

Título: Evaluación de la eficacia y la seguridad del interferón alfa-2b recombinante en el tratamiento de los hemangiomas de la infancia.

Autores:

Dra. Georgina Garmendía Hernández, (georgia.garmendia@infomed.sld.cu), Dra. Ena Infante Cristiá (Departamento de Ensayos Clínicos del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), DrC. Pedro Antonio López Saura, Dr. Norberto Miranda, MSc. Carmen M^ª. Valenzuela Silva, Dr. Pedro Jorge Porrero Martín, Lic. Elizeth García Iglesias, DrCM. Dadonin Vila Morales, Dr. Osmel Gaspar Guerra Segura, Dra. Blanca Álvarez Arredondo, Dr. Ernesto Sánchez Cabrales, Dr. Fausto Suárez Boch, Téc. Blanca Reyes López, Lic. Laura Pereda Lamela, Tec. Lourdes Quesada Martínez, Téc. Leovaldo Álvarez Falcón, Téc. Ketty Cruz Chirino, Lic. Cimara Bermudez Badel, MsC. Leticia Prado González, Jesús Seoane Herrera.

Centro de trabajo: Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”. Ciudad de La Habana.

Introducción

Los hemangiomas constituyen tumores benignos muy frecuentes que se presentan habitualmente en lactantes y niños pequeños, están formados por vasos sanguíneos como resultado de la malformación del tejido angioblástico en la vida fetal. La palabra *hemangioma* ha sido utilizada de forma genérica para describir una variedad de lesiones vasculares con diferente etiología e historia natural. Por ejemplo, el término *hemangioma cavernoso* se utiliza para denominar la neoplasia más frecuente en los lactantes, lesión que casi siempre muestra regresión, y *hemangioma capilar*, para la *mancha en vino de Oporto*, que es una lesión poco frecuente que nunca regresa.[¹]

La distinción en la actividad biológica fue enfatizada en 1982 por Mulliken y Glowacki [²], quienes establecieron una clasificación basada en diferencias biológicas y patológicas: definieron los *hemangiomas* como tumores endoteliales verdaderos que muestran una fase proliferativa acelerada neonatal, con una activa división de las células endoteliales, seguida por una fase de involución lenta caracterizada por la fibrosis y la disminución de la celularidad. El grupo de lesiones vasculares constituidas por capilares, venas, linfáticos o arterias estructuralmente anormales; presentes desde el nacimiento, sin capacidad de crecimiento ni de regresión y con un recambio celular normal, fue considerado como *malformaciones vasculares*, cuyos tipos se hallan definidos por la naturaleza de los vasos que las constituyen.

Los hemangiomas se presentan con una incidencia del 3 al 8 % de la población [³]. Es el tumor más frecuente afectando hasta un 12% de los lactantes.[⁴] Son más frecuentemente en las niñas que en los niños (3:1) y en la raza blanca.[^{4,5,6}] La mayoría de las veces se presentan de forma aislada (80%), pero en ocasiones aparecen múltiples lesiones (20%). Ocurren más a menudo alrededor de la cabeza y el cuello (60%), luego en el tronco (25%) y por último en las extremidades (15%).

Las complicaciones de los hemangiomas están en función del sitio donde se localice la lesión y del tamaño, se presentan en el 20% de los casos. Pueden producir desfiguración, y si son de localización ocular, ambliopía, astigmatismo y ceguera. [³] Los angiomas viscerales pueden producir dificultad respiratoria, disnea, estridor, sangrado, hematoquexia y anemia. Menos frecuentemente se acompañan de hepatomegalia, ictericia e incluso edema generalizado, ulceración, sangramiento, infecciones, necrosis, alteraciones del

desarrollo psicomotor, trastornos psicológicos (síndrome dismórfico) y el síndrome de Kasabach-Merritt.[^{2,7}]

El manejo de los hemangiomas puede requerir la competencia de muchas especialidades, ya sea de manera aislada o multidisciplinaria.[⁸⁻¹⁴] Los criterios para iniciar un tratamiento son: el crecimiento muy acelerado y el tamaño excesivo, cuando no desaparecen espontáneamente, si comprometen funciones del organismo o comprimen órganos internos, de lo contrario se mantiene una conducta expectante.

