



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CMN LA RAZA**

**“USO DE BLEOMICINA INTRALESIONAL EN
PACIENTES CON MALFORMACIONES
VASCULARES Y HEMANGIOMAS
OROFACIALES”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL

P R E S E N T A :

DR. OMAR DIONISIO TORRES AGUIRRE

ASESORES:

DRA. JAKELINE IVEET SALINAS HERNÁNDEZ

DRA. ERIKA JAZMÍN VALLEJO BRAVO

REGISTRO R-2020-3501-127

Ciudad de México 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Jakeline Iweet Salinas Hernandez

Investigadora principal
Médico Adscrito al Servicio de Cirugía Maxilofacial
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Erika Jazmín Vallejo Bravo

Investigadora asociada
Jefe de Servicio de Cirugía Maxilofacial
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Omar Dionisio Torres Aguirre

Residente egresado de la especialidad de Cirugía Maxilofacial en la
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

ÍNDICE

- I. Resumen
- II. Introducción
- III. Material y métodos
- IV. Resultados
- V. Discusión
- VI. Conclusiones
- VII. Bibliografía

I. RESUMEN

Título: Uso de bleomicina intralesional en pacientes con malformaciones vasculares y hemangiomas orofaciales. **Antecedentes:** Los hemangiomas y las MAV (malformaciones arterio - venosas) son alteraciones congénitas del desarrollo vascular causando lesiones características en regiones del cuerpo, principalmente en la piel y mucosas. Con respecto al tratamiento, las opciones son diversas, entre ellas, la bleomicina ha mostrado buena eficacia y mínimas complicaciones en su aplicación intralesional. **Objetivo:** Determinar la efectividad de la infiltración de bleomicina intralesional como tratamiento en pacientes con diagnóstico de MAV y/ o hemangiomas orofaciales. **Material y métodos:** estudio piloto, experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, abierto en pacientes con estudio histopatológico confirmatorio del diagnóstico de hemangioma o linfangioma, inyección intralesional de 1mg/cm² de Bleomicina. **Resultados:** Se realizó inyección intralesional de bleomicina a 11 pacientes, 72.7% mujeres; lesión más común hemangioma cavernoso 72.7%; localización más frecuente lengua 45.5%, tamaño de lesión 6 cm, síntoma inicial dolor 81.8%, dosis bleomicina promedio 3.1 ml, número de aplicaciones 3.7, reacción principal dolor leve 63.6%, porcentaje promedio de involución 28.6% en la primera aplicación, 53.4%, 64.4% y 63% en la subsiguientes, porcentaje promedio de lesión residual de 21.4% ± 5. La involución de la lesión tras la aplicación final de bleomicina fue del 80 % p= 0.028. **Conclusiones:** La efectividad de la infiltración de bleomicina intralesional es del 76.4% promedio tras la quinta aplicación del fármaco con diferencia entre la lesión inicial y la residual muy significativa. La involución de la lesión se evidenció desde la primera aplicación. El porcentaje de lesión residual fue del 21.4%.

Palabras clave (mesh): hemangioma, malformación arteriovenosa, bleomicina, tratamiento.

Summary

Title: Bleomicine intralesional injection in patients with mav's and facial hemangioma's.
Background: Mav's are congenital vascular alterations, who can be identifiable in skin, mucosa and soft tissue. Nowadays, the treatment is controversial, but bleomicine has shown efficacy and minimal complications or adverse reactions. **Objetivo:** To determine effectiveness of intralesional bleomicine as treatment in patients with mav's and facial hemangioma's. **Material and methods:** an experimental, prospective, longitudinal, comparative, open-label study in patients with histopathology confirmation of mav's and hemangioma treat with 1ml/cm² of intralesional bleomicine. **Results:** We done intralesional bleomycin injection in 11 patients, 72.7% women, the lesion most frequent was cavernosum hemangioma 72.7% located in tongue 45.5%, mean size 6 cm, initial symptom was pain 81.8%, bleomycin mean dose 3.1ml, number of injections 3.7, principal reaction was soft pain 63.6%, percentage of involution 28.6% in first application, 53.4%, 64.4% y 63% subsequently, percentage of residual lesion 21.4%. The last involution in the majority cases was 80%, p=0.028. **Conclusions:** Bleomicine effectiveness was 76.4%. Lesion involution was evident since the first application. The percentage of residual lesion was 21.4%.

Key words (mesh): hemangioma, mav, bleomicine, treatment.

II. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Según la literatura los hemangiomas y las malformaciones arterio - venosas suelen ser alteraciones congénitas del desarrollo vascular provocando lesiones muy características en la piel, mucosa principalmente. Suelen ser muy frecuentes, sus presentaciones clínicas varían conforme a la extensión y localización.¹

La etiología se ha asociado a múltiples factores de riesgo, por decir algunos: el género femenino, el parto prematuro y otras complicaciones prenatales, incluso se ha asociado la herencia, en donde se ha observado un patrón autosómico dominante probablemente transmitido por la madre, ² aunque se han descubierto muchas variaciones genéticas³. La etiopatogénia de cada uno de los factores de riesgo por separado es difícil de esclarecer, la etiología no está del todo esclarecida; en algunas líneas de investigación, la presentación no tiene relación con el género del paciente,⁴ se ha relacionado directamente sobre su posible desarrollo en el endotelio vascular placentario.⁵

Al día de hoy nos encontramos ante varias clasificaciones de las anomalías vasculares, de las cuales la más utilizada actualmente es la de International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) establecida en el año 1996.⁶

Clasificación modificada de la ISSVA de las anomalías vasculares (Roma 1996)

TUMORES HEMANGIOMAS

Arterial y venosa Hemolinfática

Infiltrante Limitada

Superficiales (hemangiomas capilares o en fresa)

Profundos (hemangiomas cavernosos)

Mixtos

OTROS

Hemangioendotelioma kaposiforme

Angioma en penacho

Hemangiopericitoma

Spindle-cell hemangioendotelioma Glomangiomas

Granuloma piogénico

Sarcoma de Kaposi

Angiosarcoma

MALFORMACIONES VASCULARES

SIMPLES

Capilares (C) (mancha en vino de Opor- to, nevus flammeus)

Venosas (V)

Linfáticas (L) (linfangioma, higroma quístico)

Arteriales (A)

COMBINADAS

Fístula arteriovenosa (AVF)

Malformación arteriovenosa (AVM)

CLVM (incluye la mayor parte de los S. de Klippel-Trenaunay)

CVM (incluye algunos casos de S. de Klippel-Trenaunay)

Malformaciones venolinfáticas (LVM)

CAVM

CLAVM

Su incidencia es variable, esto de acuerdo al tipo de población estudiada; Pérez Luna en el 2018, encontró una incidencia del 0.6 %, pero, comparada con el resto de las tumoraciones maxilofaciales se obtiene una incidencia del 15 % de hemangiomas y un 5 % de anomalías vasculares.⁷ En una serie de 2419 pacientes, con diagnóstico de hemangioma el 6.4% presentó una localización dentro de la cavidad bucal.⁸

El diagnóstico de los hemangiomas es principalmente clínico; su forma de presentación difícilmente se confunde con otras lesiones; sin embargo, en ocasiones los hemangiomas profundos pueden presentar problemas de diagnóstico diferencial con otras tumoraciones venosas, o venolinfáticas.⁹

Aunque el diagnóstico del hemangioma es clínico, los exámenes de imagen e histología permiten estudiarlos a profundidad. Los exámenes de imagen proporcionan información para 1) determinar la extensión del hemangioma; 2) para ver la implicación extracutánea asociada si se sospecha; y 3) para diferenciar el hemangioma de la malformación vascular cuando se cuestiona. Los principales auxiliares en el diagnóstico son la ecografía el cual es un método de diagnóstico

no invasivo y económico, pero no puede evaluar la extensión completa del hemangioma. La Tomografía computarizada es importante para definir el alcance de estas lesiones, tanto como guía para el cirujano como para el seguimiento conservador. Las imágenes obtenidas por resonancia magnética son útiles para demostrar la extensión anatómica precisa de cualquier anomalía vascular y su relación con los tejidos blandos adyacentes; ésta es superior a la tomografía para este propósito.¹⁰

El factor de crecimiento básico de fibroblastos urinario (bFGF), y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) se han estudiado como marcadores de la proliferación, diferenciación y manejo del hemangioma, siendo ambos útiles para diferenciar los hemangiomas de las malformaciones vasculares, su estadificación y evaluar los criterios de seguimiento.

En la actualidad existe un marcador específico de los hemangiomas, el Glut-1 (isoforma I de la proteína transportadora de glucosa), que se expresa fuertemente en el endotelio de sus vasos constitutivos (Glut-1 positivos), pero que está ausente en otros tumores vasculares.¹¹

No todos los hemangiomas requieren tratamiento, ya que la mayoría son asintomáticos. Sin embargo, algunos pacientes presentan diversos tipos de complicaciones conforme a la localización y extensión del hemangioma, por ejemplo, los hemangiomas faciales pueden provocar desfiguración, la cual a menudo es estéticamente desagradable y se considera indeseable, con este tipo de entidad se ve afectado socialmente, además puede presentar dificultades para la deglución, alimentación, y el habla, lo que lo hace tímido, para la comunicación humana y la vida de relación social; mientras que los hemangiomas subglóticos pueden conducir a la obstrucción de la vía aérea. Otras complicaciones incluyen dolor, infección, ulceración y sangrado, raramente éste último puede conducir a anemia severa. Los pacientes con hemangiomas grandes frecuentemente cursan con trombocitopenia debido a la captura de plaquetas y otros factores de coagulación dentro del hemangioma.¹²

