

Características del crecimiento de los hemangiomas infantiles: implicaciones respecto al tratamiento

Linda C. Chang, MD^a, Anita N. Haggstrom, MD^b, Beth A. Drolet, MD^c, Eulalia Baselga, MD^d, Sarah L. Chamlin, MD^e,
María C. Garzon, MD^f, Kimberly A. Horii, MD^g, Anne W. Lucky, MD^h, Anthony J. Mancini, MD^e,
Denise W. Metry, MDⁱ, Amy J. Nopper, MD^g, e Ilona J. Frieden, MD^a, para el Hemangioma Investigator Group

CONTEXTO: El hemangioma infantil (HI) es el tumor más frecuente de la lactancia y a menudo no es aparente en el momento del nacimiento sino que evoluciona con un período de crecimiento rápido durante la primera infancia, seguido de su involución gradual. La información más precisa acerca del crecimiento de esta lesión podría tener utilidad para predecir su evolución a corto plazo y para la toma de decisiones respecto al *momento* en el que se deben iniciar la consulta al especialista o el tratamiento de la misma, si fuera necesario.

OBJETIVOS: Describir las características de crecimiento del HI y comparar dicho crecimiento con los patrones de remisión al especialista de los pacientes con HI.

PACIENTES Y METODOS: Un estudio prospectivo de cohortes con participación de siete consultas de dermatología pediátrica en centros asistenciales de nivel terciario. Se obtuvieron los datos del crecimiento de las lesiones en un subconjunto de 526 hemangiomas infantiles correspondientes a 433 pacientes que participaron en un estudio de cohortes efectuado sobre 1.096 niños. Los pacientes fueron seleccionados entre septiembre de 2002 y octubre de 2003. Los criterios de participación fueron la edad menor de

18 meses en el momento de inicio de la participación en el estudio y la presencia de al menos un hemangioma infantil.

CRITERIOS PRINCIPALES DE VALORACION: La fase de crecimiento y el tamaño fueron comparados con las características clínicas y con el momento de remisión al especialista, y también se evaluaron las características asociadas a las necesidades de seguimiento.

RESULTADOS: El 80% del tamaño del hemangioma se alcanzó durante la fase proliferativa temprana, a una edad promedio de 3 meses (DE, 1,7 meses). Las diferencias en el crecimiento entre los subtipos de hemangioma consistieron en que los hemangiomas profundos tendieron a crecer más y durante más tiempo que los hemangiomas superficiales, así como el hecho de que los hemangiomas segmentarios presentaron un crecimiento más continuado a partir de los 3 meses de edad. El 76% de los pacientes fue remitido por el pediatra al dermatólogo. La edad media de los pacientes en el momento de la primera visita al especialista fue de 5 meses. Los factores predictivos de la necesidad de seguimiento fueron la proliferación continuada, el tamaño importante, el componente profundo y los subtipos morfológicos segmentario e indeterminado.

CONCLUSIONES: La mayor parte de los HI inicia su crecimiento antes de los 5 meses de edad, aunque la edad media de los pacientes en el momento en el que se produjo la primera visita al especialista también fue de 5 meses. El reconocimiento de las características del crecimiento de los HI y de los factores que predicen la necesidad de seguimiento podría tener utilidad para el proceso de toma de decisiones clínicas. Las primeras semanas a meses de vida constituyen un período de tiempo crítico en el crecimiento de los hemangiomas. En los lactantes con hemangioma es necesaria una observación estrecha durante este período y en aquellos casos que deben ser atendidos por un especialista la remisión al mismo se debe llevar a cabo lo antes posible durante este período de crecimiento crítico.

^aDepartment of Dermatology, University of California, San Francisco, California, Estados Unidos; ^bDepartments of Dermatology and Pediatrics, Indiana University School of Medicine, Indianápolis, Indiana, Estados Unidos; ^cDepartment of Dermatology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos; ^dDepartment of Dermatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España; ^eDepartments of Pediatrics and Dermatology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, Estados Unidos; ^fDepartments of Dermatology and Pediatrics, Columbia University, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^gSection of Dermatology, Children's Mercy Hospitals and Clinics, Kansas City, Missouri, Estados Unidos; ^hDivision of Pediatric Dermatology and the Hemangioma and Vascular Malformation Center, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, Estados Unidos; ⁱDepartments of Dermatology and Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos.

Correspondencia: Ilona J. Frieden, MD, 1701 Divisadero St, San Francisco, CA 94115, Estados Unidos.

Correo electrónico: friedeni@derm.ucsf.edu

Los hemangiomas infantiles (HI) constituyen el tumor más frecuente de la lactancia¹. Estas lesiones presentan un espectro de variación importante que va des-

de las lesiones benignas y pequeñas hasta los tumores grandes y que causan problemas funcionales. Esta heterogeneidad constituye un reto formidable para los médicos de atención primaria. En concreto, a menudo es difícil decidir si un paciente con hemangioma infantil muestra un riesgo elevado, y también cuáles de estos pacientes son los que requieren asistencia por parte de un especialista.

Los hemangiomas muestran una evolución específica. La mayor parte de ellos es inaparente en el momento del nacimiento, sufre un período de crecimiento rápido durante la lactancia y, finalmente, muestra involución durante los primeros años de la vida²⁻⁷. Los cambios rápidos que tienen lugar durante la primera niñez pueden alarmar a los padres, que observan cómo un pequeño “rasguño” o “cardenal” evoluciona rápidamente hacia la formación de un tumor de coloración roja brillante. A pesar de que las características generales del crecimiento del hemangioma se conocen desde hace tiempo, son desconocidos los detalles relativos a dicho crecimiento y a las diferencias en los patrones de crecimiento entre los distintos subtipos de hemangioma.