Los tratamientos más usados son los corticoides, el interferón alfa, el láser, la radioterapia, la criocirugía o la cirugía y la embolización terapéutica intra-arterial. [⁸] Recientemente y por primera vez en la literatura se presentó con buenos resultados, la inyección intralesional de bleomicina (BLM), ocasionando fibrosis tumoral. [⁴]

Desde su descubrimiento por Isaac y Linderman en 1957, los Interferones se han definido como péptidos que ejercen una acción antiviral inespecífica en células homólogas. Posteriormente fue reconocida su acción antitumoral [¹⁵⁻¹⁷]. Existen dos tipos de Interferones: el Tipo I (IFN α y β) y Tipo II (IFN γ). Esta clasificación está basada en la procedencia celular, la derivación genética y las propiedades de cada uno de ellos [¹⁸⁻¹⁹].

En un artículo publicado recientemente [²⁰⁻²⁶], se revisaron los antecedentes existentes en la literatura del uso de los interferones alfa 2a y alfa 2b en el tratamiento de los hemangiomas. En general se propone el uso de estos medicamentos en los hemangiomas de crecimiento exagerado, que comprometen funciones vitales y los esquemas terapéuticos usados son variables.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos con el IFN α en ensayos clínicos publicados internacionalmente y considerando que la utilización de este medicamento puede formar parte importante en el arsenal terapéutico en el tratamiento de los hemangiomas, nos decidimos a continuar con esta línea de investigación a fin de seguir obteniendo datos de la eficacia y la seguridad a largo plazo del interferón en el tratamiento de los hemangiomas de la infancia.

Objetivos

Objetivo general

Conocer la eficacia la seguridad del tratamiento con interferón alfa-2b (IFN α -2b) en niños con hemangiomas

Objetivos específicos

- a) Evaluar la eficacia del IFN α -2b tanto intralesional como subcutáneo en el tratamiento de hemangiomas mediante la respuesta tumoral medida clínicamente y el tiempo hasta la regresión.
- b) Conocer los eventos adversos y complicaciones de esta terapia a corto y largo plazo.
- c) Evaluar el balance riesgo-beneficio de este tratamiento.

Diseño metodológico

Diseño general del estudio

Se trata de 3 ensayos clínicos destinados a evaluar la eficacia y la seguridad del IFN alfa 2b humano recombinante en el tratamiento de niños con hemangiomas en la práctica

clínica habitual. Se diseñaron tres estudios con algunas características similares: criterios de selección de los pacientes, dosis y frecuencia del tratamiento, variables de evaluación de la eficacia y la seguridad, así como las consideraciones éticas.

Se evaluaron pacientes procedentes de la mayoría de las provincias del país en la etapa de pos-comercialización del producto, por lo que podemos decir que se trata de un estudio fase IV. No hubo grupo control con placebo por tratarse de una enfermedad con una fase de proliferación temprana que puede acarrear consecuencias importantes en niños, además, por la existencia en la literatura especializada de reportes de eficacia del tratamiento con IFN α para la entidad en cuestión, a lo que se le suma las complicaciones y limitada eficacia de otros tratamientos.

El universo de estudio estuvo constituido por pacientes en edad pediátrica, de 0 a 19 años cumplidos, de ambos sexos, con diagnóstico de hemangioma que acudieron a las consultas habilitadas al efecto en el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" en los Servicios de Cirugía Maxilofacial y Cirugía Pediátrica.

Los criterios de inclusión tenidos en cuenta fueron: Edad entre 0 y 19 años cumplidos, hemangiomas con alguna de las siguientes condiciones, que pudiera provocar problemas estéticos, destructivo de tejidos u órganos vitales (presencia en órganos, áreas de roce, alrededor de orificios naturales), que dificultara la vida útil y social del paciente, peligroso para la vida del paciente, voluntariedad del padre o tutor legal mediante firma del consentimiento informado por escrito, posibilidad de los pacientes de acudir regularmente a consulta para recibir el tratamiento. Los criterios de exclusión tenidos en cuenta fueron: Alergia o antecedentes de intolerancia al IFN α , antecedentes de enfermedades autoinmunes, así como trastornos sistémicos graves que dificulten la administración del tratamiento y la evaluación. No existieron criterios de salida, todos los sujetos se tuvieron en cuenta en el análisis estadístico, análisis por intención de tratar.