Para instaurar un tratamiento se deben tener en cuenta elementos como el tamaño de la lesión, ubicación, número y tipo ¹³ generalmente se prefiere un tratamiento conservador, debido a que las lesiones generalmente son

asintomáticas ¹⁴ Se han propuesto indicaciones para realizar o no tratamiento de los hemangiomas; los que requieren son: 1) lesiones potencialmente mortales o que ponen en peligro la capacidad funcional; 2) ulcerados con dolor y/o ausencia de respuesta a las medidas básicas de cuidado de heridas, y 3) con riesgo de cicatrices permanentes o desfiguración.¹⁵

La terapia médica para los hemangiomas incluye administración sistémica y tópica de medicamentos. Los agentes tópicos se utilizan generalmente para lesiones más pequeñas. A partir de la década de 1960, el uso de esteroides sistémicos e intralesionales fueron la piedra angular de la terapia médica, principalmente se utilizaba prednisolona de forma sistémica pero por sus efectos adversos se buscó en otras opciones. A fines de los años ochenta y principios de los noventa el interferón- α .¹⁶ mostró cierta promesa en el tratamiento de hemangiomas resistentes a los esteroides, sin embargo ahora es clara su toxicidad neurológica, por lo que fue excluido de la terapia de primera línea.

En el año 2008 se informó por casualidad que el propranolol oral era un tratamiento alternativo para los hemangiomas respondiendo bien con un rápido, efecto terapéutico constante y efectos adversos mínimos.¹⁷ Y se ha convertido en el nuevo tratamiento de primera línea para hemangiomas complicados.¹⁸ sin embargo esta terapéutica usualmente solo es benéfica en edades tempranas.

El uso de beta bloqueadores tópicos como el timolol se ha extendido mucho en los hemangiomas pequeños con una aplicación de gel a una concentración de 0.25% o 0.5%¹⁹ el uso de Vincristina se ha limitado a aquellos hemangiomas que amenazan la función o ponen en peligro la vida, principalmente en los de vía aérea.²⁰ La Imidazoquinolina al 5% ha mostrado eficacia en hemangiomas superficiales.²¹ Otros fármacos como bevacizumab²² o la rapamicina²³ están en período de observación. Otro tratamiento que ha resultado eficaz para los hemangiomas superficiales es la terapia laser que por sus grandes beneficios y pocos efectos adversos ha sido muy utilizada²⁴ en el tratamiento de hemangiomas mas superficiales o confinados a la piel.

Actualmente existen diferentes esquemas de tratamiento los cuales han demostrado eficacia, pero uno de los que ha mostrado mayor seguridad y mejores efectos en los pacientes ha sido el uso de bleomicina intralesional.²⁵ La bleomicina

es un fármaco antineoplásico que se utiliza en diferentes tratamientos para tumores muy localizados, como el craneofaringioma,²⁶ carcinoma escamoso de cabeza y cuello, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin y el carcinoma testicular. Se atribuyó su efectividad de tratamiento para hemangiomas cutáneos complicados y sintomáticos inoperables masivos, induciendo una resolución acelerada en pacientes con hemangioma, sin presentar complicaciones graves posteriores a su uso.²⁷

La bleomicina puede aumentar los niveles de las enzimas caspasa-3 y p53 e inhibir la actividad de la telomerasa para inducir la apoptosis celular de los hemangiomas;¹ también crea radicales de oxígeno altamente reactivos y esto puede ejercer efectos para inducir la apoptosis celular. ²

La aplicación de bleomicina intralesional debe aplicarse como cualquier procedimiento quirúrgico, utilizando las medidas de asepsia y antisepsia procedentes; delimitando el área con campos estériles, bajo anestesia general, preferentemente o anestesia local.³ Algunos otros autores incluso lo recomiendan.

III. Material y Métodos

Se llevó a cabo en el servicio de Cirugía Maxilofacial del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Ciudad de México, un estudio piloto, experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, abierto en pacientes con estudio histopatológico confirmatorio del diagnóstico de hemangioma o linfangioma, quienes también fueron valorados tanto por el servicio de Cirugía maxilofacial o/o Angiología y Cirugía Vascular, quienes también se les haya descartado la opción terapéutica en el período del 1º de octubre de 2018 al 31 de mayo de 2021. Además, los pacientes cumplieron los siguientes criterios de inclusión: pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, pacientes mayores de 18 años y mayores de 16 con autorización de padre o tutor, con lesión donde anatómicamente fue factible realizar la infiltración del medicamento intralesional; pacientes con enfermedades sistémicas controladas y que autorizaron su participación mediante consentimiento informado. Se excluyeron a los pacientes alérgicos a la bleomicina, con enfermedades pulmonares, enfermedades renales. en etapa gestante o de lactancia. Por su parte, se eliminaron los pacientes que decidieron no continuar con el protocolo o no acudieron a control de evolución en seguimiento al protocolo, aunque sólo haya sido en una ocasión o que presentaron alguna reacción adversa al medicamento o perdieron su derechohabiencia durante el tratamiento.

