

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**INP
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION**

**TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS EN FASE PROLIFERATIVA
CON TERAPIA ANTI-ANGIOGÉNICA
INTERFERON ALFA 2b
REPORTE DE 22 CASOS**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA

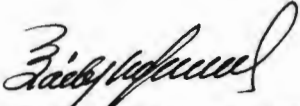
DRA. Yael ENCINAS BRAVO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN
PEDIATRIA**

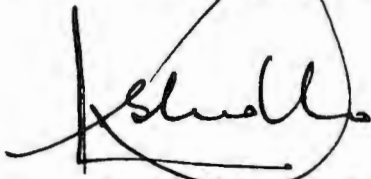
MEXICO, D.F.

AÑO 2002

**TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS EN FASE PROLIFERATIVA
CON TERAPIA ANTI-ANGIOGÉNICA
INTERFERON ALFA 2b
REPORTE DE 22 CASOS**



Dr. Pedro A. Sánchez Márquez
Director de Enseñanza y Profesor Titular
del curso de especialización en pediatría.



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del Departamento de Enseñanza
De Pre y Postgrado.



Dr. José Manuel Ruano Aguilar.
Profesor Titular del Curso Avanzado de
Cirugía Oncológica Pediátrica.



Dr. Carlos Alberto Calderón Elvir
Adscrito al Servicio de Cirugía Oncológica
Tutor del Trabajo de Investigación.

RESUMEN.

Introducción.

Uno de cada tres recién nacidos presenta una anomalía vascular. La mayoría de estas desaparecen o permanecen pequeñas sin ocasionar ningún daño; sin embargo, algunos niños nacen con anomalías vasculares que provocan deformidades o ponen en peligro la vida y requieren de un tratamiento y seguimiento específico.

Los hemangiomas son una de las 50 formas diferentes de enfermedad angiogénica definida como un padecimiento patológico no neoplásico con crecimiento anormal de capilares o en los que el proceso normal de regulación del crecimiento capilar falla y causa formación de nuevos vasos que infiltran los tejidos y provocan daño tisular devastador. Se ha recomendado el tratamiento con esteroides sistémicos o intratumorales, la respuesta es variable y las complicaciones son comunes. La cirugía está indicada principalmente cuando existe obstrucción del eje visual del órgano afectado o complicaciones.

Objetivo.

Evaluamos los efectos de la administración subcutánea de interferón alfa 2b con un esquema de administración gradual en pacientes con hemangiomas en fase proliferativa.

Método.

De 1997 a 2000, veintidós niños con hemangioma en fase proliferativa fueron tratados con interferón alfa 2b, con un esquema de administración gradual, vía subcutánea. El primer mes de tratamiento recibieron 1 millón de unidades internacionales por metro cuadrado de superficie corporal diario (UI/m²/d). El segundo mes 2 millones UI/m²/diario, el tercer mes 3 millones UI/m²/diario y a partir del cuarto mes ésta última dosis en intervalo de 72 horas hasta lograr completa reducción del hemangioma y/o datos de involución. Se evaluaron estudios de laboratorio, efectos secundarios y la respuesta al final del tratamiento.

Resultados.

El 100% de los hemangiomas presentó regresión mayor del 50% del volumen original o mostraron datos de involución temprana como respuesta al tratamiento con interferón alfa 2b, con una duración promedio de tratamiento de 7 meses (rango 4 a 15 meses). No hubo alteraciones hematológicas, hepáticas o neurológicas. No se observó recidiva de la lesión. El periodo de seguimiento fue de 12 a 24 meses.

Conclusión.

El hemangioma es una enfermedad angiogénica y un modelo puro de angiogénesis y el interferón alfa 2b es un inhibidor de este fenómeno.

La administración de un esquema gradual de interferón alfa 2b provocó en este estudio la regresión temprana (involución) de hemangiomas en fase proliferativa sin complicaciones clínicas serias y/o de laboratorio. El esquema de administración gradual de interferón alfa 2b es tratamiento antiangiogénico efectivo y seguro en la edad pediátrica.

Palabras clave: Angiogénesis, Anti-Angiogénesis, Hemangiomas, Interferón alfa 2b.

TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS EN FASE PROLIFERATIVA CON TERAPIA ANTI-ANGIOGÉNICA. INTERFERÓN ALFA 2b. REPORTE DE 22 CASOS.

AUTORES:

Dra. Yael Encinas Bravo *

COLABORADORES;

Dr. Juan Carlos Duarte Valencia,**

Dr. Carlos Alberto Calderón Elvir,**

Dr. José Manuel Ruano Aguilar, **

Dra. Sara Alejandra Solórzano Morales,****

Servicio de Pediatría Médica *
Servicio de Cirugía Oncológica **
Departamento de Radiología e Imagen ****

DEDICATORIA

A Dios por permitirme ser lo que he soñado, y por mantener en mí la fuerza y esperanza necesaria para transmitir a mis pacientes las ganas de seguir luchando por vivir.

A todos los niños enfermos que nos permiten día a día a superarnos como médicos y como seres humanos.

A mi mamá, mi tita, Alexis por su espera y ser mi más grande inspiración, a mis amigos Tury, Silvia, Carlos, Claudia, Lorena, Iris, Mirna, Oscar por su gran amistad, apoyo y comprensión. Ustedes han sido mis ángeles que me han llevado en sus brazos cuando mis alas se han olvidado de cómo poder volar.

A ti Juan Carlos por permitirme hacer tu proyecto y por ser mi gran amigo y guía.

A todos gracias por darme lo mejor de sí mismos y por seguir siendo parte de mi vida.

