

Doctor, ¿tiene cinco minutos?

SELECCIÓN A CARGO DE MIRIAM TONIETTA^a Y BETTINA VIOLA^b

Vascular anomalies classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies

Clasificación de anomalías vasculares: Recomendaciones de la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares

Wassef M, et al.

Pediatrics 2015;136(1):e203-214

Las anomalías vasculares (tumores vasculares y malformaciones vasculares), son a menudo mal denominadas “angiomas” o “hemangiomas”. En realidad, constituyen un espectro de trastornos vasculares que afectan a bebés, niños y adultos jóvenes desde una simple “marca de nacimiento” hasta entidades complejas con franca amenaza para la vida. Un diagnóstico preciso y oportuno es fundamental para un correcto manejo de cada una de estas entidades requiriendo, frecuentemente, valoraciones multidisciplinarias. Ciertas anomalías vasculares como la mancha salmón o el hemangioma infantil son muy comunes; otras, como la mancha de vino oporto son raras y otras anomalías son aun más raras.

Uno de los objetivos de la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA) es lograr una clasificación uniforme. La última clasificación (1997) separaba a las anomalías vasculares en dos grandes grupos: malformaciones vasculares y tumores vasculares. Desde entonces, los conocimientos sobre estos trastornos han aumentado considerablemente, como la base genética de muchos tipos de malformaciones vasculares y la descripción de nuevas entida-

des que requieren una clasificación más precisa. El objetivo de este artículo es compartir la clasificación del ISSVA actualizada (2014). En esta nueva clasificación a los tumores vasculares se los divide en tres grupos: lesiones benignas (por ejemplo el hemangioma infantil o el hemangioma congénito y sus variantes según su capacidad de involución), tumores localmente agresivos (por ejemplo el hemangioendoteloma Kaposiforme) y malignos (por ejemplo el angiosarcoma). Las malformaciones vasculares se dividen en cuatro grupos: malformaciones simples (malformaciones capilares, venosas, linfáticas o arteriales), malformaciones combinadas, malformaciones de los vasos principales (afectación del origen, curso, número, longitud, diámetro de los vasos o de sus válvulas) y malformaciones asociadas a otras anomalías (partes blandas, hueso, etc, por ejemplo el síndrome de Klippel Trenaunay). El documento completo se encuentra disponible en la página de la Sociedad (www.issva.org). A medida que aumenten los conocimientos sobre las mismas, se requerirán seguramente nuevas modificaciones.

Clinical characteristics and treatment options of infantile vascular anomalies

Características clínicas y opciones terapéuticas de las anomalías vasculares Infantiles

Yan B, et al.

Medicine (Baltimore) 2015,oct; 94(40):e1717

Se realizó un estudio retrospectivo de los datos recogidos de pacientes pediátricos con anomalías vasculares que fueron atendidos en el Hospital de Niños de Beijing entre enero de 2001 y diciembre de 2014 con el objetivo de analizar las características clínicas, la influencia del sexo y edad, los respectivos diagnósticos, las opciones de tratamiento y sus resultados.

Se recogieron datos de 6459 casos de anomalías vasculares que fueron reclasifi-

* Servicio de Nutrición, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

** Hospital de Día Polivalente, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

cados según el sistema de clasificación de ISSVA 2014. Las anomalías más frecuentes fueron los hemangiomas infantiles (42,6%), los hemangiomas congénitos (14,1%) y las malformaciones capilares (29,9%). Las anomalías vasculares poseen un predominio en el sexo femenino (1:1,69), e involucran la cara y el cuello en el 53,3% (3443 pacientes), seguido de lesiones múltiples, en miembros superiores, inferiores y tórax. Un buen diagnóstico inicial es fundamental para el correcto manejo y tratamiento.

En relación a los tumores vasculares, los hemangiomas infantiles se ubicaron más frecuentemente en la región de cabeza y cuello (57,7%) mientras que otros tumores como el fenómeno de Kasabach Merriitt se hallaron principalmente en miembros inferiores (45,6%). Se compararon los resultados de los diferentes tratamientos y sus reacciones adversas en relación al tratamiento de los hemangiomas infantiles. El propranolol demostró tener la tasa más alta de respuesta favorable al tratamiento, en comparación con el tratamiento con láser, corticoides o combinación de ambos. Por lo tanto se recomienda al propranolol como agente de primera línea y se sugiere considerar la asociación con glucocorticoides solo frente a complicaciones graves. En los 910 casos de hemangiomas congénitos, la primer opción fue el control evolutivo ya que muchos demuestran involución congénita rápida (RICH) (59,8% - 544/910 pacientes). En el caso de los que no involucionan (NICH) o que lo hacen parcialmente (PICH), se indicó tratamiento con láser (35,4% - 322/910 pacientes) y cirugía plástica (4,2% - 38/910 pacientes).