Se calculó el tamaño de la muestra por conveniencia debido a la baja prevalencia de la lesión en la población adulta, se incluyó a todos aquellos pacientes que decidieron participar en el estudio en el período de captación y cumplieron con los criterios de inclusión anteriormente descritos.

Una vez que el paciente aceptó el consentimiento informado se programó la aplicación de bleomicina intralesional en el quirófano con todas las medidas de asepsia y antisepsia que conlleva la realización de un evento quirúrgico; se diluyó 1 mg de bleomicina en un ml de solución fisiológica y se infiltró de forma intralesional a una dosis de 1 ml/cm² con una dosis máxima de 15 mg por sesión.

Una vez cesado el efecto del anestésico, los pacientes fueron egresados de la

unidad médica con tratamiento analgésico a base de aines y dexametasona. Sólo permanecieron en hospitalización aquellos pacientes que presentaron hemangiomas que comprometían la vía aérea para vigilancia por un lapso de 24 horas. La notificación de las reacciones adversas se realizó al Comité de farmacovigilancia del hospital.

Los pacientes fueron evaluados a la semana y a los 20 días posteriores a la aplicación del fármaco en donde se valoró la disminución de la malformación vascular y preguntó al paciente sobre las reacciones adversas que se presentaron posteriores a la aplicación del tratamiento; en los casos que requirieron aplicaciones sucesivas del fármaco, se realizó el mismo procedimiento hasta en seis ocasiones como máximo. Una vez que el paciente recibió su sesión final de administración de bleomicina fue evaluado al año de haber recibido la dosis inicial para revisión.

- Análisis estadístico

Una vez finalizado el período de captación de pacientes y seguimiento por un año con la información recabada en el instrumento de recolección, se procedió a construir la base de datos codificada en programa Excel, posteriormente se empleó para el análisis el programa estadístico SPSS v18.0; las variables cuantitativas fueron expresadas según su distribución en medias, medianas, desviación estándar y rango intercuartilico respectivamente; las variables nominales fueron expresadas en porcentaje, para la prueba de hipótesis se efectuó prueba de Wilcoxon para las variables cuantitativas dependiente debido a que no se cumplieron los supuestos de uso de la prueba T-student para muestras dependientes, para las variables nominales se efectuó Chi cuadrada o exacta de Fisher según el caso.

IV. Resultados

Se realizó inyección intralesional de bleomicina a 11 pacientes, el 72.7% (8) fueron mujeres; la lesión más común fue el hemangioma cavernoso en el 72.7% (8) de los casos; la localización más frecuente fue la lengua en el 45.5%(5), seguido de la mucosa yugular derecha 27.3% (3) - ver gráfico 1 ; la mediana del de la lesión fue de 6 cm (2 -1 6); el síntoma inicial más frecuente fue dolor en el 81.8% (9) de los casos; la dosis promedio de bleomicina fue 3.1 ± 1.4 ml, el número de aplicaciones promedio fue de 3.7 ± 1.3 , de las reacciones secundarias a la ministración de bleomicina la más frecuente fue dolor leve en el 63.6% (7) de los casos seguido de inflamación y disestesia en el 22.8% (5) respectivamente – ver gráfico 2; el porcentaje promedio de involución de la lesión fue de 28.6% en la primera aplicación, 53.4%, 64.4% y 63% en la subsiguientes aplicaciones; el porcentaje promedio de lesión residual fue de $21.4\% \pm 5$. (Ver cuadro 1 y 2)

Respecto al grado de involución de la lesión, la mayor parte de los casos se presentó hasta la tercer aplicación, solo en un caso la lesión se redujo al 90% posterior a la segunda aplicación y en tres casos la reducción se evidenció hasta la quinta aplicación, la diferencia entre la lesión inicial y la involución de la lesión tras la aplicación final de bleomicina fue del 80 % con una diferencia estadísticamente muy significativa $p= 0.028$; la diferencia entre las aplicaciones fue la siguiente: entre la primera y segunda $p= 0.03$, entre la segunda y la tercera $p=0.006$; entre la tercera y la cuarta $p=0.04$. (ver cuadro 2) En el gráfico 3 se puede apreciar el porcentaje de involución respecto al número de sesión de la aplicación de bleomicina por cada caso.