INDICE

Antecedentes.....	7
Definición de Hemangiomas.....	7
Definición de anomalía vascular.....	8
Inferteron alfa 2b.....	13
Objetivo.....	16
Hipótesis.....	16
Material y Métodos.....	16
Resultados.....	19
Discusión.....	21
Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	27



ANTECEDENTES

Angiogénesis - Enfermedad Angiogénica

La teoría propuesta por Judah Folkman de que los tumores dependen de su propia irrigación sanguínea ¹, ha permitido a los investigadores comprender como se originan y se desarrollan los vasos sanguíneos en el embrión y como controlar los tumores destruyendo su irrigación. Angiogénesis se define como el desarrollo de nuevos vasos capilares a partir de vasos pre-existente y el control depende de la producción coordinada de factores que promueven o inhiben este fenómeno. La angiogénesis es un evento muy importante en condiciones fisiológicas, que incluyen procesos normales, como la ovulación (Vg. forma los vasos del endometrio), en el desarrollo embrionario y durante la cicatrización. La célula endotelial es la célula primaria de la angiogénesis. Existen pasos claves para activar la angiogénesis que incluyen; reactivación de la célula endotelial, ruptura de la membrana basal, adhesión, migración, proliferación y yemificación de los vasos capilares formados por células endoteliales a partir de los vasos ya existentes ². El conocimiento de los mecanismos que controlan la angiogénesis ha ayudado a conocer mejor la biología de los hemangiomas, es decir como crecen y presentan regresión, así como el origen de las malformaciones vasculares. El resultado de estos estudios han abierto nuevos caminos en el tratamiento de las anomalías vasculares ³.

Enfermedad angiogénica es un término acuñado en 1987 por Folkman y Klagsbrum, que define un padecimiento patológico no neoplásico con crecimiento anormal de capilares o en los que el proceso normal de regulación del crecimiento capilar falla y causa formación de nuevos vasos que infiltran los tejidos y provocan daño tisular devastador. Los hemangiomas involucran una de las 50 diferentes

formas de enfermedad angiogénica en las que existe proliferación de capilares sin regulación^{3,4}.

ANOMALÍA VASCULAR

El término es amplio y comprende lesiones formadas por venas, arterias, capilares, linfáticos o combinación de estas, que afectan la piel y/o las vísceras, excluyendo las anomalías que afectan al corazón y los grandes vasos^{3,5-6}. Por lo general se manifiestan como lesiones cervico-faciales o cutáneas, pero también afectan las extremidades, la pared y cavidad toraco-abdominal, órganos sólidos, vísceras huecas y el cerebro. Pueden ser únicas o múltiples. Aunque la manifestación inicial es una alteración cosmética (deformación), las anomalías vasculares pueden provocar síntomas y/o signos que ponen en peligro la vida, como; sangrado, compresión a estructuras vitales (vrg. vía aérea) por efecto de masa e insuficiencia cardíaca.

Antes de 1980, existía un estado de confusión en el estudio de las anomalías vasculares. A pesar de los numerosos intentos, gran parte del problema era la ausencia de una clasificación que fuera universalmente aceptada y el pobre entendimiento de la historia natural. Fomentaba más la confusión el concepto erróneo que sostenía que la mayoría de estas lesiones desaparecen en forma espontánea dentro de los primeros años de vida. Las anomalías vasculares eran por consiguiente mal diagnosticadas y no tratadas³.

En 1982, Mulliken y Glowacki⁵, proponen un sistema de clasificación biológico, que define las características celulares de las anomalías vasculares y que correlaciona las características clínicas con la historia natural. Cualquier clasificación debe primero definir apropiadamente los términos. La raíz griega del sufijo "oma" significa "edema" o "tumor". El uso moderno del sufijo "-oma" denomina una lesión que se caracteriza por sobrecrecimiento celular es decir, hiperplasia (crecimiento en número celular). Este refinamiento en la semántica es el principal bastión de la clasificación biológica. De acuerdo a esta clasificación

existen dos grandes grupos de anomalías vasculares en niños; los tumores (principalmente hemangiomas) y las malformaciones vasculares.

Estas dos categorías biológicas pueden distinguirse mediante evaluaciones clínicas, radiológicas, histopatológicas, inmunohistopatológicas y hemodinámicas.

Una terminología precisa es esencial, debido a que el pronóstico y el tratamiento son diferentes para cada una de estas categorías.

Los hemangiomas presentan una gran proliferación celular (alto índice de mitosis). Son tumores benignos que no están presentes al momento del nacimiento, que proliferan (crecen) durante el primer año de vida e involucionan durante la infancia y nunca aparecen durante la adolescencia o en la etapa adulta. En contraste, las malformaciones vasculares son errores en el desarrollo morfológico, formados por vasos displásicos con células endoteliales en reposo; siempre están presentes al momento del nacimiento, nunca proliferan y nunca presentan regresión y algunas incluso se expanden ⁵⁻⁷.

HEMANGIOMAS

El hemangioma es una de las diferentes formas de enfermedad angiogénica y está compuesto por endotelio vascular de rápida proliferación. Es la anomalía vascular más frecuente y presenta un comportamiento biológico único; crece rápidamente, presenta regresión lenta y nunca recurre. Es un tumor formado por células endoteliales y por lo tanto es un modelo puro de angiogénesis. Normalmente, la angiogénesis se encuentra estrechamente controlada por supresores de crecimiento del endotelio (Vg. citosina), y que mantienen la microvasculatura en estado de reposo ⁷⁻⁸.

