2004;8:632-8.
 49. Bitar MA, Moukarbel RV, Zalzal GH. Management of congenital subglottic hemangioma: trends and success over the past 17 years. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:226-31.
 50. Bent JP. Airway hemangiomas: contemporary management. *Lymphat Res Biol.* 2004;2:56-60.
 51. Puca A, Colosimo C, Tirpakova B, Lauriola L, Di Rocco F. Cavemous hemangioma extending to extracranial, intracranial, and orbital regions. Case report. *J Neurosurg.* 2004;101:1057-60.
 52. Varela-Gutiérrez G, Cervera-Servin JA, Fernández-Sobrino G, y col. Hemangioma cavernoso del colon. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Mex.* 2004;69:94-9
 53. Costa-Neto TF, Renteria JM, Di Biase-Filho G. Renal hemangioma. *Int Braz J Urol.* 2004;30:216-8.
 54. Qureshi SS, Chaukar DA, Pathak KA, et al. Hemangioma of base of tongue. *Indian J Cancer.* 2004;41:181-3.
 55. Soumil VJ, Navin B, Sangeeta D, Na J, Sharma S, Deshpande R. Multiple sclerosing hemangiomas of the lung. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2004;12:357-9.
 56. Rai SP, Bharadwaj R, Ganguly D, Panda BN. Mediastinal cavernous haemangioma. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2004;46:217-9.
 57. Bennet ML, Fleischer AB, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: An evidence-based evaluation. *Arch Dermatol.* 2001;137:1208-13.
 58. Waner M, Suen JY. Treatment options for the management of hemangiomas. En: Waner M, Suen JY, editores. *Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck.* New York: Wiley-Liss, Inc. 1999:233-261.
 59. Chan YC. Current treatment practices in the management of cutaneous haemangioma. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5:1937-42.
 60. Chan YC, Giam YC. Guidelines of care for cutaneous haemangiomas. *Ann Acad Med Singapore.* 2005;34:117-23.
 61. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:631-7.
 62. Hyams JS, Carey DE. Corticosteroids and growth. *J Pediatr.* 1980;113:249-53.
 63. Lépori RL. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.* 3ª ed Lima: Editorial Científica Propesa, 2001:214-17.
 64. George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2004;140:963-9.
 65. Cotterell M, Balazs R, Johnson AC. Effects of corticosteroids on the biochemical maturation of rat brain: postnatal cell formation. *J Neurochem.* 1972;19:2151-67.
 66. Yeh TF, Lin YJ, Huang ChC, Chen YJ, Lin CH, Lin HC, et al. Early dexamethasone Therapy in preterm infants: A follow-up study. *Pediatrics.* 1998;101(5). Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/5/e7>
 67. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright HH, Shankaran S, et al. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001;344:95-101.
 68. Mallo S, Tórolo A, Zambrano A. Tratamiento de hemangiomas infantiles con corticoides orales. *Act Dermo-Sifilogr.* 2004;95:370-6.
 69. Williams EF, Stanislaw P, Dupree M, Mourtzikos K, Mihm M, Shannon L. Hemangiomas in infants and children: An algorithm for intervention. *Arch Facial Plast Surg.* 2000;2:103-11.
 70. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright HH, Shankaran S, et al. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001;344:95-101.
 71. Thedenat B, Leaute-Labreze C, Boralevi F, Roui S, Labbe L, Marlier V et al. Surveillance (ensionnelle des nourrissons traites par corticothérapie generale pour un hemangioma. *Ann Dermatol Venerol.* 2002;129:183-85.
 72. Villa M, Pellicer A, Burgueros M, Quero J. Miocardiopatía hipertrofica en un recién nacido de bajo peso tratado con dexametasona. *An Esp Pediatr.* 1996;44:393-4.
 73. Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintzaub Z, Blazer S, Bader D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment ad increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2000;83:177-81.
 74. Gangopadhyay AN, Sinha CK, Gopal SC, Gupta DK, Sahoo SP, Ahmad M. Role of steroid in childhood haemangioma: a 10 years review. *Int Surg.* 1997;82:49-51.
 75. Zhang ZY. Treatment selection of hemangioma and/or vascular deformities in oral and maxillofacial region. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2000;9:193.