Cuadro 1. Características basales de la población

	n= 11
Edad, años, DE	39.45 ± 39.45
Sexo, n (%)	
Mujeres	8 (72.7)
Hombres	3 (27.3)
Lesión vascular, n (%)	
Linfangioma circunscrito	1 (9.09)
Hemangioma cavernoso	8 (72.73)
MAV	1 (9.09)
Hemangioma mixto	1 (9.09)
Localización, n (%)	
Lengua	5 (45.5)
Labio superior	1 (9.1)
Mucosa yugal derecha	3 (27.3)
Mucosa yugal izquierda	2 (18.2)
Diámetro, cm, RIC	6 (2 - 16)
Síntomas iniciales, n (%)	
Úlcera	7 (63.6)
Dolor	9 (81.8)
Sangrado	0
Dificultad para deglutir	4 (36.4)
Deformidad facial	3 (27.3)
Bleomicina, ml, DE	3.1 ± 1.4
Número de aplicaciones, DE	3.7 ± 1.3
Reacciones, n (%)	
Dolor leve	7 (63.6)
Inflamación	5 (22.8)
Disestesia	5 (22.8)
Involución de la lesión, %, DE	
Aplicación 1	28.6 (9.5)
Aplicación 2	53.6 (21.1)
Aplicación 3	64.4 (16.7)
Aplicación 4	63 (9.7)
Aplicación 5	76.7 (2.9)
Lesión residual, %, DE	21.4 (5)

DE=desviación estándar; MAV=malformación arterio venosa.

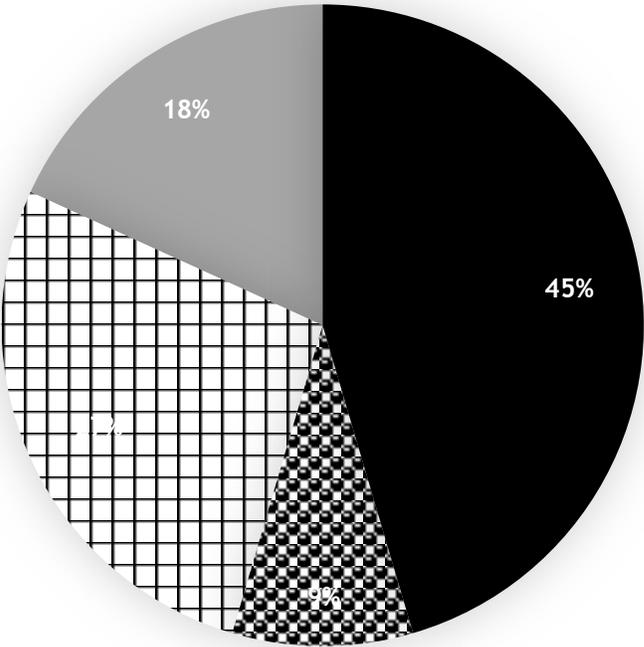
Cuadro 2. Porcentaje de involución de la lesión con la aplicación de Bleomicina

Paciente	Número de aplicación					Lesión residual	p*
	1	2	3	4	5		
1	40	90				10	

2	30	50	80			20	
3	20	30	50	70		30	
4	10	20	40	50	75	25	
5	25	40	50	60	80	20	
6	30	40	50	60	75	25	0.02
7	40	80				20	8
8	40	70	80			20	
9	30	60	80			20	
10	30	60	80			20	
11	20	50	70	75		25	

Prueba estadística Wilcoxon*

Localización de la lesión vascular



- Lengua
- Labio superior
- Mucosa yugal derecha
- Mucosa yugal izquierda

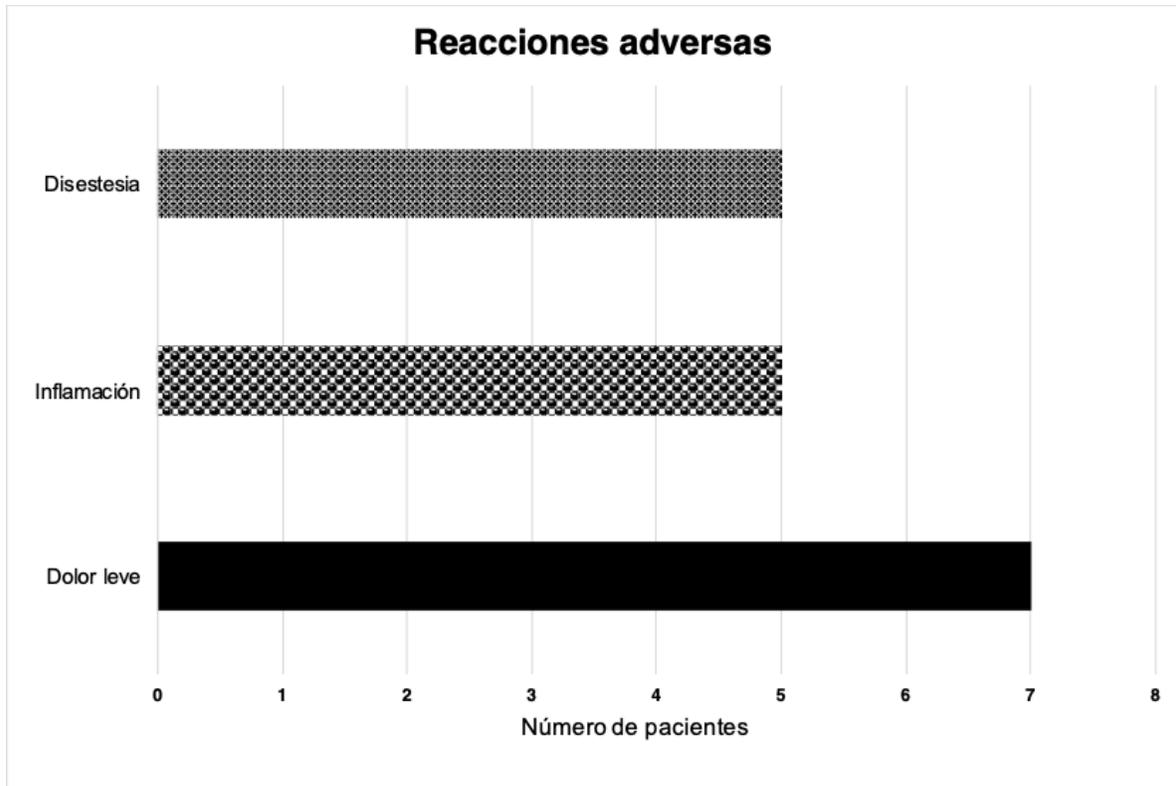


Gráfico 2. Muestra la frecuencia de las reacciones presentadas posterior a la aplicación intralesional de Bleomicina.

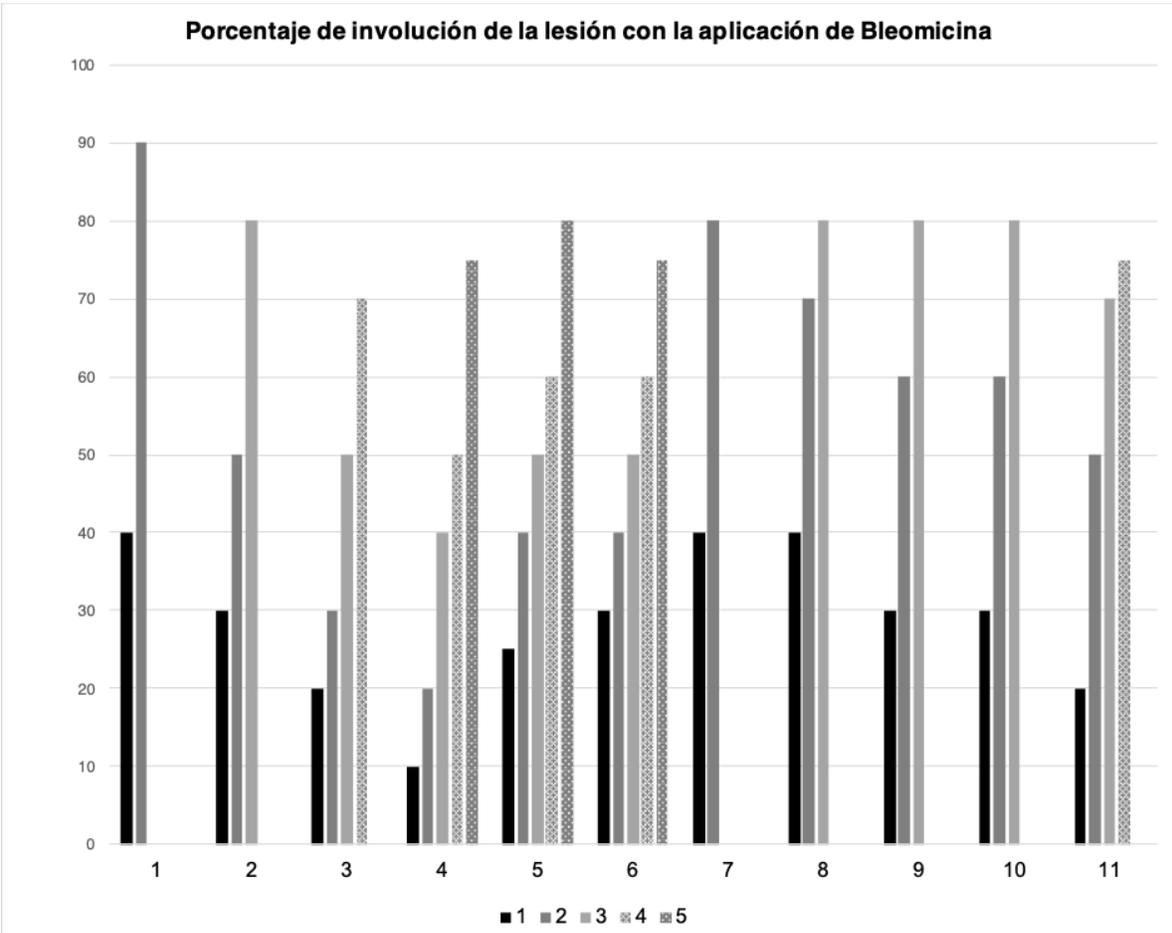


Gráfico3. Muestra porcentaje de involución de la lesión respecto al número de sesión de aplicación de Bleomicina por cada caso.

V. Discusión

Es posible debatir entre si el uso de la bleomicina puede ser la mejor opción terapéutica antes de mencionar otras, dentro de lo que podemos destacar que en efecto la bleomicina tiene el riesgo mínimo de reacciones secundarias trans y post operatorias, comparado con alguna opción por mencionar la extirpación quirúrgica, es notable el grado de involución desde la primera infiltración de bleomicina, aunque una ventaja en ese sentido seria la cirugía por la eficiencia de extirpar de manera completa la lesión, por otro lado siempre se tiene a reserva esa opción terapéutica después de repetidas aplicaciones de la bleomicina.

La escleroterapia en el manejo de los hemangiomas ha sido tema de interés en varios estudios, ya que se considera un método conservador y suele ser bien tolerado. Aún así, la literatura es escasa considerando su efectividad. Este estudio se realizó para sintetizar los datos recopilados y orientar las conductas clínicas y futuras investigaciones sobre este tema. Se observó que, considerando la remisión de la lesión, la escleroterapia intralesional presentó buenos resultados en general con efectos secundarios menores. No obstante, la evidencia se consideró débil y se recomiendan ensayos controlados adicionales y medidas de resultado objetivas.

Las reacciones adversas notificadas con frecuencia en los estudios incluidos que investigaron principalmente fueron dolor e inflamación. Estos hallazgos están de acuerdo con la literatura actual ya que la inflamación, el dolor, la decoloración de la lesión, la úlcera y también la fiebre y las erupciones son reacciones adversas comunes observadas. El efecto secundario más informado es la hiperpigmentación de los tejidos, aunque probablemente esté asociada con el uso de concentraciones inapropiadamente altas o venas inesperadamente frágiles. Cabe destacar que también se ha informado necrosis tisular después de la administración de las dosis recomendadas; sin embargo, el uso de preparaciones más diluidas puede conducir a resultados comparables con un menor riesgo de necrosis. En nuestro estudio no tuvimos alguna reacción de este tipo.

En una investigación realizada por Pienaar et al. (2006) se utilizó la bleomicina para tratar los hemangiomas. Este agente mostró buenas tasas de respuesta, incluso en lesiones mayores de 20 cm. Los efectos colaterales informados fueron hiperpigmentación, hipopigmentación y cicatrización. Esto difiere con respecto a nuestro estudio ya que no observamos hiperpigmentación o hipopigmentación. La atrofia de los tejidos blandos se atribuye en parte a la necrosis, aunque también puede afectar a las células normales y se hace más evidente con el tiempo.

Hoy en día existen múltiples opciones de tratamiento, entre las que se incluyen la cirugía, medicamentos sistémicos (por ejemplo, propranolol, atenolol, esteroides), láser, medicamentos tópicos (por ejemplo, imiquimod), ultrasonido, así como escleroterapia o simplemente un seguimiento, hasta el momento no existe un gold standard para el tratamiento. En casos de hemangiomas o malformaciones vasculares de gran tamaño como aquellas lesiones que obstruyen las vías aéreas,

el propranolol sistémico se considera la primera opción de tratamiento.

Se ha estudiado que el propranolol inhibe la vasodilatación a través de los receptores beta, lo que disminuye el flujo sanguíneo a la lesión; bloquea la liberación de factores proangiogénicos (p. ej., VEGF, bFGF, MMP-2 y MMP-9), lo que limita el crecimiento; e induce la apoptosis en las células endoteliales, favoreciendo la remisión del tumor.

VI. Conclusiones

- La efectividad de la infiltración de bleomicina intralesional como tratamiento en pacientes con diagnóstico de malformaciones vasculares y hemangiomas orofaciales en pacientes que recibieron atención en el servicio de Cirugía maxilofacial del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza es del 76.4% promedio tras la quinta aplicación del fármaco con diferencia entre la lesión inicial y la residual muy significativa.
- La involución de la lesión se evidenció desde la primera aplicación.
- El porcentaje de lesión residual fue del 21.4%.
- La aplicación de bleomicina es un procedimiento seguro, la mayoría de los pacientes presentó dolor como efecto adverso.

VII: Referencias

1. Forbess Smith, Chelsey J. Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment. *Birth Defects Res.* 2017 July 03; 109(11): 809–815.
2. Castrén E, Salminen P, Vikkula M, et al. Inheritance Patterns of Infantile Hemangioma. *Pediatrics.* 2016;138(5):e20161623
3. Ma, Dexuan; et al. Whole exome sequencing identified genetic variations in Chinese hemangioblastoma patients. *Am J Med Genet A.* 2017 October ; 173(10): 2605–2613. doi:10.1002/ajmg.a.38350.
4. Orozco-Covarrubias L, García-Valencia C, Sáez-de Ocariz M, Ruiz-Maldonado R. Características clínicas y demográficas en una cohorte de niños mestizos mexicanos con hemangioma infantil. *Dermatol Rev Mex* 2014;58:215-224.
5. Nerys, Roberts. Infantile haemangioma: harmless ‘strawberry’ or life-threatening vascular anomaly? *Clinical Medicine* 2009, Vol 9, No 4: 385–9
6. Mulliken JB. Vascular malformations of the head and neck. Mulliken JB, Young AE (eds): *Vascular birthmarks: Hemangiomas and vascular malformations.* Philadelphia: WB Saunders, 1988.
7. Pérez Luna, Francisco Gustavo. Incidencia de hemangiomas y malformaciones vasculares de la regiónmaxilofacial en pacientes pediátricos. *Odontología Actual.* Año 15, núm. 186, Octubre de 2018
8. Henriques Correa, Priscila; et al. Prevalence of oral hemangioma, vascular malformation and varix in a Brazilian population. *Braz Oral 40 Res* 2007;21(1):40-5
9. Dra. Milagros Danieyis Dorrego Oduardo, Dra. Lourdes Rita Hernández Santos, Dr. Pedro Daniel Castro Pérez, Dra. Rosa María Naranjo Fernández, Dra. Yaimir Estévez Miranda, Dra. Lucy Pons Castro. Actualización en el tratamiento del hemangioma infantil. *Revista Cubana de Oftalmología.* 2013; 26(2): 624-631
10. Ajay , Anand Pandey; et al. Evaluation and Management of Infantile Hemangioma: An Overview. *Ostomy Wound Manage.* 2008;54(5):16-29
11. Püttgen KB. Diagnosis and management of infantile hemangiomas. *Pediatr Clin North Am.* 2014; 61(2):383-402.
12. Mabeta Peace; Pepper, Michael S. Hemangiomas - current therapeutic strategies *Int. J. Dev. Biol.* 55: 431-437
13. Chinnadurai S, Fonnesbeck C, Snyder KM, et al. Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20153896
14. Ji, Y. et al. Clinical features and management of multifocal hepatic hemangiomas in children: a retrospective study. *Sci. Rep.* 6, 31744; doi: 10.1038/srep31744 (2016).
15. Castillo-Tapia AN, Sánchez-Hernández JG, Arreola- Chávez VA, Aviña-Vázquez KI. Hemangioma infantil. A propósito de un caso. *Rev Mex Pediatr* 2018; 85(5):178-181.
16. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 1992;326: 1456–1463.
17. Sans V, de la Roque ED, Berge J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics.* 2009;124(3). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/124/3/e423
18. Zhang, L., Wu, H. W., Yuan, W., & Zheng, J. W. (2017). Propranolol therapy for infantile hemangioma: our experience. *Drug design, development and therapy*, 11, 1401–1408. doi:10.2147/DDDT.S134808
19. McMahon P, Oza V, Frieden IJ. Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in “cautiously optimistic”. *Pediatr Dermatol.* 2012; 29(1):127–130
20. Enjolras O, Brevière GM, Roger G, et al. Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma. *Arch Pediatr.* 2004;11(2):99–107
21. Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):63–68
22. Mahajan D, Miller C, Hirose K, McCullough A, Yerian L. Incidental reduction in the size of liver hemangioma following use of VEGF inhibitor bevacizumab. *J Hepatol.* 2008; 49(5):867–870
23. Greenberger S, Yuan S, Walsh LA, et al. Rapamycin suppresses self-renewal and vasculogenic potential of stem cells isolated from infantile hemangioma. *J Invest Dermatol.* 2011;131(12):2467–2476
24. Batta K, Goodyear HM, Moss C, Williams HC, Hiller L, Waters R. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis. *Lancet.* 2002;360(9332):521–527
25. Arvizu Ramírez, Faviola. Tratamiento de lesiones vasculares benignas en población infantil. *Dermatología CMQ* 2011. 9(3):