El interruptor biológico que da inicio al crecimiento de un hemangioma aún no se conoce. En teoría, la angiogénesis en los hemangiomas podría involucrar un incremento en los factores que favorecen la angiogénesis o una disminución de los factores naturales que inhiben la angiogénesis. Numerosos factores angiogénicos (Vg. pericitos, citosina, receptores, ligandinas, integrinas, etc) se han identificado, algunos de los cuales actúan directamente estimulando la migración o

proliferación de las células endoteliales. Otros actúan indirectamente movilizando y activando macrófagos para liberar factores de crecimiento endotelial. En la actualidad los factores angiogénicos más estudiados son; factor crecimiento fibroblástico básico (FGF-2) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) 8-12

La mayoría de los hemangiomas son inofensivos y siguen un curso clínico benigno. Ocasionalmente pueden afectar órganos vitales y ponen en riesgo la vida 9

Los hemangiomas son los tumores más comunes en la infancia se presentan en 1 de cada 100 nacimientos. Predominan en el sexo femenino con una relación de 3 a 1 a 5 a 1. Aproximadamente el 60% de los hemangiomas se presentan en cabeza y cuello. La mayoría de los hemangiomas cutáneos cerca del 80% crece como un tumor único, mientras que el 20% se presenta en múltiples sitios. Por lo general afectan la piel, pero pueden desarrollarse virtualmente en cualquier sitio, incluyendo órganos internos como hígado, pulmón, tracto gastrointestinal y el cerebro 10. Aproximadamente el 10% no se resuelve completamente. Cerca del 3 al 5 % de los hemangiomas llegan a ser extremadamente grandes, afectando órganos vitales, o produciendo complicaciones que amenazan la vida, con una mortalidad 20 a 50 % si no se trata en forma agresiva 4. Los hemangiomas hepáticos representan el 10% de todas las masas hepáticas primarias en niños. A diferencia de los hemangiomas cutáneos y subcutáneos que involucionan espontáneamente en los primeros años de la vida, los hemangiomas hepáticos no presentan esta evolución, tienen capacidad de secuestrar un considerable volumen sanguíneo a través del extenso laberinto de capilares que lo forman, produciendo una insuficiencia cardíaca de alto gasto, por lo general resistente a las formas comunes de tratamiento médico y con una mortalidad temprana en más del 75% de los casos 13. Los hemangiomas gigantes independientemente de su localización se asocian con una mortalidad del 20 al 50%.

Los hemangiomas tienen un patrón de crecimiento predecible. La mayoría no está presente al nacimiento y se hace evidente durante la primera o segunda semana de vida. La historia natural se caracteriza por tres fases (cuadro 1) ⁶ ;

FASE PROLIFERATIVA. El hemangioma prolifera (crece) rápidamente durante los primeros 12 meses de vida ¹⁰. El grado y tiempo de proliferación dentro del primer año de vida es extremadamente variable. Dos periodos de rápido crecimiento se han identificado, el primero y más característico es durante la etapa neonatal (tres a seis semanas). El segundo periodo de crecimiento comúnmente se observa entre los cuatro y seis meses de edad ⁹⁻¹⁰. El tamaño y/o volumen final del hemangioma dependen directamente del grado y duración de la fase proliferativa, desafortunadamente no existen factores que determinen esto ¹⁰.

Se debe observar en forma periódica el patrón de crecimiento del hemangioma ya que no existen factores que valoren la magnitud del volumen eventual o que pronostiquen en forma precisa el inicio o resultado de la involución. Típicamente, los hemangiomas presentan una meseta en su crecimiento entre los 10 a 12 meses, pero algunos la presentan más tempranamente.

Las características físicas del tumor dependen de su profundidad en la piel, el tamaño y la fase en que se encuentre el hemangioma. La consistencia de la lesión también depende de la fase del hemangioma, en esta fase la consistencia es firme y tiende a expandirse con el incremento de la presión intra vascular (Vg. llorar). Durante los periodos de mayor proliferación la lesión se vuelve extremadamente tensa. Los hemangiomas también varían ampliamente en tamaño desde lesiones puntiformes hasta lesiones masivas ¹¹⁻¹².

El hemangioma superficial se presenta en el 50 a 65% de los pacientes y ocurre cuando el tumor penetra en la dermis superficial; tomando la piel elevada, firme y abultada con un vivo color rojo-intenso (carmesí). El hemangioma profundo se presenta en el 15% de los pacientes y ocurre cuando el tumor se extiende hacia la dermis inferior, tejido subcutáneo o el músculo; la piel superyacente se eleva

(masa), se toma tibia y de color azulado. Las venas que drenan el hemangioma se disponen en forma radial a la lesión. En el 25 a 35 % de los pacientes el hemangioma es superficial y profundo hemangioma mixto, y no existe diferencia histopatológica entre ambos ¹¹⁻¹².

FASE MESETA. La evidencia clínica de involución inicia con la reducción inequívoca de la velocidad de crecimiento. Después del año de edad, el hemangioma crece en proporción con el niño y los primeros signos de regresión aparecen. El vivo color rojo-intenso (carmesí) se desvanece a un opaco tinte púrpura o marrón. La piel se toma pálida, típicamente comienza en el centro de la lesión, transformándose en una lesión de diferentes tonos grises. Durante el inicio de la involución las lesiones superficiales toman un color oscuro y al final de la misma asumen un color púrpura. A la palpación el tumor se siente menos tenso, y gradualmente se contrae del centro a la periferia, estos últimos signos son menos evidentes en los hemangiomas profundos. El grado de regresión es extremadamente variable y no tiene relación con la apariencia, profundidad, género, sitio o tamaño del tumor. Típicamente, las últimas huellas del color desaparecen entre los 5 y 7 años de edad. La fase de involución termina en aproximadamente el 50% de los niños a la edad de 5 años y en el 70% a la edad de 7 años, con mejoría gradual hasta la edad de 10 a 12 años ^{6,10}.

FASE INVOLUTIVA. Aproximadamente el 50% de los niños con hemangioma presentaran al término de la historia natural una piel casi normal. En el resto, la piel afectada se verá con telangiectasias, arrugas por laxitud (debido a la destrucción de la fibras de colágena), coloración amarillenta, cicatrices en parches (si existió ulceración durante la fase proliferativa). Si el tumor fue grande y protuberante, quedará un residuo de piel redundante y tejido fibroadiposo. Los hemangiomas del cuero cabelludo destruyen los folículos pilosos. Los hemangiomas subcutáneos grandes y voluminosos pueden presentar regresión total, contrariamente a los hemangiomas superficiales y planos pueden

irreversiblemente alterar la textura cutánea teniendo como resultado un área atrófica^{6,10}.