Los estudios fueron aprobados por el comité de Ética Institucional y se realizaron según lo establecido en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial modificada en la LII Asamblea General en Edimburgo, Escocia 2000, así como siguiendo las recomendaciones expuestas en "*International Ethical Guidelines for Biomedical Research involving Human subjects*" (Council for International Organization for Medical Sciences 1992) y en las regulaciones vigentes para ello.

El esquema de tratamiento fue de 3 millones de UI por metro cuadrado de superficie corporal diario por 3 a 6 meses de acuerdo a la evolución del hemangioma y la tolerancia de los pacientes, una vez obtenida la mejoría clínica se pasaba a un esquema con una frecuencia de 3 veces por semana hasta lograr la mejoría deseada del hemangioma. Para las decisiones de cambio de dosis y frecuencia de administraciones se realizaron evaluaciones en colectivo donde se realizaban las consideraciones siguientes:

Evolución	Conducta después de terminar los primeros 3 meses de tratamiento
Regresión	Pasa a 3 millones de UI 3 veces por semana durante 3 meses más
Estabilización	Continua con el mismo nivel de dosis y frecuencia de administraciones durante 3 meses más
Progresión	

En los dos primeros estudios el Interferón fue administrado por vía subcutánea y en el tercer estudio por vía intralesional, en este último caso sin pasar de 2 mL de volumen infiltrado en cada administración del producto.

Se proscribió el uso de corticosteroides, pues pueden influir en el curso de la enfermedad y alterar la evaluación de la eficacia del tratamiento en estudio. En los casos de pacientes que lo requirieran se excluían del ensayo.

Las variables de eficacia tenidas en cuenta fueron: Tamaño del tumor (**Regresión:** disminución del tamaño del tumor en > 50 %, **Estabilización:** no modificación del tamaño del tumor en > 50 % y **Progresión:** cualquier aumento del tamaño tumoral); el tiempo hasta obtener la regresión, la aparición de eventos adversos, así como la severidad de los mismos. Las variables de control fueron: edad, sexo, color de piel, localización (respecto a la línea media), haber tenido o no tratamiento previo, antecedentes familiares de hemangiomas, antecedentes obstétricos del paciente, antecedentes personales de enfermedades congénitas y hemangiomas, presencia del hemangioma desde el nacimiento, edad de inicio de los síntomas y del diagnóstico del hemangioma

Los datos fueron introducidos por dos operadores del CIB en dos bases de datos creadas al efecto en el sistema Access para Windows versión 2003 y confeccionada en el CIB de manera separadas y doble, de forma tal que permitiera su limpieza y manipulación para el análisis estadístico. Ambas bases se compararon y los errores detectados se corrigieron para el ulterior análisis estadístico. Se calculó la proporción de pacientes dentro de cada una de las categorías evaluativas y se estableció la relación con cada una de las variables de control a través de la construcción de tablas de clasificación cruzada, con la correspondiente prueba de independencia (prueba χ^2 en caso de ser válida; en otro caso, la prueba exacta de Fisher cuando la variable de control estudiada tenía sólo 2 categorías) en el caso de las variables cualitativas (sexo, raza, tratamiento previo, localización). En el caso de la variable edad se realizó el análisis como variable continua, es decir se verificó el cumplimiento de los supuestos de normalidad (Shapiro-Wilk) y homogeneidad de varianzas (Levene) en cada grupo de respuesta (respuesta: “regresión”, no respuesta: “estable” y/o “progresión”. Se estimó el intervalo de confianza al 95 % para la proporción de respuestas de manera global. En el caso de los niños menores de 1 año se comparó contra un 40 % de respuesta. Se realizó un análisis univariado para estudiar la relación en conjunto de la respuesta con las variables de control, no detectándose influencia directa de ninguna de ellas. Con la variable de reacciones adversas, se calculó la frecuencia de eventos adversos y la proporción de pacientes con eventos adversos, así como su intervalo de confianza al 95%.

