

# Tratamiento farmacológico de las anomalías vasculares

P. Triana, J.C. López Gutiérrez

*Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

## INTRODUCCIÓN

Las anomalías vasculares congénitas incluyen un heterogéneo grupo de patologías, lo que supone un reto a la hora de diagnosticarlas correctamente y aplicar un tratamiento adecuado debido a la variedad fenotípica y al amplio rango de síntomas y severidad de las mismas. Por si fuera poco, durante muchos años se ha estado usando una nomenclatura errónea y confusa que ha llevado a diagnósticos incorrectos, pruebas innecesarias, monitorización inadecuada y tratamientos ineficaces<sup>(1)</sup>.

En 1996, la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA) revisó la clasificación descrita inicialmente por Mulliken y Glowacki en 1982, que distinguía los tumores vasculares de las malformaciones vasculares gracias a sus características clínicas, biológicas, radiológicas e histológicas<sup>(2)</sup>. Esta clasificación se actualizó en 2014 y posteriormente en 2018, añadiendo la descripción de las causas genéticas conocidas<sup>(3)</sup>. El estudio de estas mutaciones genéticas enriquece el conocimiento de la fisiopatología de estas entidades y abre la puerta al descubrimiento de dianas moleculares potenciales para nuevos tratamientos médicos específicos.

Históricamente, el tratamiento de las anomalías vasculares era principalmente quirúrgico y los tratamientos médicos eran limitados e ineficaces. Los hallazgos recientes de agentes farmacológicos útiles para el tratamiento de las anomalías vasculares ha ampliado el arsenal de opciones terapéuticas, disminuyendo la necesidad de procedimientos con alto riesgo de complicaciones y secuelas, y mejorando la calidad de vida de los pacientes a largo plazo<sup>(4)</sup>.

El objetivo de esta puesta al día es proporcionar una clasificación detallada de las anomalías vasculares, además de una revisión pormenorizada del tratamiento médico conforme a las publicaciones disponibles actualmente.

## TUMORES VASCULARES

Los tumores vasculares se caracterizan por una proliferación anómala de células endoteliales y vasos sanguíneos aberrantes. La clasificación de tumores vasculares de la ISSVA 2018 los divide en benignos, localmente agresivos y malignos. En el pasado, los corticoides y los quimioterápicos tradicionales en monoterapia o adyuvantes a resecciones quirúrgicas han sido las únicas herramientas disponibles para el manejo de estos tumores. Sin embargo, estos tratamientos tenían una eficacia variable y se acompañaban de numerosos efectos secundarios y secuelas. Algunos fármacos entre los que se incluyen el propranolol, el timolol o el sirolimus, se han utilizado durante años en otras patologías pediátricas pero recientemente se han revelado como medicamentos seguros y eficaces en el tratamiento de muchos tumores vasculares.

### Hemangioma infantil

El hemangioma infantil (HI) es el tumor benigno más frecuente de la infancia, con una incidencia del 4-10% en niños menores de 1 año. Su presentación más frecuente es en pacientes de raza caucásica y sexo femenino, con mayor incidencia en niños prematuros y recién nacidos de bajo peso<sup>(5)</sup>. Su diagnóstico es clínico y su evolución característica confirma el diagnóstico sin necesidad de biopsia en la mayoría de los casos. El HI está ausente al nacimiento o aparece como una lesión precursora, comienza una fase proliferativa rápida en los primeros meses de vida, pasa por un período de estabilidad y posteriormente finaliza con una fase involutiva lenta en la que la lesión se atenúa de color y disminuye de tamaño que puede durar años y deja en muchas ocasiones secuelas estéticas y funcionales<sup>(6)</sup>.

Antiguamente, los corticoides orales fueron el tratamiento de elección para los HI complicados, a pesar de la ausencia de respuesta en un tercio de los casos y su alta incidencia de efectos secundarios a dosis altas. En 2008, varios autores comunicaron casos de involución de hemangiomas en pacientes tratados con propranolol oral, un beta-bloqueante no selectivo<sup>(7)</sup> (Fig. 1). El propranolol se convirtió en tratamiento de primera línea para el HI confirmándose su eficacia y seguridad en un ensayo clínico multicéntrico, randomizado y doble

**Correspondencia:** Dra. Paloma Triana Junco. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid

E-mail: pa\_triana@hotmail.com

Recibido: Septiembre 2019

Aceptado: Septiembre 2019



**Figura 1.** Paciente con hemangioma infantil proliferativo con respuesta al tratamiento con propranolol.

ciego en pacientes con HI proliferativos. En este ensayo se concluyó que el propranolol era eficaz a una dosis de 3 mg/kg/día durante 6 meses para el tratamiento del HI con mínimos efectos secundarios<sup>(8)</sup>.

Posteriormente se han realizado numerosos estudios para identificar qué pacientes hay que tratar, cuándo hay que tratarlos y durante cuánto tiempo. En 2016, se publicó un consenso español sobre el manejo del hemangioma infantil que establece que deben tratarse los HI potencialmente mortales, los HI que comprometen la capacidad funcional, los HI ulcerados con dolor o ausencia de respuesta a las medidas básicas de cuidado de las heridas y los HI con riesgo de cicatrices permanentes o desfiguración. Se recomienda iniciar el tratamiento entre las 5 semanas y los 5 meses de vida durante un periodo de 6 meses, realizando seguimiento clínico y ajuste de dosis por peso; aunque en algunos pacientes debe prolongarse más allá de los 12 meses<sup>(9)</sup>.

El timolol tópico también ha demostrado su eficacia en los HI superficiales no ulcerados, disminuyendo el color, el tamaño y el volumen de los mismos<sup>(10)</sup>. La resección quirúrgica ha quedado relegada al tratamiento de las secuelas, aunque gracias al propranolol las secuelas que necesitan corrección quirúrgica han disminuido considerablemente.

### Hemangioma congénito

Al contrario que los HI, los hemangiomas congénitos (HC) son poco frecuentes, se encuentran formados al nacer y su localización más frecuente es cabeza, cuello o extremidades. Se trata de lesiones prominentes violáceas con gruesas telangiectasias mezcladas con zonas más pálidas y con un halo blanco periférico. También son histológicamente diferentes a los HI, siendo característicamente GLUT-1 negativos; lo que permite, además de la presentación clínica, realizar un diagnóstico definitivo<sup>(11)</sup>. La historia evolutiva va a permitirnos clasificar los HC en tres grupos: rápidamente involutivos (RICH), que comienzan a involucionar en las primeras semanas de vida hasta prácticamente desaparecer alrededor de 1-2 años de vida; no involutivos (NICH), que no involucionan y crecen proporcionalmente al paciente; y los recién descritos

parcialmente involutivos (PICH), que presentan una involución inicial rápida para después estabilizarse sin desaparecer del todo (Fig. 2). Los HC suelen ser solitarios y pueden asociar trombocitopenia moderada, hipofibrinogenemia y anemia. Este proceso no debe confundirse con el fenómeno de Kasabach-Merritt (FKM) y se resuelve espontáneamente en 1-2 semanas. Aunque se localizan fundamentalmente a nivel de piel y tejido subcutáneo, también pueden presentarse a nivel visceral en el hígado, con un comportamiento similar a su homónimo cutáneo<sup>(12)</sup>.

El manejo de los HC es inicialmente conservador pero posteriormente pasa a ser esencialmente quirúrgico, indicado en las secuelas tras la involución o en aquellas lesiones que comprometan la funcionalidad o que presenten ulceración o sangrado persistente. El tratamiento con láser pulsado puede reducir la coloración superficial de las telangiectasias residuales, mientras que la embolización puede resultar útil cuando se produce insuficiencia cardíaca como complicación. Los HC no responden al propranolol ni a otros tratamientos farmacológicos conocidos hasta el momento actual, pero las mutaciones descubiertas en GNAQ y GNA11 pueden ser el primer paso para el tratamiento de aquellos HC que no involucionan con inhibidores específicos<sup>(13)</sup>.

### Hemangioendoteloma Kaposiforme y Tufted Angioma

Descritos por primera vez en 1993, el hemangioendoteloma kaposiforme (KHE) y el angioma en penacho o *tufted angioma* (TA) son tumores vasculares extremadamente raros que se presentan en la infancia y que se asocian con trombocitopenia severa y coagulopatía dentro del síndrome Kasabach-Merritt (SKM). El KHE y el TA se consideran actualmente variantes del mismo espectro, ya que ambos se presentan como lesiones solitarias en tejidos blandos, de aspecto indurado y coloración rojiza o violácea, aunque el TA está clasificado como benigno y el KHE como localmente agresivo, ya que puede infiltrar tejidos profundos<sup>(14)</sup>. Típicamente se presentan en extremidades, tronco y cuello, y a nivel histológico expresan marcadores endoteliales linfáticos y son GLUT-1 negativos. Estas lesiones pueden crecer produciendo dolor y



**Figura 2.** Paciente con hemangioma congénito rápidamente involutivo (RICH) en miembro inferior izquierdo, que involucionó en los primeros meses de vida.

cambios de coloración, frecuentemente activadas por infección sistémica, daño local o transfusiones. EL SKM ocurre hasta en el 70% de pacientes con KHE, produciendo atrapamiento de plaquetas en el tumor, activación de la cascada de coagulación y consumo secundario de los factores de la coagulación, lo que provoca una coagulopatía potencialmente mortal caracterizada por trombocitopenia severa, hipofibrinogenemia y aumento de dímero-D<sup>(15)</sup>.

Históricamente, el *gold standard* en el tratamiento del KHE/TA era la resección quirúrgica completa; sin embargo, esto no era posible en la mayoría de los casos debido a la infiltración del tumor y el alto riesgo de morbilidad, por lo que el tratamiento farmacológico adquirió un papel esencial. Durante las últimas décadas, distintos tratamientos incluyendo corticoides, vincristina, interferón-alfa, ticlopidina, clopidogrel, aspirina, ciclofosfamida y bevacizumab se han utilizado con resultados poco consistentes. En 2013, un grupo de expertos publicó un consenso basado en la experiencia clínica disponible con recomendaciones para el manejo del KHE/TA complicado, indicando la terapia combinada de corticoides y vincristina como primera opción<sup>(14)</sup>. Aunque este manejo debe individualizarse de acuerdo a los síntomas de cada paciente, el tratamiento va a ser extremadamente dependiente de la presencia o ausencia de SKM.

El tratamiento con corticoides en monoterapia presentaba una respuesta irregular, por lo que se asoció con vincristina mejorando la eficacia global en las series retrospectivas. El interferón-alfa también demostró éxito en algunos casos publicados, pero la asociación de diplejía espástica en pacientes menores de 8 meses de edad desaconsejó su uso. Algunos agentes antiplaquetarios como la ticlopidina y el clopidogrel se han usado en combinación con otras terapias como la as-

pirina y la vincristina, con buenos resultados en el control de la trombocitopenia aunque no en el tamaño tumoral<sup>(16)</sup>.

En 2010, Blatt y cols. publicaron el primer caso de tratamiento compasivo con sirolimus en un niño con KHE con buena respuesta<sup>(17)</sup>. En 2011, Hammill y cols. publicaron una serie de casos retrospectivos del uso de sirolimus en pacientes con anomalías vasculares complejas entre los que se incluía un paciente con KHE<sup>(18)</sup>. Desde entonces, numerosas publicaciones han confirmado éxito en el tratamiento de pacientes con KHE, con mejoría clínica, recuperación del nivel de plaquetas, corrección de la coagulopatía y mínimos efectos secundarios<sup>(19)</sup>. Debido a estos prometedores resultados, actualmente muchos autores abogan por que el sirolimus se convierta en primera línea de tratamiento del KHE/TA complicado con SKM.

## MALFORMACIONES VASCULARES

Las malformaciones vasculares se caracterizan por redes de vasos sanguíneos anómalos que se forman durante el desarrollo fetal pero que no presentan una proliferación acelerada de células endoteliales. La clasificación de las malformaciones vasculares de la ISSVA 2018 las divide en simples, combinadas, de grandes vasos y asociadas a otras anomalías. Las malformaciones simples consisten en un tipo de vaso (capilar, linfático o venoso) con la excepción de las malformaciones arterio-venosas (MAV). Las malformaciones combinadas consisten en dos o más vasos anómalos en combinación y se nombran dependiendo de los vasos implicados. Las malformaciones de grandes vasos suelen afectar a vasos de gran calibre y se caracterizan por las anomalías en su origen,

recorrido, longitud, número (ausencia, duplicación), diámetro (hipoplasia, dilatación) o válvulas. Por último, las malformaciones asociadas a otras anomalías se organizan aparte y suelen responder a síndromes específicos<sup>(1,3)</sup>.

Las malformaciones vasculares son siempre congénitas y están siempre presentes al nacimiento, aunque en ocasiones no se diagnostican hasta los primeros meses o años de vida. Crecen proporcionalmente con el niño pero de forma esporádica pueden aumentar bruscamente de tamaño debido a sangrado, infecciones o dilatación de los vasos anómalos, frecuentemente observado con cambios hormonales o tras traumatismos. Las malformaciones vasculares son muy variadas, pueden ser localizadas o difusas, y pueden tener diversas presentaciones y complicaciones dependiendo de la localización, las estructuras involucradas y otras anomalías asociadas<sup>(4)</sup>.

Históricamente, las malformaciones vasculares se trataban mediante procedimientos intervencionistas como la resección quirúrgica o el *debulking*, el láser o la embolización. El manejo médico se limitaba a terapias de soporte como la presoterapia, los antiinflamatorios no esteroideos y los anticoagulantes. Este enfoque es particularmente problemático para las malformaciones vasculares complejas y difusas que no son susceptibles de tratamientos quirúrgicos<sup>(1)</sup>. Muchos tratamientos farmacológicos se han utilizado con resultados muy variables y frecuentemente decepcionantes.

Recientemente y gracias al descubrimiento de las vías moleculares y las mutaciones causantes de muchas de las malformaciones vasculares, algunos medicamentos previamente utilizados en otras patologías se han revelado eficaces para el manejo individualizado de estas malformaciones.

### Malformaciones linfáticas

Las malformaciones linfáticas (ML) están causadas por dilatación de canales linfáticos o quistes cubiertos de células endoteliales. Se pueden clasificar en simples, que se dividen según el tamaño en macroquísticas, microquísticas o mixtas; y en complejas. Las **ML simples** suelen afectar a cabeza y cuello y la gran mayoría se diagnostican antes de los dos años de vida. Aparecen como masas blandas, no compresibles, en ocasiones con vesículas claras (o rojizas si hay sangrado intralesional) si afectan la superficie de la piel o las mucosas. Las ML pueden dar síntomas debido al sangrado intralesional que produce dolor y a la inflamación recurrente que puede originar celulitis. Además, dependiendo de su localización pueden comprometer la vía respiratoria o la vía digestiva, pueden dificultar la visión y el habla, pueden afectar a la funcionalidad de las extremidades y en la mayoría de las ocasiones producen una desfiguración importante que crea un problema cosmético significativo. Las **ML complejas** antiguamente se denominaban linfangiomatosis y actualmente incluyen la anomalía linfática generalizada (GLA), el síndrome Gorham-Stout (GSD), la linfangiomatosis kaposiforme (KLA) y la anomalía de conductos centrales (CCLA). Este tipo de ML afecta a tejidos blandos, a vísceras (típicamente bazo) y a huesos. Suelen

asociar derrame pleural o pericárdico, ascitis y osteolisis, provocando una alta morbimortalidad<sup>(20)</sup>.

Las ML se producen por mutaciones somáticas en PIK-3CA, activando la vía PIK3/Akt/mTOR que promueve la proliferación celular, el crecimiento, la angiogénesis y la síntesis proteica<sup>(21)</sup>.

Tradicionalmente el tratamiento de las ML se basaba en escleroterapia en el caso de las macroquísticas y resección quirúrgica en el caso de las microquísticas, dependiendo del tamaño, el déficit funcional, el grado de deformidad y la afectación de estructuras vecinas. Otros tratamientos incluyen la radiofrecuencia para aquellas ML que afectan a mucosas, y varios tipos de láser. Sin embargo, estos procedimientos no están exentos de complicaciones y en muchos casos producen secuelas inasumibles.

Algunos tratamientos farmacológicos, como el sildenafil o el propranolol, se han utilizado en las ML con resultados variables, con mejoría en algunos casos clínicos pero sin ningún efecto en otros. La auténtica revelación en el manejo de las ML en los últimos años ha sido el sirolimus. El sirolimus es un inhibidor de mTOR que, antes de su utilización en las anomalías vasculares, se empleaba fundamentalmente para evitar el rechazo de órganos en pacientes trasplantados renales. Además de ejercer como inmunomodulador, sirolimus posee un efecto antiangiogénico y antilinfoproliferativo que lo convierte en la herramienta perfecta para el manejo de las anomalías vasculares<sup>(18)</sup>. Inicialmente fue probado en calidad de uso compasivo en anomalías vasculares refractarias a otros tratamientos pero sus buenos resultados, especialmente en el campo de las ML, han ampliado sus objetivos y hoy en día se utiliza, incluso como primera línea, en multitud de patologías<sup>(22)</sup>. En las ML simples, sirolimus reduce el tamaño de la malformación, elimina la linforrea, disminuye el número de vesículas y reduce el número de episodios de sangrado intralesional e infecciones (Fig. 3). En las ML complejas, sirolimus estabiliza la osteolisis frenando su progresión y disminuye el débito de derrame pericárdico o pleural y de ascitis. Además, como ya se ha visto en el KHE, sirolimus es capaz de corregir la coagulopatía de consumo y la hemorragia severa en la KLA<sup>(23)</sup>. Aunque la vía habitual de administración es oral, a una dosis de 0,8 mg/m<sup>2</sup>/12 h, también se ha demostrado mejoría en las ML microquísticas superficiales tras la administración de sirolimus tópico<sup>(24)</sup>.

Toda la experiencia del sirolimus se basa en los pacientes trasplantados renales, de la que se ha extrapolado a los pacientes con anomalías vasculares. Se ha confirmado que es un tratamiento eficaz, sobre todo en las ML, y seguro, con mínimos efectos secundarios e inocuo incluso en neonatos<sup>(25)</sup>. Pero las preguntas sobre cuál es la dosis recomendada, qué niveles en sangre deben alcanzarse y durante cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento aún continúan sin respuesta. La experiencia en el tratamiento de nuestros pacientes revela que el tratamiento con sirolimus debe ser individualizado y que el objetivo de dosis y niveles debe adaptarse al fenotipo y la sintomatología de cada paciente<sup>(26)</sup>.



**Figura 3.** Paciente con malformación linfática macroquística cervicofacial con respuesta completa a sirolimus. A) Tras 48 horas de tratamiento, el paciente se pudo extubar. B) Resonancia magnética inicial con malformación linfática afectando a la cara, cuello y región retrofaríngea. C) Involución completa a los 12 meses de edad. D) No recidiva a los 2 años de edad.

### Malformaciones venosas

Las malformaciones venosas (MV) se componen de canales venosos dilatados, como una esponja, de tamaño variado. Su presentación típica es la de una masa blanda, azulada, no pulsátil y compresible, que aumenta con la maniobra de Valsalva. Histológicamente, poseen paredes vasculares mal desarrolladas con defectos en la capa muscular lisa y con ausencia de válvulas, lo que hace que se dilaten progresivamente. Pueden afectar a cualquier tejido, incluyendo huesos y vísceras; y aunque suelen estar definidas y localizadas, en ocasiones pueden ser difusas e infiltrativas (Fig. 4)<sup>(27)</sup>. Los síntomas se producen por la estasis sanguínea en los vasos anómalos, produciéndose trombosis localizada que causa dolor e inflamación. Esta trombosis puede derivar en coagulación intravascular localizada (CIL), una coagulopatía de consumo caracterizada por dímero-D elevado y fibrinógeno bajo<sup>(28)</sup>. Los trombos calcificados o flebolitos se encuentran dentro de la malformación y son patognomónicos.

Las **MV familiares** se producen por mutaciones en TEK, que codifica el receptor tirosin-kinasa TIE2, al igual que la mitad de las **MV esporádicas**<sup>(29)</sup>. Del resto de MV esporádicas, la mitad presenta mutaciones en PIK3CA. Las malformacio-

nes venosas también pueden presentarse en forma de cuadros con entidad propia como es el **síndrome de nevus azul en tetina de goma** (*Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome*, BRBNS, o síndrome de Bean), que asocia malformaciones venosas múltiples con afectación cutánea y gastrointestinal, provocando hemorragia digestiva que puede ser potencialmente mortal<sup>(30)</sup>. Este síndrome también se produce por mutaciones en TEK.

El tratamiento estándar de las MV debe ser individualizado y multidisciplinar, y consiste en presoterapia, escleroterapia, láser diodo y/o resección quirúrgica. Pero recientemente, el tratamiento farmacológico está destacando en el manejo de las MV refractarias a otros tratamientos y como opción antes de procedimientos más agresivos y desfigurantes. Puede ir enfocado a tratar los síntomas o directamente la malformación<sup>(29)</sup>.

Para reducir el dolor ante la presencia de trombos o flebolitos, los antiinflamatorios no esteroideos y otros analgésicos constituyen el escalón inicial. Otra opción es utilizar aspirina a dosis bajas, aunque su eficacia no está bien descrita<sup>(31)</sup>. Pero para prevenir la formación de trombos, principalmente en los pacientes con alto riesgo de CIL, se puede administrar heparina de bajo peso molecular durante 2 semanas<sup>(29)</sup>. También se ha descrito el uso de otros anticoagulantes orales anti-Xa



**Figura 4.** A) Paciente con malformación venosa localizada en tercer dedo de mano izquierda. B) Paciente con malformación venosa difusa en miembro superior derecho.

como rivaroxaban o dabigatran, aunque su utilización en pacientes pediátricos aún no está aprobada y se administran de forma compasiva.

Recientemente, el sirolimus, inhibidor de mTOR, ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de las MV al reducir de tamaño la malformación, disminuir el dolor y prevenir la formación de trombos<sup>(32)</sup>. Las mutaciones en TEK activan la cascada de PIK3CA a través de TIE2, lo que explica el efecto del sirolimus en las MV con mutaciones tanto en TEK como en PIK3CA. La mayoría de las publicaciones se refieren a series de casos por lo que se precisa de estudios prospectivos y randomizados para poder confirmar esta respuesta. El sirolimus también ha demostrado buena respuesta en el síndrome de Bean, disminuyendo los episodios de dolor, mejorando el nivel de calidad de vida, reduciendo el sangrado intestinal y minimizando la necesidad de transfusiones<sup>(33)</sup>.

### Malformaciones capilares

Las malformaciones capilares (MC) están formadas por capilares dilatados en la dermis superficial, afectan a piel y mucosas, y se presentan como lesiones planas rosas o rojas con bordes irregulares (Fig. 5). Pueden ser focalizadas o difusas y en algunos casos tienen una distribución específica como es el caso de la cara en la que respetan la distribución V1, V2 o V3. El tipo más frecuente es el conocido comúnmente como “mancha en vino de oporto” o nevus simple, y aunque normalmente aparecen de forma aislada, las MC pueden ser marca heraldo de otras malformaciones o pueden aparecer dentro de síndromes, como el Sturge-Weber, el Klippel-Trenaunay o el Parkes-Weber. A medida que el paciente crece, las MC pueden oscurecerse, adquirir relieve e incluso tomar forma nodular<sup>(34)</sup>.

El manejo estándar de las MC es expectante, pero en aquellos casos de preocupación cosmética, sobre todo en



**Figura 5.** Paciente con malformación capilar en región torácica derecha.

la afectación facial, el láser de colorante pulsado es el *gold standard*<sup>(35)</sup>. Sin embargo, una desaparición completa de la lesión solo es alcanzada en el 20% de los pacientes y hasta en otro 20% no se consigue apenas mejoría. En ocasiones puede asociarse con el láser ND:YAG o con sirolimus tópico, mejorando los resultados del láser de colorante pulsado<sup>(36)</sup>. Actualmente no existe un tratamiento médico conocido que mejore los resultados de las MC por sí solo aunque, como las MC presentan mutaciones en GNAQ, GNA11 y GNA14, algunos tratamientos dirigidos podrían ser eficaces. Por ejemplo, el sirolimus sistémico asociado con aspirina ha demostrado ser eficaz en la prevención de crisis focales en un paciente con síndrome de Sturge-Weber<sup>(37)</sup>.



**Figura 6.** Paciente con malformación arteriovenosa en labio superior derecho que evoluciona progresivamente.

### Malformaciones arteriovenosas

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) son malformaciones de alto flujo producidas por *shunts* en forma de *nidus* entre los sistemas arteriales y venosos, que se presentan como lesiones calientes y pulsátiles<sup>(38)</sup>. Su evolución clásica se detalla en los estadios de Schobinger, produciendo destrucción progresiva del tejido circundante, dolor, ulceración, sangrado y sobrecarga cardíaca<sup>(4)</sup> (Fig. 6). El tratamiento clásico de las MAV se basa en una combinación de embolización y resección quirúrgica, pero en muchas ocasiones no se consigue una resección completa sin producir importantes secuelas debido al carácter infiltrativo de la lesión.

Se han encontrado mutaciones en KRAS, NRAS, BRAF y MAP2K1 (también conocido como MEK1) que podrían derivar en futuros tratamientos dirigidos<sup>(39)</sup>. Los inhibidores MEK1 que ya se utilizan en cáncer pueden ser una opción de uso compasivo para estos pacientes que actualmente tienen pocas alternativas no invasivas.

### Malformaciones combinadas

Las malformaciones combinadas, especialmente aquellas que se engloban dentro del espectro de sobrecrecimiento asociado al PIK3CA (*PIK3CA-related overgrowth syndrome* o PROS), siempre se han tratado de manera multidisciplinar, centrándose en el elemento que producía síntomas o compromiso funcional. El tratamiento estándar englobaba medidas conservadoras como la presoterapia, tratamiento farmacológico como los anticoagulantes, tratamiento intervencionista con la embolización y tratamiento quirúrgico que se limitaba al *debulking* y a restablecer la funcionalidad. Estos tratamientos conseguían controlar parcialmente los síntomas sin evitar la progresión y, en muchas ocasiones, sin poder mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El descubrimiento de mutaciones en PIK3CA en este espectro, incluyendo patologías aisladas como la macrodactilia o auténticos síndromes como el CLOVES, además de otros sobrecrecimientos previamente no caracterizados, ha abierto la puerta a utilizar tratamientos dirigidos contra esas mutaciones. Los inhibidores de PIK3CA desarrollados para el tratamiento de múltiples cánceres han comenzado a

utilizarse en estos pacientes con resultados prometedores. El alpelisib (BYL719) ha demostrado una respuesta espectacular en 19 pacientes con PROS y actualmente se va a iniciar un ensayo clínico internacional que se convertirá en una opción real para mejorar los síntomas y la calidad de vida de estos pacientes<sup>(40)</sup>.

### CONCLUSIÓN

Durante la última década, la investigación clínica y experimental junto con los avances tecnológicos ha potenciado nuestro conocimiento en la fisiopatología, la histología y la genética de las anomalías vasculares. La clasificación de las anomalías vasculares actualizada por la ISSVA ha mejorado el diagnóstico y el tratamiento de estas lesiones. Además, el descubrimiento de las mutaciones genéticas que provocan estas enfermedades y de los medicamentos que son eficaces para el tratamiento de las anomalías vasculares, ha ampliado el arsenal de opciones terapéuticas y ha ayudado a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

El propranolol y el sirolimus se han convertido en los avances más novedosos del siglo XXI para el manejo de los tumores y de las malformaciones vasculares, pero aún queda mucho camino por recorrer. La comprensión de la biología molecular de las anomalías vasculares puede conducir al descubrimiento de nuevos usos de medicaciones ya existentes y al desarrollo de nuevas terapias dirigidas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ricci KW. Advances in the medical management of vascular anomalies. *Semin Intervent Radiol.* 2017; 34: 239-49.
2. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982; 69: 412-22.
3. The International Society for the Study of Vascular Anomalies [Internet]. Disponible en: <http://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf> [Acceso: Septiembre 2019].

4. Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M, Wohlgemuth WA. Vascular Anomalies (Part I): Classification and diagnosis of vascular anomalies. *Rofo*. 2018; 190: 825-35.
5. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: Clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006; 118: 882-7.
6. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: Implications for management. *Pediatrics*. 2008; 122: 360-7.
7. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2649-51.
8. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015; 372: 735-46.
9. Baselga E, Bernabéu J, van Esso Arbolave DL, Febrar MI, Carrasco A, de Lucas R, et al. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2016; 85: 256-65.
10. Yu L, Li S, Su B, et al. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: Evaluation of short-term efficacy and safety in infants. *Exp Ther Med*. 2013; 6: 388-90.
11. Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, Boon LM, Wassef M, Josset P, et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. *Pediatr Dev Pathol*. 2003; 6: 495-510.
12. Iacobas I, Phung TL, Adams DM, Trenor CC 3<sup>rd</sup>, Blei F, Fishman DS, et al. Guidance document for hepatic hemangioma (infantile and congenital) Evaluation and monitoring. *J Pediatr*. 2018; 203: 294-300.
13. Ayturk UM, Couto JA, Hann S, Mulliken JB, Williams KL, Huang AY, et al. Somatic Activating Mutations in GNAQ and GNA11 Are Associated with Congenital Hemangioma. *Am J Hum Genet*. 2016; 98: 789-95.
14. Drolet BA, Trenor CC 3<sup>rd</sup>, Brandão LR, Chiu YE, Chun RH, Dasgupta R, et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr*. 2013; 163: 285-91.
15. Kelly M. Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57: 1085-9.
16. Fernandez-Pineda I, Lopez-Gutierrez JC, Chocarro G, Bernabeu Wittel J, Ramirez-Villar GL. Long-term outcome of vincristine-aspirin-ticlopidine (VAT) therapy for vascular tumors associated with kasabach-merritt phenomenon. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60: 1478-81.
17. Blatt J, Stavas J, Moats-Staats B, Woosley J, Morrell D. Treatment of childhood kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55: 1396-8.
18. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57: 1018-24.
19. Wang Z, Yao W, Sun H, Dong K, Ma Y, Chen L, et al. Sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma with long-term follow-up. *J Dermatol*. 2019; 46: 956-61.
20. Adams MT, Saltzman B, Perkins JA. Head and neck lymphatic malformation treatment: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 147: 627-39.
21. Osborn AJ, Dickie P, Neilson DE, Glaser K, Lynch KA, Gupta A, et al. Activating PIK3CA alleles and lymphangiogenic phenotype of lymphatic endothelial cells isolated from lymphatic malformations. *Hum Mol Genet*. 2015; 24: 926-38.
22. Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 2017; 27 :86-90.
23. Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Treatment of lymphatic malformations with the mTOR inhibitor sirolimus: A systematic review. *Lymphat Res Biol*. 2018; 16: 330-9.
24. Ivars M, Redondo P. Efficacy of topical sirolimus (rapamycin) for the treatment of microcystic lymphatic malformations. *JAMA Dermatol*. 2017; 153: 103-5.
25. Triana P, Miguel M, Díaz M, Cabrera M, López Gutiérrez JC. Oral sirolimus: An option in the management of neonates with life-threatening upper airway lymphatic malformations. *Lymphat Res Biol*. 2019; 17: 504-11.
26. Triana P, Miguel M, Díaz M, López Gutiérrez JC. Clinical monitoring challenges in the pharmacological treatment and management of lymphatic anomalies with mammalian target of rapamycin inhibition. *Ther Drug Monit*. 2019; 41: 547-8.
27. Müller-Wille R, Wildgruber M, Sadick M, Wohlgemuth WA. Vascular anomalies (Part II): Interventional therapy of peripheral vascular malformations. *Rofo*. 2018; 190: 927-37.
28. Hung JW, Leung MW, Liu CS, Fung DH, Poon WL, Yam FS, et al. Venous Malformation and Localized Intravascular Coagulopathy in Children. *Eur J Pediatr Surg*. 2017; 27: 181-4.
29. Hage AN, Chick JFB, Srinivasa RN, Bundy JJ, Chauhan NR, Acord M, et al. Treatment of venous malformations: The data, where we are, and how it is done. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2018; 21: 45-54.
30. Isoldi S, Belsha D, Yeop I, Uc A, Zevit N, Mamula P, et al. Diagnosis and management of children with blue rubber bleb nevus syndrome: a multi-center case series. *Dig Liver Dis*. 2019; 51: 1537-46.
31. Nguyen JT, Koerper MA, Hess CP, Dowd CF, Hoffman WY, Dickman M, et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. *Pediatr Dermatol*. 2014; 31: 556-60.
32. Boscolo E, Limaye N, Huang L, Kang KT, Soblet J, Uebelhoefer M, et al. Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects. *J Clin Invest*. 2015; 125: 3491-504.
33. Salloum R, Fox CE, Alvarez-Allende CR, Hammill AM, Dasgupta R, Dickie BH, et al. Response of blue rubber bleb nevus syndrome to sirolimus treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63: 1911-4.
34. Ebersson SN, Desai SB, Metry D. A basic introduction to pediatric vascular anomalies. *Semin Intervent Radiol*. 2019; 36: 149-60.
35. Jasim ZF, Handley JM. Treatment of pulsed dye laser-resistant port wine stain birthmarks. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 677-82.
36. Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagore E, et al. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72: 151-8.
37. Triana Junco PE, Sánchez-Carpintero I, López-Gutiérrez JC. Preventive treatment with oral sirolimus and aspirin in a newborn with severe Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2019; 36: 524-7.
38. Rosenberg TL, Suen JY, Richter GT. Arteriovenous malformations of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018; 51: 185-95.
39. Cheng F, Nussinov R. KRAS activating signaling triggers arteriovenous malformations. *Trends Biochem Sci*. 2018; 43: 481-3.
40. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018; 558: 540-6.