En conclusión, efectuar un pronóstico del resultado final de un hemangioma es muy difícil.

La frecuencia exacta de complicaciones graves o que pongan en peligro la vida se desconoce, pero se estima en cerca de un 10%. Las complicaciones se presentan frecuentemente en la región cervico-facial. La ulceración puede destruir el párpado, pabellón auricular, la nariz o el labio. Los hemangiomas grandes pueden ocasionar efecto de masa y expansión tisular. Aún los hemangiomas pequeños pueden obstruir estructuras vitales, como el ojo o la subglótis^{4,9-10}.

INTERFERÓN

El interferón es una proteína de bajo peso molecular producida por los leucocitos, fibroblastos y los linfocitos T. Tiene un amplio espectro de actividades que incluyen aumento en la actividad de las células NK e inhibir la proliferación de las células tumorales y la expresión de oncogenes. El interferón suprime primariamente la angiogénesis in Vitro e in vivo a través de la inhibición de la producción del factor crecimiento fibroblástico básico (FGF-2).

El interferón alfa (2a y 2b) originalmente fue utilizado como agente antiviral⁴, pero en 1980 Zetter²³ y cols encontraron que inhibía la migración y proliferación de las células endoteliales, posteriormente otros autores encontraron que el interferón alfa inhibía diversos pasos de la angiogénesis, sin embargo su actividad no es tan potente como los inhibidores de la angiogénesis que existen en la actualidad²⁴.

También inhibe diversos factores de crecimiento como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico básico (FGF-2)^{4,8,14-17}.

El interferón alfa 2a y 2b se han utilizado con éxito en el tratamiento de hemangiomas^{4,13}. El interferón es considerado como un medicamento de segunda línea en el tratamiento de los hemangiomas, la mayoría lo utilizan en hemangiomas que ponen en peligro la vida (vrg. destructivos -ulceración de nariz

o pabellón auricular-), distorsión (Vg. pro ptosis ocular), obstrucción (Vg. obstrucción de la vía aérea), hemodinámicas (vrg. plaquetopenia, insuficiencia cardiaca). Sin embargo, se ha utilizado con éxito como medicamento de primera línea en lugar de los esteroides; cuando los corticoesteroides están contraindicados o los padres rechazan el uso. La dosis del interferón no está bien establecida y es empírica, varía de 2 a 4.5 millones de unidades por metro cuadrado de superficie corporal por vía subcutánea diario ⁴. No hay informes en la literatura nacional e internacional de esquema de administración gradual de interferón alfa 2b. Es importante administrar el interferón diariamente ya que existen informes de falla al tratamiento cuando se utiliza tres veces por semana ²⁵.

En 1992, Mulliken y cols. ²⁶, ocasionaron regresión acelerada (involución) en 18 de 20 pacientes con hemangiomas que ponía en peligro la vida. Posteriormente el mismo grupo médico informó otros 30 pacientes con hemangiomas que presentaron la misma respuesta a la administración del interferón ⁴.

La respuesta es bifásica con una respuesta rápida en semanas seguida de una lenta, pero continúa regresión en meses. Es necesario de 6 a 12 meses de tratamiento y tiene éxito en más del 90% de los pacientes ¹⁸⁻¹⁹. Si el interferón se suspende prematuramente puede existir nuevamente crecimiento de la lesión que requiere nuevamente administrar el medicamento.

Los efectos secundarios incluyen, fiebre las dos primeras semanas de tratamiento, incremento de las enzimas hepáticas, neutropenia transitoria, plaquetopenia, y anemia. No es necesario discontinuar el interferón si se presentan estas alteraciones. Los niños que reciben interferón gana peso normalmente. La complicación más seria y causa de discontinuar el tratamiento es la dispnea espástica, que se presenta en el 5% de los casos, por lo que el niño debe ser evaluado periódicamente por un neurólogo pediatra. Una vez que se suspende el tratamiento se revierte el efecto neurológico. El mecanismo de este serio desorden neurológico se desconoce ^{4,19-18}.

JUSTIFICACION

Los hemangiomas son las anomalías vasculares más frecuentes en la edad pediátrica. A pesar de la histología benigna, estas lesiones infiltran estructuras vitales provocando que la resección quirúrgica completa sin lesión a las estructuras adyacentes sea difícil y en ocasiones imposible, con una elevada frecuencia de recurrencia y complicaciones graves que obliga a realizar múltiples procedimientos quirúrgicos, elevando el costo del tratamiento con resultados funcionales y cosméticos poco satisfactorios.

Ciertos "dogmas" aún permanecen; el principal es el concepto de que todos los hemangiomas involucionan completamente y por lo tanto no requieren de ningún tratamiento. Después de ver muchas de las secuelas de los hemangiomas y el trauma psicológico provocado por ellos, sentimos que en muchos de ellos esta indicado actuar. Basados en el conocimiento de que los hemangiomas involucionan, la conducta de "indiferencia" fue por muchos años el estándar, privando a los pacientes de los avances tecnológicos que existen en la actualidad. La experiencia con el tratamiento anti-angiogénico convencional (Vg. esteroides sistémicos y/o intralesionales, interferón alfa 2 a y b a dosis elevadas) a mostrado tener una alta frecuencia de efectos secundarios con resultados ambiguos.

Es importante para la resolución de estas lesiones proporcionar un tratamiento libre de recidiva, sin alteración funcional y con resultado cosmético satisfactorio. La evaluación del tratamiento de hemangiomas en fase proliferativa con un esquema gradual de administración de interferón alfa 2b recombinante en niños no se ha realizado en ningún hospital pediátrico de México, por lo que consideramos de interés evaluar la utilidad de este esquema terapéutico.