Resultados y discusión

El primer estudio (SC-1) incluyó 39 pacientes, el segundo estudio (SC-2) incluyó 45 pacientes y el tercer estudio, 34 niños, lo cual constituye un total de 118 pacientes con esta patología. Un total de 35(29.7%) pacientes interrumpieron el tratamiento; las causas más frecuentes fueron el abandono voluntario con 15 pacientes para un 42.9%, seguido de la regresión del hemangioma con 7 pacientes (20%), los eventos adversos y la salida del país con 5 (14.3%) pacientes, respectivamente. Un solo paciente interrumpió por progresión de la enfermedad.

Existió predominio del sexo femenino y del color de la piel blanca. El rango de edad osciló entre 0.7 y 228 meses (19 años); con una media global de 40.6 meses. Para tener una idea más acertada sobre la edad se realizó el análisis también distribuyendo por grupos de

edades, no se observó diferencias al respecto, pero en los tres estudios existió un número mayor de pacientes menores de un año incluidos. En los tres estudios se tuvo en cuenta la relación peso talla en percentiles, la mayoría de de los pacientes se encontraban entre el 25 y el 90 percentil. En el primer estudio no se tuvo en cuenta la evaluación inicial del desarrollo psicomotor; en los dos estudios posteriores el 91.1 % y el 100% de los pacientes, respectivamente, tenían un desarrollo psicomotor normal. Solamente 1 paciente tenía alteraciones del desarrollo psicomotor y en 3 casos no se conocía esta variable.

La mayoría de los niños fueron nacidos a término y de partos eutócicos. Las medias y las medianas del peso al nacer estuvieron por encima de los valores aceptados como normales, no obstante, existieron pacientes con bajo peso al nacer.

En relación con el momento del diagnóstico del hemangioma el 76.8% de los casos presentaban el hemangioma en el momento del nacimiento, la edad de aparición de los síntomas osciló entre 0 y 48 meses. Solo el 15.3 % de los casos había recibido algún tratamiento.

En los tres estudios se observó más de un 60 % de regresión y de forma global se obtuvo un 71.2 % de regresión en el total de pacientes incluidos en los tres estudios.

Evaluación de la respuesta clínica				
Respuesta	1er estudio (SC)	2do estudio (SC)	3er estudio (IL)	Total (*)
	N=39	N=45	N=34	N=118
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Regresión	27 (69.2%)	31 (68.9%)	26 (76.5%)	84 (71.2%)
IC 95%	(53.5; 84.9)	(54.2; 83.5)	(60.7; 92.9)	(62.6; 79.8)
Estabilización	11 (28.2%)	8 (17.8 %)	5 (14.7%)	24 (20.3%)
Progresión	1 (2.6%)	1 (2.2%)	-	2 (1.7%)
Desconocido	-	5 (11.1%)	3 (8.9%)	8 (6.8%)

Se realizó el análisis de la regresión tumoral en los pacientes de acuerdo a la edad, donde se observó que de los 56 pacientes menores de un año incluidos en los tres estudios, 37 obtuvieron regresión (61.1%), el 75.7% de los pacientes entre 1 y 5 años y el 69% de los niños mayores de 5 años, en esta última etapa se plantea que es más difícil lograr la regresión de estos tumores. Los hemangiomas en los niños menores de 1 año de edad están generalmente en la fase proliferativa, la detención de la organización y crecimiento de la lesión es muy difícil, mientras la regresión espontánea en esta edad es muy rara^[3,5]. Es por eso que la respuesta obtenida en ese grupo es particularmente importante.

El tiempo que demoraron los pacientes en obtener la regresión, mostró una media global de 10.6 meses. La mediana global del tiempo de tratamiento fue 12 meses con un rango de 1 a 24 meses.