Desde un punto de vista histórico, los hemangiomas han sido clasificados de diversas maneras. Una clasificación descriptiva importante es la correspondiente a la profundidad de la afectación de los tejidos blandos: hemangiomas superficiales, profundos y mixtos^{5,6,8}. Recientemente, los HI también han sido clasificados en función de su confinamiento espacial (localizados) o de la posibilidad de que afecten a todo un territorio⁹⁻¹¹ (segmentarios). Este segundo esquema de clasificación ha demostrado ser útil para predecir el riesgo de complicaciones y la necesidad de tratamiento. En concreto, recientemente se han publicado varios estudios en los que se han definido las características clínicas asociadas más estrechamente con la aparición de complicaciones y con la necesidad de tratamiento^{9,12}. Entre estas características están el tamaño grande, la localización facial y la morfología segmentaria (tabla 1).

En este artículo se presentan los datos de la misma cohorte y, específicamente, se aborda otro aspecto complejo del tratamiento de los hemangiomas, es decir, las características específicas de su crecimiento durante la lactancia y las implicaciones del patrón de crecimiento respecto al tratamiento. Por otra parte, se revisan los patrones de remisión al especialista de los pacientes con

HI, incluyendo la edad en el momento de la primera visita por parte del especialista, y se comparan estos patrones con los correspondientes al crecimiento de las lesiones.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los detalles correspondientes a la selección de los pacientes, la formación de los investigadores, el consentimiento informado y la participación de los pacientes en el contexto del Hemangioma Investigator Group ya han sido descritos previamente^{12,13}. De manera resumida, a lo largo de un período de 13 meses (desde septiembre de 2002 hasta octubre de 2003) se seleccionó un total de 1.096 pacientes atendidos en siete centros dermatológicos pediátricos estadounidenses y en un hospital español, con seguimiento clínico de los casos hasta junio de 2004.

En la visita inicial los investigadores obtuvieron los datos demográficos y clínicos. En el caso de los pacientes con más de un hemangioma se obtuvo información detallada de hasta cuatro hemangiomas y la selección de los mismos la llevaron a cabo los investigadores en función del tamaño de la lesión, su importancia clínica o ambos factores. En el caso de los hemangiomas múltiples, el hemangioma “A” fue considerado el de mayor importancia clínica (generalmente, el de mayor tamaño), a menos que hubiera otro hemangioma con una importancia clínica mayor (p. ej., un hemangioma orbitario pequeño junto a un hemangioma grande en el tronco).

En cada visita clínica, la evaluación de los hemangiomas incluyó su tamaño, la fase de crecimiento, el subtipo morfológico y la profundidad de afectación. El tamaño del hemangioma se determinó mediante el uso de mediciones “hemisféricas”¹⁴. Sobre el hemangioma se colocó una cinta métrica flexible y se midieron su diámetro mayor y el diámetro perpendicular al mayor, con obtención de una medición en cm².

La clasificación en uno de los seis estadios clásicos de crecimiento^{1,5,12} estuvo fundamentada en una valoración global que incluyó los antecedentes correspondientes a los padres, la evaluación del crecimiento de intervalo y la definición del estadio de crecimiento realizada por el investigador según el esquema siguiente: *naciente*, correspondiente a una marca premonitória; *proliferativo temprano*, correspondiente a la fase proliferativa rápida; *proliferativo tardío*, correspondiente a un crecimiento progresivo pero menos rápido; *estabilización*; *involución*, y *lesión abortiva* (los hemangiomas que no llegaron a presentar una fase de proliferación, incluso después de transcurrido bastante tiempo).

Los hemangiomas también fueron clasificados en función de su subtipo morfológico y de la descripción de la profundidad de afectación en la piel o los tejidos blandos (tabla 2). En cada visita los investigadores también determinaron si era necesaria una visita de seguimiento. Las visitas de seguimiento fueron programadas en función de las necesidades, más que en función de intervalos de tiempo predeterminados. En los pacientes con

TABLA 1. Características de los hemangiomas infantiles con un riesgo mayor de morbilidad, en función de su localización anatómica, su morfología o ambos elementos

| Localización anatómica/morfología | Riesgos asociados |
|---|---|
| Zona facial, segmentario grande | Síndrome PHACES (malformaciones en la fosa posterior, hemangiomas, anomalías arteriales, malformaciones cardíacas, alteraciones oculares, hendidura esternal) |
| Punta de la nariz, pabellones auriculares o zona facial y de gran tamaño (especialmente con un componente dérmico prominente) | Cicatrización permanente, desfiguración |
| Periorbitario y retrobulbar | Oclusión del eje ocular, astigmatismo, ambliopía, oclusión de los conductos lagrimales |
| Hemangioma segmentario en la “zona de la barba” o en la parte central del cuello | Hemangioma en la vía respiratoria |
| Perioral | Ulceración, desfiguración, dificultades para la alimentación |
| Hemangioma segmentario sobre la columna lumbosacra | Fijación de la médula espinal, malformaciones genitourinarias |
| Perineal, axilar, cervical o perioral | Ulceración |
| Hemangiomas múltiples | Afectación visceral (especialmente, hígado, tracto gastrointestinal) |

TABLA 2. Clasificación de los hemangiomas en función de la fase de crecimiento de la lesión (estadio), la morfología clínica (subtipo morfológico) y la profundidad de la afectación de la piel y los tejidos blandos (descripción)

| Estadio | Subtipo morfológico | Descripción |
|------------------------|---------------------|-------------|
| Naciente | | |
| Proliferativo temprano | Localizado | Superficial |
| Proliferativo tardío | Segmentario | Profundo |
| Estabilización | Predeterminado | Mixto |
| Involución | | |
| Abortivo | | |

un hemangioma preocupante y otros hemangiomas de tamaño más pequeño sólo se registró la información de seguimiento correspondiente al hemangioma más preocupante desde el punto de vista clínico.

Los investigadores de todos los hospitales participantes recibieron una formación estandarizada respecto a la clasificación de los hemangiomas (p. ej., segmentario, localizado, indeterminado) y a las técnicas de medición, tanto a través de un manual formativo como de una sesión informativa presencial.