OBJETIVO

Conocer el perfil clínico de los pacientes con hemangiomas en fase proliferativa en el servicio de cirugía orcológica del Instituto Nacional de Pediatría; evaluar la respuesta al tratamiento con interferón alfa 2b; así como determinar la frecuencia de complicaciones y recurrencia del hemangioma.

HIPOTESIS.

1. Suponemos que el perfil clínico de nuestros pacientes es similar al informado en la literatura internacional.
2. La administración interferón alfa 2b es útil para provocar involución de hemangiomas en fase proliferativa.
3. El tratamiento con un esquema gradual de administración de interferón alfa 2b tiene menos complicaciones secundarias que el esquema convencional.
4. El tratamiento con un esquema gradual de administración de interferón alfa 2b no provoca lesión funcional sobre las estructuras infiltradas por el hemangioma.
5. La administración de un esquema gradual de administración de interferón alfa 2b no aumenta la recidiva de hemangiomas en fase proliferativa.

MATERIAL Y METODO.

1. Tipo de estudio.

Estudio transversal, observacional, retrolectivo, con determinación de la utilidad de una medida terapéutica.

2. Población objetivo y criterios de inclusión.

Se incluyó en el estudio los expedientes clínico-radiológicos de pacientes con edad de 1 día a 17 años, de cualquier género que acudieron al servicio de cirugía oncológica pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México con diagnóstico clínico-radiológico de hemangioma en fase proliferativa que anteriormente no hayan recibido ningún tipo de tratamiento médico y/o quirúrgico.

3. Criterios de exclusión.

Se excluyó del estudio a los expedientes de pacientes pediátricos con hemangiomas, que clínica y radiológicamente no correspondieran a un hemangioma en fase proliferativa, además de aquellos con hemangioma en

fase proliferativa que anteriormente hubieran recibido cualquier tipo de tratamiento médico y/o quirúrgico.

4. Descripción del método.

Previo al tratamiento con Interferón alfa 2b recombinante humano:

El diagnóstico del hemangioma en fase proliferativa se realizó a través de las características clínicas y ultrasonográficas de la lesión. Se tomaron fotografías de la región afectada previo al tratamiento y al término del mismo. Se registró en el formato de recolección datos elaborado ex-profeso; la edad en meses, el sexo, localización de la lesión, el volumen en cm^3 inicial y al final del tratamiento de la lesión determinado mediante ultrasonido de tiempo real, el esquema de tratamiento y el tiempo de administración para lograr la reducción del hemangioma, los efectos secundarios, y el número de procedimientos quirúrgicos posterior al tratamiento con interferón alfa 2b para la resolución completa de la lesión, las complicaciones, la recurrencia de la lesión y la respuesta al tratamiento. Para determinar el volumen en cm^3 del hemangioma se realizaron rastreos transversales de la lesión al mismo nivel en todos los ultrasonidos al inicio y al final de el tratamiento con interferón alfa 2b, y se consideró al hemangioma en forma esférica para determinar el volumen.

Tratamiento con Interferón alfa 2b recombinante humano - Esquema de Administración Gradual.

El interferón alfa 2b recombinante humano esta disponible para uso clínico en frasco-ampulas de 3, 5 y 10 millones de unidades internacionales en 2 ml de solución inyectable.

En este estudio se utilizó interferón alfa 2b recombinante humano en frasco-ampula de 3 y/o 5 millones de unidades internacionales en 2 ml de solución fisiológica.

El interferón alfa 2b recombinante humano se preparó diluyendo el frasco-ampula (3 o 5 millones de UI) en 2 mL de solución inyectable.

Se administró el interferón alfa 2b por vía subcutánea.

Esquema de administración gradual. Cada paciente recibió el primer mes, 1 millón unidades por metro cuadrado de superficie corporal (m^2sc) cada 24 horas, diario; el segundo mes, 2 millones unidades m^2sc cada 24 horas, diario; el tercer mes 3 millones unidades m^2sc cada 24 horas, diario y posteriormente esta última dosis cada 72 horas, hasta lograr la máxima respuesta (Cuadro 2).

Respuesta al tratamiento Interferón alfa 2b recombinante humano.

La respuesta al tratamiento con interferón alfa 2b se evaluó de acuerdo al tipo de hemangioma.

Hemangioma superficial: Debido a la dificultad que existe para determinar el tamaño del hemangioma en forma objetiva, la respuesta al tratamiento se determinó mediante la presencia de datos de involución (cuadro 1) y el control de complicaciones como ulceración, sangrado, compresión, etc.

Hemangioma Profundo: Disminución del volumen (cm^3) de la masa, la presencia de datos de involución y el control de complicaciones como ulceración, sangrado, compresión, etc.

Seguimiento del tratamiento Interferón alfa 2b recombinante humano.

Durante el tratamiento, cada mes se realizó exploración clínica a los pacientes y los siguientes estudios de laboratorio; biometría hemática, cuenta plaquetaria, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina, exámen general de orina y pruebas de función hepática y renal,

Al final del tratamiento se tomaron fotos del sitio afectado y se determinó el volumen de la lesión mediante ultrasonido.

5. Análisis estadístico de la información.

Se efectuó descripción de las variables epidemiológicas mediante medidas de tendencia central y de dispersión.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Dado que se trata de un estudio retrolectivo donde se examinaron los expedientes clínicos y radiológicos de pacientes con hemangiomas en fase proliferativa, donde se evaluó en forma retrospectiva el uso de un procedimiento terapéutico no fue necesario someter el proyecto al comité de ética para su autorización.

RESULTADOS.

Se revisaron los expedientes clínico-radiológicos de 22 pacientes con diagnóstico de hemangioma en fase proliferativa tratados en el servicio de Cirugía Oncológica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría de febrero de 1997 a mayo de 2000 con un esquema de administración gradual interferón alfa 2b. Se excluyeron del estudio a todos los pacientes con hemangioma en fase proliferativa y/o que hubieran recibido tratamiento médico-quirúrgico previo y aquellos hemangiomas que no se encontraran en fase proliferativa.