Se observó un 72 % de pacientes con eventos adversos. Este elevado por ciento puede deberse al tiempo prolongado de administración del producto. El evento más frecuente fue

la fiebre acompañando al síndrome pseudogripal (69.4%), seguido de anorexia (16.9%), anemia (14.4%), alopecia (12.7%), astenia (11.9%), cefalea (10.2%), artralgias (9.3%), y pérdida de peso (9.3%). La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad moderada y leve. No se presentaron eventos adversos graves inesperados.

Como medida de Balance Beneficio-Riesgo se estimaron los Factores de Bayes (FB) en cada grupo de tratamiento, considerando como beneficio la regresión y como riesgo la ocurrencia de Eventos adversos graves. Como se puede observar, el Factor de Bayes es muy superior a 1 en los 3 estudios y de forma global, indicado evidencias a favor del Beneficio. La probabilidad de Beneficio es considerablemente superior.

Análisis Beneficio-Riesgo				
	Distribuciones beta	Beneficio	Riesgo	Factor de Bayes
1er estudio (SC)	Media	0.69	0.03	23.0
	Desviación estándar	0.07	0.03	
2do estudio (SC)	Media	0.69	0.00	690.0
	Desviación estándar	0.07	0.01	
3er estudio (IL)	Media	0.76	0.00	760.0
	Desviación estándar	0.07	0.01	
Total	Media	0.71	0.01	71.0
	Desviación estándar	0.04	0.01	

Los resultados obtenidos fueron superiores cuando se comparan con los resultados históricos y el tamaño de la muestra de pacientes menores de 1 año permite hacer estos análisis con mayor certeza porque durante la lactancia en esta edad la regresión espontánea es menos frecuente. Esta serie de casos es de las más grandes estudiadas en investigaciones sobre el uso del interferón en pacientes con hemangiomas [27-38].

En la literatura se encontró un artículo de revisión sobre el uso de medicamentos biológicos en Dermatología en la cual aparecen 11 reportes del uso de Interferón en el tratamiento de hemangiomas [26]. En la mayoría se trata de estudios no controlados, con pequeños números de pacientes (entre 4 y 20 pacientes) Solo en un estudio se incluyó una muestra de 40 pacientes, publicado 1997, con hemangiomas con compromiso de función de órganos o peligro para la vida, tratados con interferón alfa 2b subcutáneo con un esquema similar al nuestro donde se reportó una reducción del volumen de los hemangiomas en un promedio del 82% en todos los pacientes.[26]

Los eventos adversos que se recogieron durante el tratamiento fueron los esperados con el uso de este producto [26,39].

Los efectos antiproliferativo y antiangiogénico pueden explicar la acción del interferón alfa en el tratamiento de los hemangiomas. El primero está bien documentado experimentalmente y en la clínica [17,19,21-24,26]. El efecto antiangiogénico pudiera ser mediado por la inhibición de la producción del FGF y VEGF [18].

Otras modalidades terapéuticas tienen un alto riesgo de morbilidad con reacciones

adversas de consideración, algunas irreversibles entre la que pueden aparecer incluso la transformación maligna, y su eficacia es por lo general limitada. Los corticosteroides se han usado ampliamente alcanzado la respuesta deseada entre el 30 y el 60 % de los casos, pero asociados con retardo del crecimiento y toxicidad. [40-45]

Por el resultado obtenido, por el nivel de tolerancia, y por el número y las características de los pacientes incluidos en este estudio consideramos que el producto se puede extender a otros pacientes aquejados por la enfermedad, tanto en Cuba como en otros países. Estos estudios contribuyeron a la obtención del Registro Sanitario del Interferón alfa-R en Cuba y en otros países.