Criterios de exclusión

Para el análisis centrado en las características del crecimiento fueron excluidos los pacientes mayores de 18 meses de edad en el momento de inicio de su participación en el estudio. Además, debido a que algunas mediciones del crecimiento (p. ej., el tamaño) obligaron a la realización de visitas secuenciales para documentar los cambios, también fueron excluidos los pacientes que solamente habían llevado a cabo una sola visita documentada. Todo ello hizo que el análisis del crecimiento de las lesiones se realizara sobre un total de 526 hemangiomas correspondientes a 433 pacientes. Las comparaciones entre los grupos incluido y excluido no presentaron diferencias estadísticas en lo relativo a la descripción del hemangioma, el subtipo y el estadio, excepto por el hecho de que en el grupo excluido hubo un número mayor de hemangiomas en la fase de involución. La información general relativa a la cohorte ha sido incluida en el análisis de las características demográficas, los aspectos relacionados con el embarazo, las complicaciones y el tratamiento^{10,12}.

Análisis del crecimiento

Las dos características principales del crecimiento analizadas fueron la edad del lactante en cada fase de crecimiento del hemangioma, y la tasa de crecimiento del propio hemangioma (determinada a través de la modificación mensual promedio de su tamaño [en cm²] a lo largo del tiempo, entre las visitas de intervalo). En cada visita se determinaron la edad del lactante y la fase de crecimiento del hemangioma (proliferativa temprana, proliferativa tardía, etc.). Debido a que las visitas de los pacientes se realizaron en función de las necesidades, hubo más datos de crecimiento de las lesiones en lo relativo a los lactantes que efectuaron más visitas. Las características del crecimiento de los hemangiomas tratados y no tratados fueron analizadas por separado en función de los tratamientos aplicados, que fueron los siguientes: láser pulsado; uso tópico, intralesional u oral de esteroides, interferón o vincristina, y cirugía.

De los 433 pacientes con criterios de participación, 367 presentaban hemangiomas segmentarios o localizados, y realizaron visitas consecutivas en las que se obtuvieron datos correspondientes a la tasa de crecimiento. En 173 (50%) de estos hemangiomas se documentó el aumento de tamaño con el paso del tiempo. En cada uno de estos hemangiomas se efectuaron cálculos individuales de la tasa de crecimiento en función de la modificación de su tamaño (en cm²) a lo largo del tiempo. Para estos cálculos se aplicó la asunción matemática de que el crecimiento de intervalo tuvo lugar de una manera lineal. Debido a que los incrementos proporcionales del tamaño de los hemangiomas sólo se atribuyeron al crecimiento somático, los cálculos sobre la tasa de crecimiento se ajustaron respecto a ello. Los incrementos esperados en la superficie corporal respecto a cada in-

tervalo de edad fueron ajustados asumiendo que el aumento de la superficie corporal en cada intervalo de edad se correspondió con la curva del percentil 25 femenino de las gráficas de crecimiento del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) correspondientes a 2000. Se seleccionó este percentil debido a que la mayor parte de los lactantes afectados era de sexo femenino y debido también a que en la cohorte había un número sustancial de pacientes prematuros.

Los datos correspondientes a las tasas de crecimiento de cada hemangioma individual fueron evaluados en forma de la tasa de crecimiento mensual, lo que permitió la comparación entre los hemangiomas de las diferencias en las tasas de crecimiento en función de la edad del paciente/hemangioma y de otras variables clínicas. Respecto a cada variable se calcularon los valores promedio y desviación estándar matemáticos. Se analizó el crecimiento en todo el subgrupo y se realizaron comparaciones del crecimiento entre los subtipos específicos de hemangioma (segmentario y localizado) y entre las distintas descripciones de los hemangiomas (superficiales y profundos). Además de las tasas de crecimiento, también se llevó a cabo la comparación de las edades entre los hemangiomas profundos y superficiales en cada fase, con establecimiento de un modelo de regresión de efectos mixtos con un efecto fijo del tipo de hemangioma (superficial o profundo) y un efecto de tipo aleatorio. Para este análisis se utilizaron los datos correspondientes a todas las visitas efectuadas entre los 18 meses de edad en los pacientes con hemangiomas superficiales, profundos o mixtos. Cada fase de crecimiento fue analizada por separado.

Análisis de la remisión al especialista

En este análisis se incluyeron la edad del paciente en el momento en el que el hemangioma fue observado por primera vez por sus padres, la edad del paciente en el momento de la primera consulta al dermatólogo pediátrico y la especialidad del médico que remitió al paciente. En cada hemangioma se calculó la diferencia de tiempo entre la edad del paciente cuando sus padres observaron por primera vez el hemangioma y la edad del paciente en el momento en el que fue remitido al especialista.

Análisis estadístico

El análisis estadístico lo llevó a cabo un especialista en estadística independiente mediante el programa informático SAS.

RESULTADOS

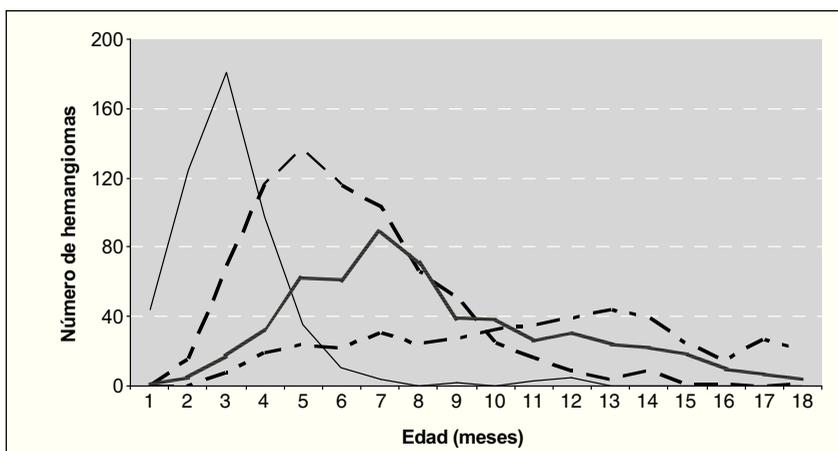
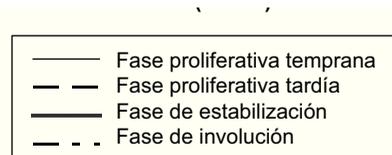
Edad y fase de crecimiento

Los hemangiomas tratados y no tratados fueron analizados por separado, pero –debido a que los resultados fueron muy similares– los datos correspondientes al crecimiento de ambos tipos de hemangioma no se presentan de manera separada. En la figura 1 y la figura 2 se resume la fase de crecimiento del hemangioma en comparación con la edad cronológica. La fase de crecimiento proliferativa temprana quedó completada básicamente hacia los 5 meses de edad. En conjunto, el crecimiento correspondiente a las fases proliferativa temprana y tardía finalizó de manera casi completa hacia los 9 meses de edad (fig. 1). La involución comenzó de manera temprana en una minoría de casos, pero lo más habitual es que se iniciara hacia el primer año de edad.