Once pacientes fueron del sexo femenino, con una relación de sexo 1:1. El 95% (n:21) ocurrió en menores de un año, de los cuales 18 pacientes tenía una edad menor o igual a 6 meses (86%). La localización en cabeza y cuello se presentó en 19 pacientes (86%), siendo la parótida el sitio mas afectado en 10 pacientes (53%). Un caso se presentó en lóbulo hepático izquierdo, otro en laringe y dos en puente-punta nasal. En trece (59%) pacientes el hemangioma fue profundo, superficial en 3 (14%) y mixto en 6 (27%). Todos los pacientes al momento de su evaluación estaban en fase proliferativa y el hemangioma era clínicamente evidente. Las manifestaciones clínica en el hemangioma profundo fue la presencia de una masa firme, tensa, ahulada, que no transilumina de crecimiento rápido en el sitio afectado y en el superficial la presencia de una lesión firme, tensa, roja-intensa, brillante, de bordes definidos y de superficie lobulada.

En los pacientes con hemangioma profundo (n:13) el diagnóstico se confirmó con ultrasonido de tiempo real y color doppler que mostró una masa localizada con parénquima denso con alto flujo, resistencia arterial disminuida y flujo venoso aumentado.

El promedio de edad al inicio del tratamiento fue de 5 meses (rango, 2-14 meses); la duración del tratamiento fue en promedio de 7.1 meses (rango, 4-15 meses).

Todos los pacientes presentaron respuesta al tratamiento con interferón alfa 2b con involución de la lesión. Los pacientes con hemangioma superficial y mixto presentaron datos clínicos de involución manifestados por reducción en el crecimiento, disminución en el tamaño, grosor y la adquisición de un color ocrepardo en todas las lesiones. En los hemangiomas profundos la reducción de la masa se observó en todos los pacientes. La reducción del volumen de la lesión fue mayor del 50% en cinco pacientes, mayor del 80% en cinco pacientes y mayor del 95% en 2 pacientes. El hemangioma en el lóbulo hepático izquierdo presentó regresión en el 100% (Cuadro 3).

El caso **No. 3**, presentó el hemangioma en la región submandibular y piso de la lengua que al término del tratamiento requirió hemiglosectomía en diamante.

El caso **No. 13**, presentó un hemangioma en el lóbulo hepático izquierdo que se manifestó como masa abdominal y se confirmó con ultrasonido color doppler y tomografía computada. La respuesta al interferón alfa 2b fue del 100%.

El caso **No. 15**, el hemangioma se localizó en labio inferior con extensión a larínge, manifestándose con sangrado y estridor laríngeo al dormir. La endoscopia de la vía aérea reveló reducción de aproximada 30 % del lumen. El interferón alfa 2b redujo el volumen de la lesión con incremento del lumen laríngeo y resolución de los síntomas.

El caso **No. 18**, ocasionó incremento de la punta nasal con distensión de la piel sin lesión suprayacente a la lesión. El interferón alfa 2b ocasionó disminución de crecimiento y estabilización del hemangioma, dejando como resultado un tejido fibroadiposo.

El caso **No. 19**, el hemangioma presentó una fase proliferativa intensa con ulceración, sangrado con destrucción de la punta nasal y del tercio inferior del septum nasal. El interferón alfa 2b limitó la fase proliferativa, controlando la ulceración y el sangrado, favoreciendo la cicatrización e involución de la lesión.

En ocho pacientes se presentó alza térmica entre 38.5 a 39.5 grados centígrados durante 72 horas que mejoró con antipiréticos. Los estudios de laboratorio no mostraron en el transcurso del seguimiento ninguna alteración (Vg. hematológicas, ni en las pruebas de función hepática).

No se observó recidiva de la lesión. El periodo de seguimiento fue en de 12 a 36 meses.

DISCUSION.

El hemangioma es una enfermedad angiogénica que se caracteriza por la proliferación del endotelio capilar, con multilaminación de la membrana basal, acumulación de mastocitos, fibroblastos y macrófagos. La mayoría de los hemangiomas son inofensivos y siguen un curso clínico benigno. Ocasionalmente pueden afectar órganos vitales y poner en riesgo la vida³⁻⁵.

La historia natural se caracteriza por una fase proliferativa con un rápido crecimiento postnatal de los 8 a los 18 meses seguida de una fase involutiva, con regresión muy lenta, pero inevitable en los siguientes 5 a 8 años. Existe resolución completa del hemangioma en más del 50% de los niños a la edad de 5 años y en mas del 75% a la edad de 7 años, y de 90% a los 10 años⁶. El grado de regresión no tiene relación con la edad, sexo, duración de la fase proliferativa, sitio, tamaño o apariencia del hemangioma⁹⁻¹². Aproximadamente el 10% no se resuelve completamente. Las complicaciones asociadas con los hemangiomas incluyen ulceración, infección, hemorragia, deformación, oclusión o compresión de estructuras vitales u orificios, insuficiencia cardiaca de gasto alto.

A diferencia de lo mencionado en la literatura internacional se observó en este estudio que no hubo diferencia de sexo y el hemangioma profundo fué más frecuente que el superficial probablemente este último hecho por la presencia de

una masa de crecimiento rápido que simulaba un tumor maligno motivo de envío a nuestro servicio. En este estudio las complicaciones inherentes a la fase proliferativa (vrg. sangrado y/o ulceración) solo presentó en dos casos (9%).

En todos los casos el exámen físico identificó una deformación del sitio donde se localizaba el hemangioma profundo a expensas de una masa firme, tensa, ahulada, de consistencia sólida, no dolorosa, sin cambios de coloración sobre la piel suprayacente y el ultrasonido color doppler confirmó el diagnóstico.