Conclusiones

- El interferón con los esquemas terapéuticos evaluados resultó eficaz para provocar la regresión y/o estabilización de los hemangiomas de la infancia.
- El tiempo necesario para obtener iniciar la regresión de los hemangiomas fue alrededor de 10 meses.
- A pesar que se reportaron eventos adversos en el 72% de los pacientes, la mayoría fueron reportados como leves y moderados y completamente resueltos; por lo que se considera al interferón alfa-2^a un medicamento seguro para el tratamiento de los hemangiomas de la infancia.
- Los eventos adversos reportados con más frecuencia fueron la fiebre, la anorexia, la anemia, la astenia, la cefalea y la caída del cabello. El resto de los eventos se reportaron con una frecuencia muy baja.
- No hubo muertes ni reacciones adversas graves inesperadas.
- El balance riesgo-beneficio así como la cantidad de pacientes tratados avalan el uso de este producto para el tratamiento de los hemangiomas de la infancia.

Referencias bibliográficas

- 1 Habif TP, editor. Clinical Dermatology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2004.
- 2 Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69:412-20.
- 3 Hoornweg MJ, Smeulders MJ, van der Horst CM. Prevalence and characteristics of haemangiomas in young children. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2005; 149: 2455-8.
- 4 Argenta LC, David LR, Sanger C, Park C. Advances in hemangioma evaluation and treatment. *J Craniofac Surg*. 2006; 17: 748-55.
- 5 Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882-887.
- 6 Haggstrom An, Drolet BA, Baselga E, Shamlin SL, Garzón MC, Horri KA et al. Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal, and Perinatal Characteristics. *J Pediatr*. 2007;150:291-4.

- 7 Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;12;350:672-83.
- 8 Lyons LL, North PE, Mac-Moune LF, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(5):559-68.
- 9 Bauland CG, van Steensel MA, Steijnen PM, Rieu PN, Spauwen PH. The pathogenesis of hemangiomas: a review. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117:29e-35e.
- 10 Friedlander SF, Ritter MR, Friedlander M. Recent progress in our understanding of the pathogenesis of infantile hemangiomas. *Lymphat Res Biol*. 2005;3:219-25.
- 11 Legiehn GM. Classification, Diagnosis, and Interventional Radiologic Management of Vascular Malformations. *Gerald M, Heran MKS. Orthop Clin N Am*. 2006; 37: 435-474.
- 12 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.
- 13 Bauland CG, Smit JM, Ketelaars R, Rieu PN, Spauwen PH. Management of haemangiomas of infancy: A retrospective analysis and a treatment protocol. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 2008; 42: 86-91.
- 14 McHeik JN, Renauld V, Duport G, Vergnes P, Levard G. Surgical treatment of haemangioma in infants. *Br J Plast Surg* 2005; 58:1067-72.
- 15 De Andrea M, Ravera R, Gioia D, Gariglio M, Landolfo S. The interferon system: an overview. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002; 6(Suppl):A41-6; discussion A55-8.
- 16 Muir AJ, Sylvestre PB, Rockey DC. Interferon gamma-1b for the treatment of fibrosis in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat*. 2006;13:322-8.
- 17 Saidi RF; Williams F; Ng J; Danquah G; Mittal VK; ReMine SG; Jacobs MJ. Interferon receptors and the caspase cascade regulate the antitumor effects of interferons on human pancreatic cancer cell lines. *Am J Surg*. 2006; 191(3): 358-63
- 18 Pestka, S; Krause, CD; Walter, MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev*. 2004;202:8-32.
19. Maher SG, Faruk S, Scarzello AJ, Romero-Weaver AL, Baker DP, Donnelly RP, et al. IFN- α and IFN- λ differ in their antiproliferative effects and duration of JAK/STAT signaling activity. *Cancer Biol Ther*. 2008; 7(7): 477-81.
- 20 Young HA, Bream JH. IFN-gamma: recent advances in understanding regulation of expression, biological functions, and clinical applications. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2007;316:97-117.
21. Markowitz CE. Interferon-beta Mechanism of action and dosing issues. *NEUROLOGY* 2007;68 (Suppl 4):S8-S11.
22. Asadullah K, Sterry W, Trefzer U. Cytokines: interleukin and interferon therapy in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:578-84.
23. Kim KH, Yavel RM, Gross VL, Brody N. Intralesional interferon alpha-2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited. *Dermatol Surg*. 2004; 30:116-20.