Crecimiento global en función del tamaño

En el análisis del tamaño el incremento mayor del mismo tuvo lugar durante la fase proliferativa temprana (fig. 2). Hacia los 5 meses de edad, el hemangioma promedio ya había alcanzado el 80% de su tamaño final. A

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



pesar de que el tamaño absoluto del hemangioma presentó variaciones muy importantes entre los distintos subtipos (localizado frente a segmentario), el porcentaje de crecimiento a lo largo del tiempo fue constante en estos subtipos.

Análisis del crecimiento en función del subtipo de hemangioma

Hemangiomas superficiales y profundos

Se compararon las características de crecimiento de los hemangiomas superficiales y profundos. En conjunto, durante los primeros 18 meses de vida los hemangiomas superficiales tuvieron una probabilidad mayor de presentar la fase de involución (CP 2,03, $p < 0,005$) mientras que los hemangiomas profundos tuvieron una probabilidad mayor de permanecer aún en la fase proliferativa (CP 1,80, $p < 0,005$). Para cada fase de crecimiento, los lactantes con hemangiomas profundos tuvieron en promedio 1 mes más de edad que los lactantes con hemangioma superficiales (fig. 3).

Hemangiomas localizados y segmentarios

El tamaño medio de los hemangiomas segmentarios fue 10 veces mayor que el de los hemangiomas localizados, a pesar de su presentación más temprana al especialista en dermatología ($4,7 \pm 3,5$ meses frente a $5,7 \pm 4,0$ meses) (tabla 3). De todos los hemangiomas segmentarios y localizados con visitas de seguimiento documentadas, en el 53% no se observó un incremento de tamaño tras la primera visita. En los pacientes tratados y no tratados las tasas de crecimiento mayores tuvieron lugar durante los primeros 3 meses de vida y los incrementos de tamaño significativos se interrumpieron hacia

TABLA 3. Tamaño promedio de los hemangiomas en cada fase de crecimiento

| Fase | Hemangioma segmentario (cm ²) | Hemangioma localizado (cm ²) |
|-----------------------------|---|--|
| Fase proliferativa temprana | 79,2 | 6,0 |
| Fase proliferativa tardía | 93,4 | 7,6 |
| Fase de involución | 97,4 | 7,1 |

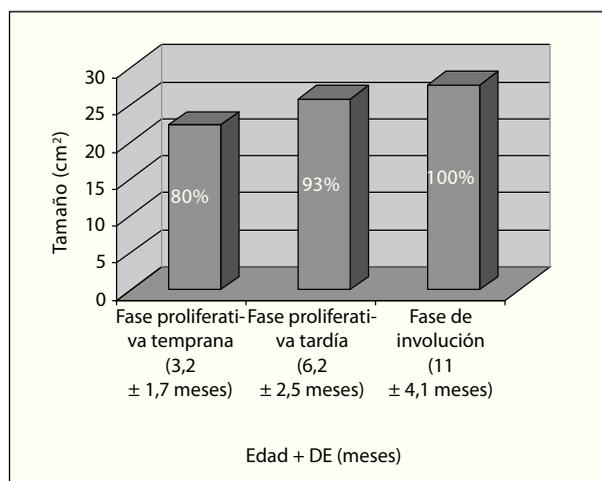


Fig. 2. Tamaño promedio del hemangioma (cm²) en las fases de crecimiento proliferativa temprana, proliferativa tardía y de involución. Los hemangiomas alcanzaron el 80% de su tamaño final durante la fase proliferativa temprana. DE: desviación estándar.

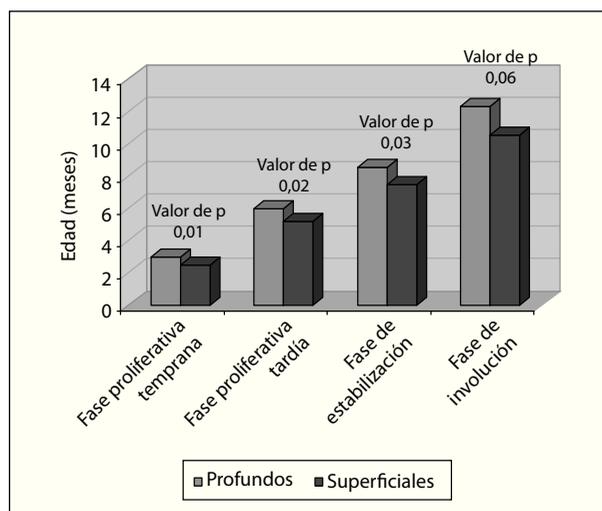


Fig. 3. Diferencias de edad entre los hemangiomas profundos y superficiales. Los hemangiomas profundos alcanzaron cada fase de crecimiento un promedio de 1 mes después que los hemangiomas superficiales.

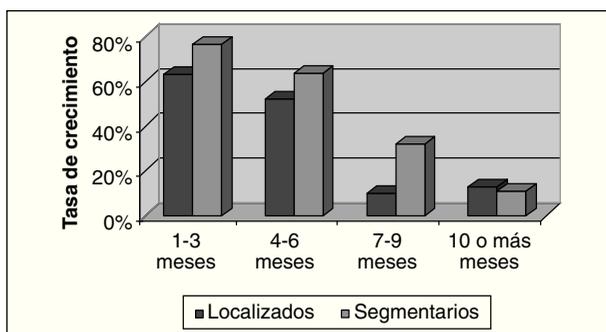


Fig. 4. Comparación de las tasas de crecimiento de los hemangiomas localizados y segmentarios. Las tasas de crecimiento (porcentaje de modificación con el transcurso del tiempo) en los hemangiomas localizados y segmentarios fueron superiores durante los primeros 6 meses de vida. Los hemangiomas segmentarios presentaron una tasa mayor de crecimiento en el período de edad que va desde los 6 a los 9 meses.

los 9 meses de edad (fig. 4). Mientras que las tasas de crecimiento temprano (< 6 meses) fueron comparables entre los hemangiomas localizados y segmentarios, los hemangiomas segmentarios mostraron tasas de crecimiento persistentemente mayores a partir de los 6 meses de edad.

Crecimiento tardío

A pesar de que la mayor parte de los hemangiomas ya no presentó crecimiento después de los 9 meses de edad, hubo un pequeño subgrupo de hemangioma con crecimiento continuado después de este período. Únicamente el 3% de los hemangiomas mostró un crecimiento documentado después de los 9 meses de edad. El 70% de los hemangiomas de este pequeño subgrupo era profundo o mixto, y el 70% tenía un subtipo morfológico segmentario o indeterminado.

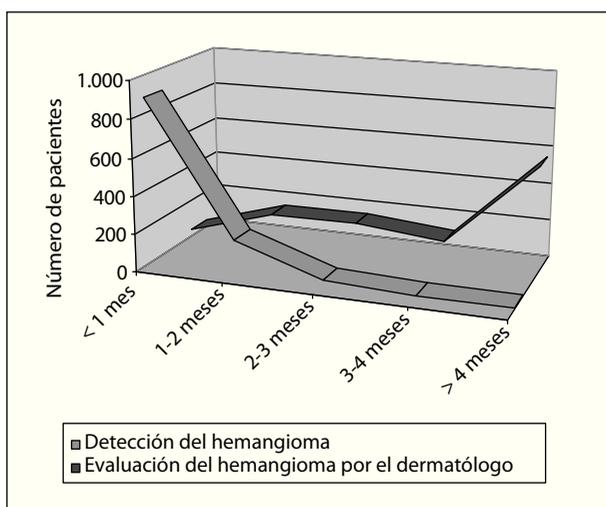


Fig. 5. Detección del hemangioma y evaluación del hemangioma por parte del dermatólogo. La mayor parte de los hemangiomas fue detectada por los padres durante el primer mes de vida del lactante ($13,8 \pm 20,5$ días); la edad promedio de los lactantes cuando fueron evaluados por el dermatólogo fue de 5 meses.

Patrones de remisión al especialista

Más de las tres cuartas partes (76%) de los pacientes fueron remitidas por los pediatras. A pesar de que la mayor parte de los hemangiomas fue detectada por los padres durante el primer mes de edad ($13,8 \pm 20,5$ días), la edad media de los niños cuando fueron atendidos por primera vez por el dermatólogo fue de 5 meses ($5,3 \pm 3,7$ meses) (fig. 5).

DISCUSIÓN

A pesar de que las características básicas del crecimiento y la involución de los hemangiomas se conocen desde hace muchos decenios, los resultados obtenidos en este estudio aportan una información significativa especialmente en lo relativo a las fases tempranas del crecimiento de los hemangiomas y a la cronología de la remisión efectiva de los pacientes al especialista. En función de los resultados obtenidos en nuestro estudio hay varios hallazgos clave que pueden tener utilidad para la práctica clínica, el proceso de toma de decisiones y el diseño de estudios relativos a las intervenciones terapéuticas.

La mayor parte del crecimiento de los hemangiomas finaliza hacia los 5 meses de edad

Con independencia de su subtipo o profundidad de infiltración, la mayor parte de los hemangiomas alcanzó un promedio del 80% de su tamaño final durante la fase proliferativa temprana, una fase que finalizó a una edad media de 3,2 meses ($DE \pm 1,7$), de manera que la mayor parte del crecimiento se completó hacia los 5 meses de edad tanto en lo relativo a los hemangiomas segmentarios como a los localizados. En el caso de los hemangiomas que siguieron creciendo más allá de los 6 meses de edad, el crecimiento más importante todavía tuvo lugar durante los primeros meses de vida y la tasa de crecimiento después de los 6 meses de edad fue muy inferior a la observada durante los primeros meses.

La inexistencia de diferencias importantes en el crecimiento entre los hemangiomas tratados y no tratados es un aspecto destacable respecto al cual hay varias explicaciones posibles. En primer lugar, dado que la mayor parte del crecimiento de los hemangiomas se completó hacia los 5 meses de edad, es posible que en muchos casos el tratamiento se aplicara demasiado tarde como para que diera lugar a un efecto eficaz sobre el crecimiento. En segundo lugar, el sesgo de selección puede haber disminuido las diferencias entre los pacientes tratados y no tratados. Quizá, los hemangiomas tratados habrían crecido más rápido y durante más tiempo en el caso de que no hubieran sido tratados. En tercer lugar, los métodos actuales para cuantificar la respuesta al tratamiento (tal como la medición del tamaño) no reflejan necesariamente las modificaciones clínicas más subjetivas y de cuantificación más difícil como el aclaramiento del color y el reblandecimiento del hemangioma. En cuarto lugar, los tratamientos actuales de los hemangiomas sólo tienen una efectividad parcial. En concreto, se ha demostrado que la administración sistémica de corticoides induce un efecto mayor sobre la inhibición del crecimiento que sobre la disminución del tamaño del he-

mangioma^{15,16}. Estos hallazgos indican que son necesarios métodos mejores para cuantificar la respuesta al tratamiento, así como también tratamientos más eficaces.

Los hemangiomas “marcan su territorio” en las fases iniciales de la vida

El concepto de que los hemangiomas “marcan su territorio” y que, por tanto, proliferan dentro de una zona anatómica definida ha sido apoyado por nuestros resultados. La evidencia previa de apoyo a este concepto incluye la observación clínica de que los hemangiomas nacientes (las denominadas lesiones precursoras) mantienen su forma y distribución anatómica durante la fase proliferativa¹⁷, así como los resultados de los estudios en los que se demuestra que los hemangiomas segmentarios respetan los límites de los patrones migratorios neuroectodérmicos, lo que sugiere la existencia de patrones que se originan en las fases tempranas de la vida fetal^{10,11}.

En nuestro estudio, los pacientes con hemangiomas segmentarios fueron remitidos al especialista 1 mes antes en promedio y fueron tratados con mayor frecuencia que los pacientes con hemangiomas localizados, a pesar de que los hemangiomas segmentarios tuvieron un tamaño 10 veces mayor que el de los localizados. Por tanto, el tamaño mayor de estas lesiones parece estar predeterminado biológicamente y no parece ser atribuible a una fase de crecimiento radial más prolongada. Estas características de crecimiento sugieren que una vez que un territorio ha sido “marcado” el crecimiento continúa de una forma principalmente volumétrica más que a través de una diseminación centrífuga continuada (figs. 6 y 7). Estas observaciones son útiles para explicar el hecho de que las modalidades terapéuticas superficiales pueden evitar la proliferación de los componentes profundos de los hemangiomas^{18,19}. Los tratamientos superficiales, como la aplicación tópica de corticoides o imiquimod, o el láser pulsado, pueden ser muy eficaces en los hemangiomas que van a presentar un tamaño pequeño, van a ser superficiales o van a tener ambas características (p. ej., los hemangiomas cuyo “territorio marcado” es básicamente más pequeño, más superficial o ambos), pero quizá estas modalidades no van a influir en la proliferación profunda ni en el tamaño global de los hemangiomas segmentarios.

Un aspecto interesante es el de que la *tasa de crecimiento* de los hemangiomas segmentarios durante la fase proliferativa temprana es básicamente la misma que la de los hemangiomas localizados. Durante los dos primeros meses de vida casi todos los hemangiomas muestran una duplicación de su tamaño, lo que sugiere una biología “preprogramada” que obliga a una proliferación inicial rápida, con independencia del tamaño final

o el subtipo del hemangioma. Sin embargo, mientras que un hemangioma localizado de 4 cm² puede presentar la misma tasa de crecimiento inicial que un hemangioma segmentario de 40 cm², el diferencial absoluto de tamaño puede acompañarse de diferencias clínicas potencialmente importantes en lo relativo a la distorsión anatómica, el riesgo de complicaciones, el nivel percibido de urgencia para la remisión al especialista y el tratamiento. Además, aunque sus *tasas de crecimiento iniciales* fueron comparables a las de los hemangiomas localizados, los hemangiomas segmentarios mostraron una tendencia hacia las tasas de crecimiento mayores después de los 6 meses de edad. La ausencia de significación estadística de este hallazgo refleja posiblemente el pequeño número de hemangiomas en los que se efectuó un seguimiento seriado durante más de 6 meses. Para determinar la validez de este hallazgo son necesarios nuevos estudios con la potencia estadística suficiente para detectar diferencias.

Los hemangiomas profundos aparecen más tarde y crecen durante más tiempo

En estudios previos se ha descrito el inicio retardado del crecimiento de los hemangiomas profundos, en comparación con el de los hemangiomas superficiales^{5,6}. Sin embargo, no se ha determinado si éste ha sido un simple retraso en el diagnóstico a consecuencia de la profundidad de las lesiones y de su coloración menos llamativa. Los datos del crecimiento de los hemangiomas obtenidos en nuestro estudio sugieren que el retraso (tanto en el inicio de la lesión como en su crecimiento completo) puede ser una característica real de crecimiento, más que un sesgo de observación. Los hemangiomas profundos presentan un retraso de aproximadamente 1 mes en su crecimiento, en comparación con los hemangiomas superficiales, y también muestran un crecimiento sostenido y superior al de los hemangiomas superficiales en aproximadamente 1 mes. Las características del crecimiento de los hemangiomas mixtos (los que presentan componentes superficial y profundo) se sitúan entre las de los hemangiomas superficiales puros y las de los hemangiomas profundos puros (datos no presentados). Estos hallazgos sugieren la existencia de diferencias reales en el comportamiento de crecimiento y la necesidad de realizar un seguimiento más prolongado en los hemangiomas con un componente profundo en los tejidos blandos.

La “fase de estabilización” de los hemangiomas puede no ser una fase biológica verdadera

Históricamente, el crecimiento de los hemangiomas se ha dividido en las fases de crecimiento, estabilización

Fig. 6. Hemangioma localizado con “marcage del territorio”. Un ejemplo del concepto de que, una vez que el hemangioma marca su territorio, prolifera a continuación dentro de una zona anatómica definida.

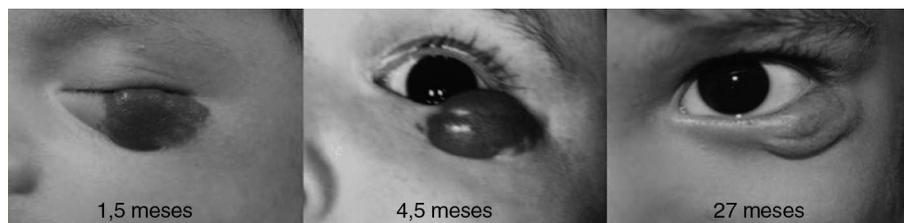




Fig. 7. Hemangioma segmentario con "marcaje del territorio". Se observa un hemangioma segmentario en el que se demuestra que, una vez que ha marcado su territorio, el crecimiento es predominantemente de tipo volumétrico más que un proceso de diseminación centrífuga continuada.

e involución^{1,5,20-22}. En función de ello, nuestro grupo incluyó la fase de "estabilización" en los formularios de recogida de datos. Sin embargo, los resultados obtenidos en nuestro estudio indican que la "fase de estabilización" puede no ser una fase verdaderamente distintiva. La edad de los hemangiomas en esta fase cae predominantemente en las curvas de crecimiento de la fase proliferativa tardía y, en menor medida, de la fase de involución de los hemangiomas (fig. 1). Los avances más recientes en el conocimiento de las bases moleculares de la patogenia del hemangioma también plantean dudas acerca de la existencia de una fase de estabilización real. Se considera que la proliferación del hemangioma está mediada por diversos factores de crecimiento y se asume que la involución tiene lugar a través de la apoptosis, posiblemente debido a un reconocimiento inmunológico gradual del fenotipo vascular anómalo del hemangioma^{23,24}. En las fases de crecimiento predominan los factores proliferativos y, a medida que los factores que controlan la apoptosis ejercen una influencia cada vez mayor, se reduce el crecimiento y se inicia la involución. Desde el punto de vista clínico, este equilibrio dinámico se puede observar en los hemangiomas que muestran cambios superficiales sugestivos de las fases tempranas de involución (disminución del color rojo de la superficie) a pesar de que los componentes profundos todavía parecen estar creciendo. La consideración del crecimiento y la involución como un proceso dinámico y continuo parece constituir una representación más precisa y actualizada del crecimiento del hemangioma, en comparación con el modelo previo de la existencia de fases estáticas y discretas de crecimiento, estabilización e involución.

Implicaciones respecto al seguimiento de los pacientes y al momento de remisión al especialista

Los datos obtenidos en nuestro estudio demuestran la falta de concordancia entre el ciclo de crecimiento del hemangioma y la edad a la que la mayor parte de estos pacientes son atendidos por un especialista, lo que sugiere la necesidad de un cambio de paradigma en los patrones de remisión al especialista de los lactantes con HI de riesgo alto. La práctica totalidad de los hemangiomas evaluados en nuestro estudio se detectó en niños que todavía no habían cumplido el primer mes de edad, es decir, antes que en la mayor parte de los estudios previos^{6,20}; sin embargo, la edad media de los pacientes remitidos al dermatólogo pediátrico fue de 5 meses, un momento en el que ya se había completado la mayor parte del crecimiento de las lesiones y en el que con fre-

cuencia ya habían aparecido complicaciones, como ulceración y distorsión permanente de la piel²⁵. Por otra parte, debido a que los tratamientos actuales frente al hemangioma tienen más efectividad para *detener el crecimiento* que para inducir una involución significativa, el tratamiento puede ser más eficaz cuando se aplica antes de que haya tenido lugar la mayor parte del crecimiento de la lesión^{5,21}.

Las características del crecimiento de los hemangiomas también indican que es necesario determinar los intervalos de seguimiento en función de la edad de los pacientes. En los lactantes muy pequeños puede ser necesario un seguimiento más estrecho que en los más mayores. Por ejemplo, un lactante de 1 mes de edad que sufre un hemangioma palpebral que puede amenazar su vista requiere un seguimiento cada pocas semanas, más que cada pocos meses. En un lactante de 2 semanas de edad que presenta un hemangioma facial segmentario y de gran tamaño, aunque relativamente plano, son necesarias visitas frecuentes y la consideración del tratamiento sistémico con corticoides, mientras que en un lactante de 5 meses de edad que muestra un hemangioma estable y asintomático, aunque voluminoso, puede no ser necesario un seguimiento tan frecuente.

Hay muchos factores que contribuyen posiblemente al retraso en la remisión del paciente al especialista. El hemangioma promedio es observado inicialmente por los padres cuando el lactante tiene aproximadamente 1 mes de edad, pero puede haber un retraso de al menos 1 mes hasta que el niño es atendido en la siguiente consulta rutinaria para comprobar su estado de salud. Una vez que tiene lugar la solicitud de remisión, la espera hasta que el lactante es atendido por el especialista puede ser de varios meses.

Hay dos cambios en el comportamiento del médico que tienen utilidad para evitar los retrasos innecesarios en la evaluación. En primer lugar, los hemangiomas no son infrecuentes. Los médicos de asistencia primaria deben ser capaces de determinar cuáles son los hemangiomas con posibilidades mayores de causar complicaciones, con necesidad de tratamiento o con ambos factores^{9,12,26,27} (tabla 1). Este reconocimiento puede acelerar la remisión al especialista de los lactantes de riesgo alto y también puede evitar la remisión innecesaria de los lactantes con hemangiomas de características inocuas. En segundo lugar, la remisión de los hemangiomas de riesgo alto que están en fase de crecimiento debe ser considerada *urgente*, más que *convencional*, tanto por parte del médico que solicita la consulta como por parte del especialista consultado. Debido a que el período medio de espera respecto a ciertos especialistas (p. ej., los

dermatólogos) puede ser superior a varios meses, los especialistas que atienden a lactantes con HI deben aplicar mecanismos para acelerar estas consultas, incluyendo la educación de los profesionales de la consulta para que otorguen prioridad en los libros de citas a los lactantes pequeños con hemangioma de riesgo alto.

Limitaciones del estudio

A pesar de que el nuestro es el estudio efectuado con un diseño prospectivo y de cohortes sobre el hemangioma infantil que ha tenido una envergadura mayor hasta el momento, su diseño hace que esté limitado en varios aspectos. En primer lugar, la población estudiada presenta un sesgo de selección. Posiblemente, los hemangiomas remitidos al dermatólogo pediátrico son los de riesgo mayor y, por tanto, sus características pueden no ser completamente generalizables a los hemangiomas evaluados en atención primaria. Indudablemente, el sesgo de remisión ha dado lugar a una representación excesiva de las lesiones de riesgo alto, de manera que las características de crecimiento pueden presentar un sesgo hacia este tipo de hemangiomas, que son los que requieren con mayor probabilidad seguimiento estrecho, tratamiento o ambos elementos. Sin embargo, la mayor parte de las lesiones evaluadas en este estudio eran hemangiomas localizados, que constituyen el subtipo de hemangioma que se observa con mayor frecuencia y probabilidad en el contexto de la atención primaria.

En segundo lugar, las limitaciones de financiación redujeron nuestra capacidad de evaluación óptima de las características del crecimiento de los HI. No hubo financiación para costear las consultas médicas, de manera que las visitas de seguimiento no se realizaron a intervalos estandarizados sino en función de las necesidades determinadas por las indicaciones clínicas. En lo relativo a los pacientes con múltiples visitas de seguimiento, sólo se efectuaron mediciones repetidas en los hemangiomas considerados clínicamente preocupantes. Estos factores limitaron la uniformidad de la información relativa al crecimiento de las lesiones y redujeron el número de pacientes en los que fue posible el análisis del crecimiento de los hemangiomas. La ausencia de criterios estandarizados de seguimiento en todos los hemangiomas dio lugar a una información más sólida en lo relativo a los hemangiomas de tamaño mayor y características más agresivas, mientras que la información correspondiente a los hemangiomas más pequeños y benignos fue más dispersa.

En tercer lugar, dada la ausencia de estandarización respecto a las visitas de seguimiento, la tasa de crecimiento de los hemangiomas se calculó en función de la diferencia de tamaño documentada en cada visita secuencial, con obtención de un valor promedio respecto al intervalo de tiempo transcurrido entre las propias visitas. En el modelo matemático se asumió una tasa de crecimiento lineal. Debido a que el crecimiento temprano del hemangioma es a menudo muy rápido (incluso exponencial), la asunción de un crecimiento lineal posiblemente dio lugar a una *estimación insuficiente* del crecimiento temprano, lo que subraya aún más la necesidad de una vigilancia y una consideración estrechas de la remisión temprana al especialista en el caso de los pacientes de riesgo alto.

En último lugar, nuestro estudio no ha incluido infor-

mación relativa a la involución de los hemangiomas, un aspecto que no pudo ser analizado debido a la cronología del estudio. La realización futura de estudios prospectivos diseñados específicamente para la evaluación del crecimiento y la involución de los hemangiomas podría ofrecer información adicional importante. Sin embargo, el nuestro sigue siendo hasta el momento el estudio prospectivo de mayor envergadura y detalle respecto al hemangioma infantil y, a pesar de sus limitaciones, consideramos que todavía ofrece una información útil que puede ayudar a potenciar y modificar la práctica clínica.

CONCLUSIONES

El nuestro es el primer estudio prospectivo de gran envergadura realizado sobre el hemangioma infantil y en el mismo se ha obtenido información detallada de correlación entre el crecimiento de los hemangiomas por un lado y las características morfológicas y los subtipos específicas de estas lesiones por otro. El resultado de que la mayor parte de los hemangiomas alcanza el 80% de su tamaño máximo a los 5 meses de edad demuestra la necesidad de un cambio de paradigma en los patrones actuales de remisión de los pacientes al especialista, dado que la edad media de los pacientes cuando son atendidos por el especialista es *superior* a la que tienen estos pacientes cuando se produce el crecimiento máximo del hemangioma. No todos los lactantes con hemangioma deben ser evaluados por un especialista, pero el conocimiento de las características de crecimiento de los HI, junto con el de las características de riesgo alto, puede tener utilidad para facilitar el proceso de toma de decisiones por parte de los médicos de atención primaria y de los especialistas pertinentes.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado parcialmente a través de la Dermatology Foundation, la Skin Disease Research Foundation, la Society for Pediatric Dermatology y la American Skin Association.

Agradecemos a Brandon Newell, MD, y a otros compañeros por su ayuda en la selección de los pacientes, y a Alan Bostrom, PhD, por su ayuda en el estudio estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jacobs AH. Strawberry hemangiomas: the natural history of the untreated lesion. *Calif Med.* 1957;86(1):8-10.
2. Lister WA. Natural history of strawberry nevi. *Lancet.* 1938;231(5991):1429-34.
3. Bivings L. Spontaneous regression of angiomas in children: twenty-two years' observation covering 236 cases. *J Pediatr.* 1954;45(6):643-7.
4. Margileth AM, Museles M. Current concepts in diagnosis and management of congenital cutaneous hemangiomas. *Pediatrics.* 1965;36(3):410-6.
5. Esterly NB. Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes. *Curr Probl Dermatol.* 1995;VII(3):65-108.
6. Moroz B. Long-term follow-up of hemangiomas in children. En: Williams HB, editor. *Symposium on Vascular Malformations and Melanotic Lesions.* St Louis, MO: CV Mosby; 1982. p. 27-35.
7. Mulliken JB. Diagnosis and natural history of hemangiomas. En: Mulliken JB, Young AE, eds. *Vascular birthmarks: Hemangiomas and malformations.* Filadelfia, PA: WB Saunders; 1988. p. 41-62.
8. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in chil-

- dren. *N Engl J Med.* 1999;341(3):173-81.
9. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol.* 2002;138(12):1567-76.
 10. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics.* 2006;117(3):698-703.
 11. Waner M, North PE, Scherer KA, Frieden IJ, Waner A, Mihm MC Jr. The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2003;139(7):869-75.
 12. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics.* 2006;118(3):882-7.
 13. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr.* 2007;150(3):291-4.
 14. Tsang MW, Garzon MC, Frieden IJ. How to measure a growing hemangioma and assess response to therapy. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(2):187-90.
 15. Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol.* 2001;137(9):1208-13.
 16. Bruckner AL, Frieden IJ. Infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):671-82.
 17. Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):63-8.
 18. Ashinoff R, Geronemus RG. Failure of the flashlamp-pumped pulsed dye laser to prevent progression to deep hemangioma. *Pediatr Dermatol.* 1993;10(1):77-80.
 19. Gampfer TJ, Morgan RF. Vascular anomalies: hemangiomas. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110(2):572-88.
 20. Enjolras O, Mulliken JB. The current management of vascular birthmarks. *Pediatr Dermatol.* 1993;10(4):311-3.
 21. Morelli JG. Management of hemangiomas. *Adv Dermatol.* 1993;8:327-45.
 22. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(5):383-406.
 23. Ritter MR, Moreno SK, Dorrell MI, et al. Identifying potential regulators of infantile hemangioma progression through largescale expression analysis: a possible role for the immune system and indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) during involution. *Lymphat Res Biol.* 2003;1(4):291-9.
 24. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(6):962-72.
 25. Kushner BJ. Hemangiomas. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(6):835-6.
 26. Meeuwis J, Bos CE, Hoeve LJ, Van der Voort E. Subglottic hemangiomas in infants: treatment with intralesional corticosteroid injection and intubation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1990;19(2):145-50.
 27. Resneck JS Jr, Tierney EP, Kimball AB. Challenges facing academic dermatology: survey data on the faculty workforce. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2):211-6.