Las malformaciones vasculares, juntas, representan un 40% del total de las anomalías vasculares. Consisten en una gran variedad de desórdenes y su presentación clínica no es solo la anomalía estructural de un vaso, sino que frecuentemente predisponen a trastornos funcionales para las cuales existen pocas opciones terapéuticas.

En relación a las arañas vasculares y las malformaciones capilares, se analizó el resultado del tratamiento del láser de colorante pulsado de 595nm (PDL). Se constató una mejoría total en el 89,8% de las arañas vasculares y en un 46,7% de las malformaciones capilares cutáneas, con mejorías en el resultado con el aumento de los tiempos de trata-

miento, sin diferencias significativas según la región comprometida. En relación a las otras malformaciones vasculares (venosas, linfáticas, arteriales o combinación de ellas), existen tratamientos quirúrgicos e intervencionistas (esclerosis con bleomicina) para lograr la mejoría total o parcial de las mismas. En el caso de las malformaciones linfáticas, el sildenafil oral podría ser una opción terapéutica.

Rebound growth of infantile hemangiomas after Propranolol therapy

Rebote en el crecimiento de los hemangiomas infantiles después de la terapia con Propranolol

Sonal D, et al.

Pediatrics 2016,137(4): e2015-1754

Actualmente se sabe que el propranolol es la terapia de primera línea en el tratamiento de los hemangiomas infantiles (HIs). Después de la interrupción del mismo, se han reportado tasas de rebote en el crecimiento de los HIs de un 19 a un 25%, principalmente en la población femenina y en los hemangiomas profundos.

El objetivo de este estudio fue describir una cohorte de pacientes con HIs tratados con propranolol e identificar factores de riesgo para el crecimiento de rebote.

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte multicéntrico en pacientes con HIs tratados con propranolol, detallando características del paciente, demográficas de los HIs y del tratamiento con propranolol, y de los episodios de rebote. La respuesta al propranolol fue evaluada a través de una escala analógica visual. De los 980 pacientes incluidos en el análisis, 225 (23%) eran hombres y 753 (76,8%) eran mujeres; 801 (81,7%) nacidos a término, 178 niños prematuros (18,2%) y 71 (7,2%) fueron producto de una gestación múltiple (6% de las niñas y 1% de los niños; $P=0,78$). El 83,9% se hallaron en cabeza y cuello, el 25,4% fueron superficiales, el 19,2% profundos y el 54,2% mixtos (superficiales y profundos). Se registraron 174 HIs (17,8%) segmentarios, encontrándose asociación PHACE en 38 de ellos (21,5%). En un 18,6% (182 pacientes) se constató ulceración de los HIs previo a la iniciación del tratamiento con

propranolol. La edad media de inicio del propranolol fue de $5,6 \pm DS$ de 6,8 meses, con una mediana de iniciación de tratamiento de 4 meses. La dosis administrada fue de 2mg/kd/día, (rango de 0,5 a 4 mg/kg/día), con una duración total media de $12,0 \pm 5,6$ meses. Después de 12 meses de tratamiento, se constató un 81% de mejoría clínica. Se encontró una incidencia de rebote de crecimiento en 231 pacientes (25,3%), siendo la edad media de 17,1 meses. En los análisis uni y multivariados, se observó mayores probabilidades de rebote en < de 9 meses de edad (riesgo 2 veces mayor de rebote), aquellos con componente profundo del HI (22 veces más) y el sexo femenino (1,7 veces más), requiriendo en general terapias locales (timolol tópico, laser pulsado o esteroides intralesionales). Los autores concluyen que aquellos pacientes que presenten dichos factores de riesgo, podrían requerir un curso de terapia mas prologando (> 18 meses) para tratar de evitar el efecto rebote.

Efficacy and safety of Sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies

Eficacia y seguridad de Sirolimus en el tratamiento de las anomalías vasculares complicadas

Adams D, et al.

Pediatrics 2016;137(2):1-10

El crecimiento y/o expansión de los tumores y las malformaciones vasculares pueden causar problemas clínicos tales como desfiguración, dolor crónico, infecciones recurrentes, coagulopatías, disfunción de órganos y muerte. A menudo, los pacientes experimentan síntomas clínicos progresivos con empeoramiento de la calidad de vida. Las opciones de tratamiento disponibles hasta la fecha son limitadas y tradicionalmente, en su mayoría, son tratamientos intervencionistas y quirúrgicos con el objetivo de paliar los síntomas.

El sirolimus, también conocido como rapamicina, es un agente inmunomodulador que tiene efectos antiangiogénicos, antilinfangiogénicos y antiproliferativos actuando a través de la vía del mTOR (proteína quinasa serina/treonina que regula el crecimiento y proliferación celular).

El objetivo de este trabajo fue difundir los resultados de un ensayo en fase II que incluyó a pacientes con anomalías vasculares complicadas y determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con sirolimus durante 12 cursos del mismo. Para ello se incluyeron pacientes con antecedentes de complicaciones documentadas y que hayan fracasado a los tratamientos farmacológicos y/o intervencionistas utilizados hasta la fecha. Los pacientes deberían tener a la fecha de ingreso al estudio de 0 a 31 años de edad, adecuada función de órganos (hígado, riñón y médula ósea), perfil lipídico normal, no usar concomitantemente drogas que se metabolizan a través del citocromo P450, corticoides (excepto el caso del hemangioendoteloma kaposiforme), quimioterapia, radiación y espaciado de una cirugía mayor, por al menos dos semanas. Se excluyeron aquellos pacientes con uso crónico de corticoides, HIV conocido, enfermedad severa, crónica y descontrolada (sobre todo si presenta afectación gastrointestinal por la limitación en la absorción de la droga), infección no controlada, uso de previo de un inhibidor de la vía del mTOR, mujeres embarazadas o que estén amamantando. Se entregaron consentimiento informado a cada paciente o adulto responsable. Se indicó Rapamicina, vía oral, a partir de una dosis de 0,8mg/m² por dosis, dos veces al día, realizando dosajes plasmáticos de la droga para lograr un rango de concentración en sangre de la droga de 10 a 15 ng/ml. Se realizaron 12 cursos de tratamiento definiendo cada curso a un período de 28 días. Los primeros resultados fueron obtenidos antes del fin del 6° curso, evaluando la respuesta al tratamiento (según puntuación de deterioro funcional, la calidad de vida y evaluación radiológica) y la incidencia de efectos tóxicos y/o infección o muertes relacionadas.

Entre octubre del 2009 y abril del 2013 se enrolaron 61 pacientes, de los cuales se evaluó la eficacia del fármaco al final del 6° curso en 57 pacientes y 53 al final del 12° curso. No se observó en ningún paciente respuesta completa al final de dichos cursos, como se había previsto. Al final del 6° curso, 47 pacientes tuvieron una respuesta parcial, 3 se mantuvieron estables y en 7 pacientes se constató progresión de la enfermedad. Dos pacientes fueron retirados del estudio por efectos adversos persistentes. Los efectos

adversos reportados asociados al uso de sirolimus (grado 3 o 4) incluyeron toxicidad en la sangre/medula ósea (27%), gastrointestinal (3%), complicaciones metabólicas (3%), infecciones (2%), trastornos linfáticos (2%), compromiso respiratorio (2%). Solo en dos pacientes fue necesario disminuir la dosis de sirolimus, uno asociado a laringoespasma y el segundo relacionado a hipertrigliceridemia. Dos pacientes salieron del estudio; uno por vómitos persistentes que interferían en la calidad de vida, y el segundo por linfedema grado 3 persistente. No se registraron muertes relacionadas con el uso de sirolimus. Los pacientes continúan en seguimiento y son controlados cada 6 meses durante un período de 5 años. Un paciente falleció en el contexto

de un supuesto cuadro de sepsis luego de un año de tratamiento.

Existen limitaciones a la hora de sacar conclusiones, dada la diversidad de cuadros clínicos y el amplio rango de edad admitido para que ingresen en este estudio. Se presume que la edad de inicio del tratamiento con sirolimus podría influir en la eficacia del tratamiento, dado que a menor edad se constataron mayores y mejores resultados; este hecho tendría relación con los cambios físicos crónicos y progresivos del sistema linfático con el paso del tiempo.

Finalmente, los autores concluyen que el sirolimus fue eficaz y bien tolerado en este estudio de pacientes con anomalías vasculares complicadas.