24. Rupoli S, Goteri G, Pulini S, Filosa A, et al. Marche Regional Multicentric Study Group of Cutaneous Lymphomas. Longterm experience with low-dose interferon-alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. *Eur J Haematol.* 2005;75:136-45.
- 25 Butler PD, Longaker MT, Yang GP. Current Progress in Keloid Research and Treatment *J Am Coll Surg Vol.* 2006; 4:150-56.
- 26 Smith DI, Swamy PM, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: Interferon and intravenous immunoglobulin (Part 1 of 2). *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:e1-54.
- 27 Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 1992;326:1456-63.
- 28 Teillac-Hamel D, De Prost Y, Bodemer C, Andry P, Enjolras O, Sebag G, et al. Serious childhood angiomas: unsuccessful alpha-2b interferon treatment: a report of four cases. *Br J Dermatol.* 1993;129:473-6.
- 29 Ricketts RR, Hatley RM, Corden BJ, Sabio H, Howell CG. Interferon-alpha-2a for the treatment of complex hemangiomas of infancy and childhood. *Ann Surg.* 1994;219:605-14.
- 30 Soumekh B, Adams GL, Shapiro RS. Treatment of head and neck hemangiomas with recombinant interferon alpha 2B. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105:201-6.
- 31 Bauman NM, Burke DK, Smith RJ. Treatment of massive or life-threatening hemangiomas with recombinant alpha(2a)-interferon. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117:99-110.
- 32 Tamayo L, Ortiz DM, Orozco-Covarrubias L, et al. Therapeutic efficacy of interferon alfa-2b in infants with life-threatening giant hemangiomas. *Arch Dermatol.* 1997;133:1567-71.
- 33 Chang E, Boyd A, Nelson CC, Crowley D, Law T, Keough KM, et al. Successful treatment of infantile hemangiomas with interferon-alpha-2b. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19:237-44.
- 34 Hastings MM, Milot J, Barsoum-Homsy M, Hershon L, Dubois J, Leclerc JM. Recombinant interferon alfa-2b in the treatment of vision-threatening capillary hemangiomas in childhood. *J AAPOS.* 1997;1:226-30.
- 35 Tryfonas GI, Tsikopoulos G, Liasidou E, Gavopoulos S, Georgakis G, Badouraki M, et al. Conservative treatment of hemangiomas in infancy and childhood with interferonalpha 2a. *Pediatr Surg Int* 1998;13:590-3.
- 36 Greinwald JH Jr, Burke DK, Bonthius DJ, Bauman NM, Smith RJ. An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:21-3.
- 37 Rampini E, Rampini P, Occella C, Bleidl D. Interferon alpha 2b for treatment of complex cutaneous haemangiomas of infancy: a reduced dosage schedule. *Br J Dermatol.* 2000;142:189.
- 38 Garmendia G, Miranda N, Borroso S, Longchong M, Martinez E, Ferrero J, et al. Regression of infancy hemangiomas with recombinant IFN-alpha 2b. *J Interferon Cytokine Res.* 2001;21:31-8.
- 39 Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon Alpha Treatment and Thyroid Dysfunction. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2007; 36:1051-1066.

- 40 Dadras SS, North PE, et al. Infantile hemangiomas are arrested in an early developmental vascular differentiation state. *Mod Pathol* 2004;17:1068–79.
41. Bree AF, Siegfried E, et al. Infantile hemangiomas: speculation on placental trophoblastic origin. *Arch Dermatol* 2001;137(5):573–7.
42. Tille JC, Pepper MS. Hereditary vascular anomalies: new insights into their pathogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1578–90.
- 43 Friedlander SF, Ritter MR, Friedlander M. Recent progress in our understanding of the pathogenesis of infantile hemangiomas. *Lymphat Res Biol.* 2005;3:219-25.
- 44 Bauland CG, van Steensel MA, Steijnen PM, Rieu PN, Spauwen PH. The pathogenesis of hemangiomas: a review. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:29e-35e.
- 45 Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:281-6.

Palabras claves: Hemangioma, Interferón alfa