En 1971, Folkman propuso que el crecimiento tumoral depende de la formación de nuevos vasos "angiogénesis" para sostener su desarrollo. En el estudio de su teoría los mecanismos de la angiogénesis, los factores que la promueven y los que la inhiben se precisaron ¹⁻².

En 1989, White y cols ²². y Orchard y cols. obtuvieron éxito en el tratamiento de hemangiomas que amenazaban la vida con el uso de interferón alfa-2a.

En 1992, Ezekowitz y cols ⁴ informaron los resultados en el tratamiento de 20 recién nacidos con hemangiomas resecales o que amenazaban la vida con interferón alfa 2a, con regresión del hemangioma que varió de 60 a 100%, únicamente un paciente de su serie presentó neutropenia y todos desarrollaron fiebre. El esquema de tratamiento fue de 3 millones UI/m²/SC, administrado por vía subcutánea diariamente. En la actualidad en la literatura nacional existe poca experiencia clínica con el interferón alfa 2b con un esquema gradual de administración.

En esta serie, el 100% mostró respuesta al tratamiento con interferón alfa 2b con disminución e inhibición de la fase proliferativa. La mejor respuesta al tratamiento se observó en los pacientes menores de 6 meses, probablemente porque el tratamiento inicio en un momento donde el recambio (Vg. alto índice mitosis) y proliferación endotelial era más intensa.

Las complicaciones en la mayoría de las series informadas ^{3-4,7,9,10,16-22,25} , son frecuentes (Vg. neutropenia, plaquetopenia, elevación de enzimas hepáticas, etc), el común denominador de estos esquemas de tratamiento es la administración de

dosis elevadas con incremento rápido de la dosis en 5 a 7 días (Vg. inicio con 1 a 2 millones de UI/m²/SC diario y en 5 a 7 días se administran dosis de 3 a 4.5 millones de UI/m²/SC).

La administración de dosis bajas con incremento gradual permitió en este estudio obtener el mismo efecto del interferón alfa 2b sobre los hemangiomas en fase proliferativa referido en la literatura internacional pero con menor frecuencia de complicaciones.

Similar a la literatura el porcentaje de recidiva en un periodo de seguimiento de 12 a 24 meses fue de cero.

CUADRO No. 1

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LOS HEMANGIOMAS SEGÚN LA FASE BIOLÓGICA

FASE PROLIFERATIVA 0-12 (18) meses	FASE DE INVOLUCIÓN > 12 meses	FASE INVOLUTIVA > 60 meses
<p>Hemangioma Superficial Dermis superficial</p> <p>Rápido crecimiento Consistencia firme y tensa Aumenta con incremento de presión (Vg. Llorar) Piel abultada y elevada Coloración rojo intenso (carnesi)</p>	<p>Reducción de la velocidad de crecimiento. El crece en proporción al niño. Coloración opaca, tinte púrpura o marrón. La lesión se torna pálida en el centro y muestra distintos tonos de grises. Descamación de la lesión</p>	<p>Piel casi normal Presencia de telangiectasias en el sitio de la lesión. Coloración amarilla, cicatriz en parches y zonas con arrugas</p>
<p>Hemangioma profundo Dermis profunda, tejido subcutáneo y músculo</p> <p>Rápido crecimiento Masa o consistencia firme, tibia y color azulado Venas se disponen en forma radial a la masa</p>	<p>La lesión se contrae del centro a la periferia Palpación lesión o masa menos tensa Disminución del volumen, tamaño y tensión de la masa</p>	<p>La masa es sustituida por piel arrugada y una masa de tejido fibroadiposo Áreas de la piel con atrofia.</p>

CUADRO No.2

ESQUEMA GRADUAL DE ADMINISTRACIÓN DE INTERFERON ALFA 2b.

DOSIS DE INTERFERON ALFA 2b* (UI/m ² /SC)**	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN	TIEMPO DE ASMINISTRACION***
1 millón	Diario	Un mes (primer)
2 millones	Diario	Un mes (segundo)
3 millones	Diario	Un mes (tercer)
3 millones	Cada 72 hrs.	Hasta obtener involución completa de la lesión.

*INTRO A Schering-Ploug, administración subcutánea. ** Unidades internacionales por metro cuadrado de superficie corporal. *** Cada mes se evaluó biometría hemática completa, tiempos de coagulación, pruebas de función hepática, exámen general de orina.

CUADRO No. 3

CARACTERÍSTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON HEMANGIOMA EN FASE PROLIFERATIVA

No.	EDAD/SEXO	LOCALIZACIÓN	TIPO	DURACIÓN TRATAMIENTO (MESES)	EFFECTOS SECUNDARIOS	HALLAZGOS LABORATORIO	RESULTADO* (%)
1	9m/F	Cervical-Parotideo	Profundo	5	Fiebre	Normal	Reducción >50%
2	3m/M	Submandibular-lengua	Profundo	7	Fiebre	Normal	Reducción > 50%
3	5m/M	Parótida	Profundo	4		Normal	Reducción >80%

4	14m/F	Mejilla	Superficial	6		Normal	Involución
5	2m/F	Párpado	Superficial	5	Fiebre	Normal	Involución
6	4m/F	Cervical-Parotídeo	Profundo	15		Normal	Reducción >95%
7	6m/F	Cervical-Parotídeo	Profundo	12		Normal	Reducción del 80%
8	6m/M	Parotídeo	Profundo	5		Normal	Reducción del 80%
9	7m/F	Parotídeo	Profundo	6	Fiebre	Normal	Reducción del 80%
10	5m/F	Cervical-Parotídeo	Profundo	4		Normal	Reducción del 80%
11	3m/M	Cervical-Parotídeo	Profundo	5		Normal	Reducción >50%
12	4m/M	Paladar blando	Profundo	4		Normal	Reducción >50%
13	6m/F	Lóbulo Hepático	Profundo	5	Fiebre	Normal	Reducción del 100%
14	3m/M	Dorso tórax	Mixto	6	Fiebre	Normal	Reducción >50%
15	4m/F	Laringe-labio inferior	Mixto	8		Normal	Involución
16	6m/F	Mejilla	Mixto	10	Fiebre	Normal	Involución
17	3m/M	Retroauricular	Mixto	8		Normal	Involución
18	2m/M	Punta nasal, párpado región cigomática	Mixto	7		Normal	Involución
19	4m/M	Puente y punta nasal, labio	Superficial	9		Normal	Involución
20	3m/M	Parotídeo	Profundo	9		Normal	Involución
21	4m/F	Parotídeo	Profundo	9		Normal	Reducción >95%
22	7m/M	Anterior de tórax	Mixto	9	Fiebre	Normal	Involución

Edad en meses (m) al inicio del tratamiento. Resultado: Porcentaje de disminución del volumen de la masa o datos físicos de involución.

CONCLUSIONES.

El hemangioma es una enfermedad angiogénica y un modelo puro de angiogénesis y el interferón alfa 2b es un inhibidor de este fenómeno.

La administración de un esquema gradual de interferón alfa 2b recombinante humano provocó en este estudio la regresión temprana (involución) de hemangiomas en fase proliferativa sin complicaciones clínicas serias y/o de laboratorio. El esquema de administración gradual de interferón alfa 2b es tratamiento antiangiogénico efectivo y seguro en la edad pediátrica.



BIBLIOGRAFIA.

1. Folkman J. Tumor Angiogenesis. *Cancer Med* 1996;1:181-204.
2. Folkman J. Fighting cancer by attacking its blood supply. *Sci Am* 1996;275:116-19.
3. Fishman SJ, Mulliken JB. Vascular anomalies. *Pediatr Clin Nort Am* 1998;45:1455-77.
4. Ezekowitz R, Alan B, Phil D, Mulliken J, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Eng J Med* 1992;326:1456-1463.
5. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformation in infant and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plastic Reconstr Surg* 1982;69:412-23.
6. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP. Cellular marker that distinguish the phases of hemangiomas during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994;93:2357-64.
7. Mulliken JB. Management of hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 1997;14:60-62.
8. Mousa SA. Angiogenesis inhibitors an stimulators. Potencial therapeutic implications. Texas, Landes Bioscience, 2000.
9. Mulliken JB, Fishman Sj, Burrow PE. Vascular Anomalies. *Curr Probl Surg* 2000;37:521-584.
10. Waner M, Suen JY. Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. New York, Wiley-Liss, 1999.
11. Mulliken JB, Young AE, et al. Vascular Birthmarks: Hemangiomas and Malformatios. Philadelphia, WB Saunders, 1988.
12. Mulliken JB, Fishman SJ. Vascular anomalies: hemangiomas and malformations. In: Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, eds. *Surgery of Infants and Children. Scientific principles and practice.* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998, pp 1939-51.
13. Duarte VJC, Calderón EC, Ruano AJ, Solórzano S, Palacios J, Morales R. Tratamiento de hemangioendotelioma hepático con alfa interferón. Informe de un caso. *Acta Pediatr Méx.* 1998;19(4):143-171-6.
14. Duarte VJ, Calderón EC, Ruano AJ, Vargas GM. Tumores hepáticos. En: Ruano AJ, Calderón EC (eds). *Oncología Medico-Quirúrgica Pediátrica.* México, McGraw-Hill Interamericana, 2001:212-228
15. Calderón EC, Duarte VJ, Ruano AJ, Morales RR, Hernández PR. Hemangiomas y malformaciones vasculares. En: Ruano AJ, Calderón EC (eds). *Oncología Medico-Quirúrgica Pediátrica.* México, McGraw-Hill Interamericana, 2001:325-331
16. Ohlms L, McGill T, Jones D, Healy G. Interferon alfa 2 a therapy for airway hemangiomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:1-8.

17. White C, Wolf S, Korones D, Sondheimer H, Tosi M, Yu A. Treatment of childhood angiomatous disease with recombinant interferon alfa 2 a. *J Pediatr* 1991;118:59-66.
18. Chang E, Boyd A, Nelson C, Crowley D, law T, Keough K, Folkman J, Ezekowitz A, Castle V. Successful treatment of infantile hemangiomas with interferon alfa-2b. *J Peditr Hematol/Oncolog* 1997;19:237-44.
19. Tamayo L, Ortiz D, Orozco-Covarruvias L, Duran-McKinster C, Mora M, Avila E, Teixeira F, Ruiz-Maldonado R. Therapeutic efficacy of interferon alfa-2b in infant with life-threatening gigant hemangiomas. *Arch Dermatol* 1997;133:1567-71.
20. Weber T, Connors R, Tracy T, Bailey P. Complex hemangiomas of infant and children: individualized management in 22 cases. *Arch Surg* 1990;125:1017-1021.
21. Ricketts R, Hatley R, Corden B, Sabio H, Howell C. Interferon-alfa 2a for the treatment of complex hemangiomas of infancy and childhood. *Ann Surg* 1994;219:605-14.
22. White C, Sondheimer H, Crouch E, Wilson H, Fan L. Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1989;318:1458-60.
23. Brouty-Boyle D, Zetter BR. Inhibition of cell motility by interferon. *Science* 1980;108:516.
24. Folkman J. Tumor angiogenesis. In: Mendelsohn J, Howley PN, Israel Ma, eds. *The molecular basis of cancer*. Philadelphia, WB Saunders, 1995;206.
25. de Castelbajac D, Teillac D, Bodemer C. Hemangiome cephalique tubereux d'evolution fatale: inefficacite du traitement par interferon alpha. *Ann Dermatol Venerol* 1990;177:821.
26. Mulliken JB, Ohlms LA, Folkman J. Pharmacologic therapy for endagering hemangiomas. *Current Opinion in Dermatology* 1995; 109.

INF
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTAL