



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

Experiencia en el uso de OK-432 para el tratamiento de malformaciones linfáticas  
en la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente del  
Instituto Mexicano del Seguro Social

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENCIÓN DE TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD  
DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Elias de Jesús Ramírez Velázquez

Médico Residente de Cirugía Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

TUTOR

Dra. Carmen Leticia Santana Cárdenas

Médico adscrito al servicio de Cirugía Pediátrica de la Unidad Médica de Alta  
Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente,  
IMSS

Guadalajara, Jalisco. Julio 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **ALUMNO**

Elias de Jesús Ramírez Velázquez

Residente de Cirugía Pediátrica

## **DIRECTOR DE TESIS**

Dra. Carmen Leticia Santana Cárdenas

Médico adscrito al servicio de Cirugía Pediátrica, oncología quirúrgica pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS

## **ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO**

Dra. Gabriela Ambriz González

Cirujano Pediatra con adiestramiento en oncología quirúrgica pediátrica

Doctorado en Ciencias Medicas

Jefa del servicio de Cirugía Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por el don de la vida y la oportunidad de hacerla útil.

A mi familia y amigos, por transmitirme los valores necesarios para llegar a este punto, y animarme a seguir.

A mis maestros, por su valiosa guía para cruzar el escabroso camino de la ignorancia.

A los pacientes, por compartir y hacerme participe y responsable de sus dolores y alegrías.

A MV, por inspirar y acompañar este sueño.

## ÍNDICE GENERAL

### I. MARCO TEORICO

Resumen.....	6
Introducción.....	10
Historia.....	10
Malformaciones vasculares.....	14
Embriología y desarrollo de los sistemas vascular y linfático.....	14
Malformaciones linfáticas.....	16
Epidemiología.....	17
Marcadores celulares e histología.....	17
Genética.....	18
Inflamación.....	18
Presentación clínica.....	19
Imagen.....	22
Tratamiento.....	23
Escleroterapia.....	26
OK-432.....	27
Técnica de escleroterapia con OK-432 para malformaciones linfáticas .....	29
Estado actual y futuro de la escleroterapia con OK-432 en malformaciones linfáticas .....	30
Planteamiento del problema .....	32
Pregunta de investigación .....	32
Justificación .....	32
Objetivos .....	34

### II. MATERIAL Y METODOS

Clasificación del estudio y temporalidad.....	36
Lugar y universo del estudio .....	36
Operacionalización de variables .....	36

Tamaño de la muestra .....	41
Tipo de muestreo .....	41
Criterios de inclusión .....	41
Criterios de no inclusión .....	41
Criterios de exclusión .....	41
Análisis estadístico .....	41
Aspectos éticos .....	42
Desarrollo del estudio .....	43
Recursos humanos, materiales, financieros.....	46
Análisis estadístico y consideraciones éticas .....	41
Resultados .....	46
Discusión .....	53
Conclusiones .....	57

### **III. ANEXOS**

Anexo 1. Cuadros.....	59
Anexo 2. Hoja de recolección de datos.....	61
Anexo 3. Dictamen de autorización de protocolo.....	63

### **IV. BIBLIOGRAFIA**

Referencias bibliográficas.....	64
---------------------------------	----

## RESUMEN

**Título:** Experiencia en el uso de OK-432 para el tratamiento de malformaciones linfáticas en la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social

**Antecedentes:** Una malformación linfática implica la falla del sistema linfático embrionario para separarse adecuadamente del sistema venoso. Afectando cualquier parte del cuerpo, pudiendo diagnosticarse de manera prenatal o al nacimiento. Su causa es desconocida. Son relativamente raras, con una frecuencia estimada de una en 500 nacidos vivos, sin preferencia de sexo. Pueden estar asociadas a síndromes clínicos que impliquen otras malformaciones vasculares venosas o mixtas. La piel y tejidos blandos son más comúnmente afectados.

La escleroterapia representa una alternativa muy aceptable como tratamiento complementario a la cirugía o como tratamiento primario, ya que disminuye la probabilidad de secuelas permanentes asociadas a la cirugía. Los agentes utilizados son etanol, tetradecilsulfato de sodio, doxiciclina, quinina, corticosteroides, ácido acético, solución salina hipertónica, alcohol, bleomicina y picinabil (OK-432), que producen cicatrices y colapso del quiste.

### **Objetivos:**

- Determinar las características demográficas de la población pediátrica con malformaciones linfáticas tratadas con OK-432.
- Determinar las características clínicas de la población pediátrica con malformaciones linfáticas tratada con OK-432.
- Determinar el esquema de tratamiento aplicado a los pacientes con malformaciones linfáticas tratados con OK-432.
- Determinar la respuesta de la lesión en los pacientes con malformaciones linfáticas tratados con OK-432.

- Establecer los eventos adversos y complicaciones en los pacientes con malformaciones linfáticas tratados con OK-432.

**Material y métodos:** estudio descriptivo retrospectivo, del mes de octubre 2011 a julio 2014, en pacientes pediátricos con el diagnóstico clínico de malformación linfática que recibieron tratamiento médico con infiltración de OK-432. Muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se incluyeron pacientes pediátricos de cualquier edad y género, se excluyeron pacientes con expediente clínico incompleto y los que no concluyeron el seguimiento posterior al tratamiento. El análisis estadístico fue de tipo descriptivo, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Se realizó comparación entre grupos mediante la prueba exacta de Fisher.

**Resultados.** Se incluyeron 19 pacientes consecutivos, con diagnóstico de malformación linfática que fueron manejados con OK-432 como escleroterapia, en la UMAE Hospital de pediatría CMNO IMSS. La distribución por género fue 12 (63%) masculino y 7 (37%) femenino. La mediana de edad al momento de la primera infiltración fue de 3 años (rango 0-13 años). Se realizó diagnóstico prenatal en 4 pacientes (21%). No se encontró malformación congénita asociada en ningún paciente. La sintomatología generada por la malformación linfática y principal motivo de solicitud de atención médica fue cosmética en 14 pacientes (74%) y en 5 (26%) cosmético y funcional. Por sus características radiológicas el tipo de malformación linfática encontrada más frecuente fue macroquística en 13 pacientes (68%), seguido por mixta en 4 (21%) y microquística en 2 (11%). La localización más frecuente de la malformación linfática fue en cuello en 15 pacientes (79%), seguido por tórax en 3 pacientes (16%) y en 1 paciente (5%) en extremidad pélvica. De las localizadas en cuello 10 (53%) fueron suprahioideas y 5 (26%) infrahioideas. El diámetro máximo de la malformación linfática en el promedio fue de 8.8 cm, la mediana 10 cm, con un rango de 3-15 cm. Nueve pacientes (47%) habían recibido algún tratamiento previo a la infiltración con OK-432 con recidiva de la malformación linfática; el procedimiento previo fue cirugía en 5 pacientes (26%), seguido por infiltración de Doxiciclina en 2 pacientes (11%).

A los 19 (100%) pacientes se les solicitaron exámenes de gabinete que incluían radiografía simple, ultrasonido y tomografía computada simple y contrastada, como parte del protocolo de estudio. En los 19 pacientes (100%), se utilizó el ultrasonido como método de imagen para guiar las punciones al realizar la infiltración. En 18 pacientes (95%) se utilizó anestesia durante los procedimientos de infiltración, el cual fue en todos los casos con anestesia general inhalada. El número promedio de aplicaciones fue de 2.6 ocasiones, una mediana de 2, con un rango de 1-7. La respuesta clínica presentada fue completa en 10 pacientes (53%), marcada en 6 pacientes (31%), moderada en 2 (11%) y uno (5%) no presentó respuesta clínica. No hubo significancia estadística en la relación del tipo de malformación linfática y el grado de respuesta ( $p=0.7$ ); localización en cuello y grado de respuesta ( $p=0.2$ ); tamaño de la malformación linfática y grado de respuesta ( $p=0.5$ ); edad de la primera infiltración y grado de respuesta ( $p=0.5$ ); tampoco entre tratamiento previo y grado de respuesta ( $p=0.4$ ). Los 19 pacientes (100%) presentaron datos de respuesta inflamatoria autolimitada y que no requirió tratamiento adicional posterior a la infiltración con OK-432. Ninguno de los pacientes presentó efectos colaterales o complicaciones asociadas a la infiltración con OK-432. Uno de los pacientes (5%) ameritó cirugía como tratamiento adicional por falta de respuesta al tratamiento, teniendo como complicación de esta, una parálisis facial izquierda. Cinco de los pacientes (26%) ameritaron intubación endotraqueal prolongada y traqueostomía como parte del manejo para proteger la vía aérea en algún momento del tratamiento de la malformación linfática, no atribuible a la infiltración con OK-432. La mediana del tiempo de estancia hospitalaria para estos pacientes fue de 1 día, con un rango de 0-68 días. El tiempo promedio de seguimiento fue de 15 meses, una mediana de 9 meses, con un rango de 2-94 meses. Ninguno de los pacientes había presentado recidiva de la lesión durante el tiempo de seguimiento hasta el momento del estudio.

**Conclusiones.** En la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, el tratamiento de escleroterapia con OK-432 en pacientes con malformaciones linfáticas tuvo un efecto seguro y duradero

en los pacientes. Fue efectivo sin importar la edad del paciente al momento de la primera infiltración, el tamaño y tipo de malformación linfática, localización de la misma y si tuvo o no tratamientos previos con cirugía u otro esclerosante.

## INTRODUCCIÓN

### Historia

Las malformaciones vasculares se han reconocido por miles de años en la literatura médica, histórica y de ficción. Descripciones de malformaciones son comunes en la mitología griega y latina. Por ejemplo, las características de una aneurisma cirsoide pudo haberse transformado en la cabeza de Medusa llena de serpientes. A lo largo de los siglos, las malformaciones se han nombrado por aquellos que las describen por primera vez: Mafucci, Parkes, Weber, Klippel-Trýnaunay, Servelle, Martorell, Redu-Osler, y así sucesivamente. De esta manera la literatura médica se volvió rica en epónimos que eran confusos y obstaculizaban su clasificación.<sup>1</sup>

Se ha hecho un progreso gradual en el entendimiento de las diferencias embriológicas y celulares en el desarrollo de los tejidos vasculares, así como los factores que influyen su comportamiento clínico e histológico. En 1863, el patólogo alemán Rudolf Virchow, llamó a todas las malformaciones vasculares “angiomas” y los dividió en simples, cavernosas y racimosas. Esta terminología anatomopatológica influyó el pensamiento del siguiente siglo. En su monografía académica de 1974, el cirujano vascular italiano Edmondo Malan, categorizó las malformaciones vasculares en base a su embriología en anomalías predominantemente venosas (más frecuentemente mezcladas con linfáticas), predominantemente arteriales, predominantemente arteriovenosas, y predominantemente linfáticas. Cada una de estas anomalías se subdivide en anomalías localizadas o difusas.<sup>1</sup>

En 1988, la Sociedad Internacional para el estudio de las anomalías vasculares desarrolló un sistema de clasificación y se adoptó un lenguaje común y

en 1996 se aceptó un sistema de clasificación biológico de anomalías vasculares, basado en sus características físicas, historia natural y características celulares. De acuerdo a esta distinción, existe dos categorías principales: (1) anomalías de flujo lento (malformaciones capilares, malformaciones linfáticas y malformaciones venosas) y (2) anomalías de flujo rápido (malformaciones arteriovenosas y fistulas arteriovenosas). También pueden existir malformaciones vasculares combinadas complejas.<sup>2</sup> (ver cuadro 1)

La piedra angular en el entendimiento de las anomalías vasculares fue el trabajo de Mulliken y Glowacki, quienes en 1975 realizaron un estudio prospectivo para identificar sus características celulares. Continuó el progreso distinguiendo los hemangiomas que amenazan la vida o la función y que requieren tratamiento urgente y temprano, de aquellos que solo ameritan observación, que se desvanecerán con el tiempo.<sup>1</sup> Dividieron las anomalías vasculares en dos categorías mayores: hemangiomas y malformaciones<sup>3</sup>, posteriormente esta clasificación fue modificada y aceptada en 1996 por la Sociedad Internacional para el estudio de las anomalías vasculares.<sup>4</sup>

Con el conocimiento acerca de la formación de los vasos sanguíneos (angiogénesis), se ha logrado un mejor entendimiento de las anomalías vasculares y el desarrollo de un sistema de clasificación más lógico. Basado en el comportamiento biológico y clínico, las anomalías vasculares pueden clasificarse ampliamente en dos grupos: tumores vasculares y malformaciones vasculares (cuadro 1). Los tumores vasculares, de los cuales el hemangioma infantil es el ejemplo más común, son verdaderas neoplasias que se originan a partir de hiperplasia endotelial. Por otra parte, las malformaciones vasculares son lesiones congénitas de dismorfogénesis vascular que se originan por errores en el desarrollo embrionario. Estas lesiones muestran un número normal de células endoteliales. La evaluación de anomalías vasculares ha utilizado históricamente

terminología y nomenclatura confusa y poco clara. Junto con la rareza y frecuentemente compleja naturaleza de algunos de estos desordenes, esta confusión se ha combinado para hacer diagnósticos y tratamientos inconsistentes de las anomalías vasculares. El hecho de que estas lesiones estrictamente no entren en el área de una especialidad médica o quirúrgica, complica más el panorama.<sup>2</sup>

Aunque han mejorado las condiciones para el estudio de las anomalías vasculares en virtud de la mejoría en la clasificación y nomenclatura, históricamente ha sido confuso su estudio debido a que se han utilizado términos similares para describir una vasta cantidad de lesiones diferentes. El persistente uso de términos históricos continúa confundiendo el diagnóstico y tratamiento apropiados de muchos pacientes. Las diferentes anomalías vasculares frecuentemente tienen apariencia similar si involucran la piel, mucosa o vísceras. Estas lesiones pueden ser planas o elevadas y pueden tener coloración rosa, roja, púrpura o azul. Por siglos, estos nevos cutáneos vasculares fueron nombrados basados en su parecido a comidas comunes como “cereza”, “fresa,” o “vino de oporto.” El término *nevo* genéricamente se refiere a cualquier malformación circunscrita de la piel, especialmente si es hiperpigmentada o incrementada en vascularidad. En el siglo XIX, Virchow fue el primero en describir las características histológicas de los nevos vasculares e introdujo el término *angioma*. El término angioma se convirtió en el término base utilizado para describir todos los nevos independientemente de su historia natural u otras características clínicas. Él nombró el hemangioma infantil como “angioma simple.” Esta misma lesión históricamente ha sido referida como “hemangioma capilar” y “hemangioma en fresa”. El “Angioma cavernoso” de Virchow actualmente es usado para nombrar dos distintas lesiones, hemangiomas infantiles (cuando están localizados profundos en la piel) y malformaciones venosas, porque tienen apariencia similar a la exploración física. Otro ejemplo es la designación de Virchow del “angioma racimoso,” que se refiere a lo que hoy en día es llamado

malformación arteriovenosa y también históricamente llamado “hemangioma arterio-venoso.”<sup>1,2</sup>

Wegener, un estudiante de Virchow, describió la histología de las malformaciones linfáticas, que él llamó “linfangiomas.” El término *higroma quístico*, refiriéndose a malformaciones linfáticas, desafortunadamente continúa en uso común. Aunque en el sentido clásico el sufijo “-oma” se refiere a tumoración de cualquier causa, en el uso contemporáneo este término da connotación de tumores de origen neoplásico. Entonces, los términos *higroma quístico* y *linfangioma* no son considerados adecuados y deben ser abandonados en favor de malformación linfática (macroquística y microquística, respectivamente). Son esperados los problemas con este desorden de términos descriptivos e histológicos. La misma lesión puede frecuentemente tener muchos nombres diferentes, y el mismo nombre referirse a diferentes lesiones. El uso del término *hemangioma* es el caso más clásico. El término *hemangioma*, combinado con modificadores descriptivos como “fresa”, “cavernoso,” y “linfo-,” se utiliza para describir tumores, marcas de nacimiento y malformaciones vasculares. Entonces, las anomalías vasculares con bastantes características distintas, congénitas o adquiridas, con regresión espontánea o sin ella con el tiempo, llegan a ser aglomeradas bajo el término de *hemangioma*. Esta denominación defectuosa dirige a diagnósticos y tratamientos inadecuados para los pacientes. Por otra parte, conlleva a comunicación interdisciplinaria y esfuerzos de investigación mal dirigidos.<sup>1,2</sup>

La nomenclatura y clasificación biológicas de las anomalías vasculares a provisto un acuerdo útil para el diagnóstico y tratamiento de estas lesiones. Sin embargo, pacientes con anomalías vasculares frecuentemente proveen complejas excepciones a estas denominaciones. Lesiones que son malformaciones congénitas pueden no ser evidentes hasta la edad adulta, ya sea por su

localización anatómica o por su expansión progresiva en el tiempo. Así mismo, lesiones neoplasias, como los hemangiomas infantiles, frecuentemente tienen signos ominosos al nacimiento. Adicionalmente, los hemangiomas, cuando tienen un componente significativo de alto flujo, puede ser difícil distinguir los de malformaciones arteriovenosas. Últimamente, en ocasiones, las malformaciones vasculares muestran crecimiento e hiperplasia endotelial disparada por coagulación, isquemia o resección parcial. Esta hiperplasia conduce a su propensión a recurrencia posterior al tratamiento. Por estas razones, es ideal desarrollar e integrar centros con un equipo interdisciplinario de anomalías vasculares con expertos médicos, quirúrgicos y radiológicos, requeridos para el diagnóstico y tratamiento efectivo de estos frecuentemente complejos desordenes.<sup>2</sup>

## **Malformaciones vasculares**

Las malformaciones congénitas vasculares están presentes en aproximadamente 1.2% y el 1.5% de la población. La mayoría son esporádicas (es decir, no familiar), pero algunos presentan herencia mendeliana. Aunque gran parte de la patogénesis de las malformaciones vasculares aún no es clara, se han hecho avances recientes en la comprensión del desarrollo de los sistemas vascular y linfático, abriendo la puerta a un mayor conocimiento de las aberraciones observadas.<sup>5</sup>

## **Embriología y desarrollo de los sistemas vascular y linfático**

Durante la embriogénesis, el desarrollo del sistema vascular se produce por dos procesos separados pero que guardan relación: vasculogénesis y

angiogénesis. La vasculogénesis describe la formación de los vasos a partir de islas de sangre, mientras que la angiogénesis implica la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes por brote. Hemangioblastos derivados del mesodermo se congregan para formar islas de sangre primarias alrededor de la tercera semana de gestación. Las células internas de las islas de sangre se vuelven células madre hematopoyéticas, mientras que los que están en la periferia se diferencian en células endoteliales precursoras llamadas angioblastos. Los angioblastos proliferantes forman una red de tubos similar a capilares que constituyen el plexo vascular primario. La angiogénesis entonces permite la reorganización de este plexo en un sistema vascular funcional, con surgimiento de nuevos vasos y capilares.<sup>6</sup>

A principios de la embriogénesis, el destino de los precursores endoteliales para diferenciarse en los distintos tipos celulares puede ser detectado a través marcadores únicos.<sup>7</sup> Las células del endotelio arterial expresan Ephrin-B2, mientras que las células del endotelio venoso expresan su receptor Eph-B4.<sup>8</sup> El reclutamiento de células periendoteliales a la pared de los vasos se estabiliza a través de la inhibición de proliferación y migración endotelial y por la estimulación de la producción de matriz extracelular y la deposición de una membrana basal. Los sistemas receptores que regulan esta interacción célula endotelial - célula periendotelial son los receptores de angiopoyetina/TIE, el factor B de crecimiento derivado de plaquetas y el factor transformador de crecimiento (TGF).<sup>9</sup>

El desarrollo del sistema linfático comienza entre la sexta y séptima semana de gestación, solo después del establecimiento de vasos sanguíneos funcionales.<sup>10</sup> De las venas existentes se originan sacos linfáticos, que luego brotan para formar vasos linfáticos.<sup>11</sup> Las células endoteliales, a lo largo de la vena cardinal inician este proceso a través de la expresión del receptor endotelial de hialuronano de los vasos linfáticos (LYVE-1).<sup>12</sup> Una subpoblación de estas células

a continuación expresan la transcripción del factor prospero-related homebox 1 (PROX-1) de manera polarizada, que sirve como un regulador maestro en la diferenciación del endotelio linfático.<sup>13</sup> A medida que las células endoteliales linfáticas expresan el VEGFR3 son atraídas a su ligando, VEGF-C, el cual dirige la gemación y migración.<sup>14</sup> Una remodelación adicional permite la formación de la red linfática periférica.<sup>10</sup>

## **Malformaciones linfáticas**

Como se mencionó previamente, antes llamadas linfangioma o *higroma quístico*. El término *higroma quístico* es usado en perinatología para describir una anomalía linfática distinta de las malformaciones linfáticas que se ven en la edad pediátrica posnatal. En cuanto a las malformaciones linfáticas, su causa es desconocida, pero se presume que implica la falla del sistema linfático embrionario para separarse o conectarse adecuadamente del sistema venoso. Aproximadamente la mitad se diagnóstica al nacimiento o de manera prenatal y la mayoría afectan cabeza y cuello, la axila y la pared abdominal son los siguientes sitios en frecuencia.<sup>15</sup>

Se han propuesto varios sistemas de clasificación con el fin de predecir mejor los resultados y orientar las decisiones terapéuticas. Se clasifican comúnmente como microquísticos ( $2 < \text{cm}^3$ ), macroquística ( $>2 \text{ cm}^3$ ), o mixta. Dicha clasificación es conveniente, ya que a menudo determina si la cavidad puede ser aspirada o comprimida con éxito. Un resumen de la estadificación en general, para la cabeza y el cuello, podría ser que estar bajo y lateral (excepto mediastino) tiene mejor pronóstico que los de localización alta y medial. El mejor pronóstico es para las lesiones unilaterales infrahioideas, que tienden a ser macroquísticas, por lo general con buena respuesta a la cirugía o escleroterapia.

El peor pronóstico es para la enfermedad suprahiodea bilateral (“en barba”) que tiende a ser más microquística e infiltrar en el tejido normal.<sup>15</sup> El involucro mucoso predice peor respuesta al tratamiento y mayor agobio en la calidad de vida por la enfermedad.<sup>16</sup> (cuadro 2)

## **Epidemiología**

Las malformaciones linfáticas son relativamente raras, las malformaciones aisladas representan alrededor del 12% de las anomalías vasculares en las bases de datos de centros pediátricos de referencia (los hemangiomas comprenden aproximadamente 65%). Aproximadamente, otro 10% de los casos de los centros de referencia pueden ser clasificados como malformaciones de flujo venoso y linfático mixto.<sup>15</sup> La frecuencia estimada de malformaciones linfáticas en nacidos vivos es de aproximadamente una en 500. La proporción de sexos es igual para las malformaciones linfáticas, en muchos casos se presentan después del nacimiento con inflamación relacionada con infección o traumatismo local. Las malformaciones linfáticas se ven con frecuencia en la ecografía prenatal, pero un gran porcentaje parecen involucionar espontáneamente antes del nacimiento. Las malformaciones linfáticas o mixtas venosas linfáticas pueden estar asociadas con síndromes tales como Noonan y Klippel-Trenaunay.<sup>17, 18</sup>

## **Marcadores celulares e histología**

Dentro del espectro de tejido vascular, los vasos con malformación linfática tienen paredes delgadas con poco musculo liso rodeado por los fibroblastos, las células adiposas y leucocitos. El tejido linfático parece experimentar remodelación activa en respuesta al crecimiento e inflamación y las células circundantes del

estroma, sin duda, desempeñan un papel. Un hallazgo interesante es la prevalencia de los órganos linfoides terciarios en las malformaciones linfáticas con afectación de la mucosa.<sup>19</sup> El receptor de hialuronano del endotelio linfático-1 (LYVE-1; del inglés lymphatic vessel endothelial HA receptor) y la podoplanina (D2-40) se pueden usar como marcadores inmunohistoquímicos en la histología para diferenciar las células endoteliales linfáticas. Hay poca diferencia histológica entre las malformaciones macro y microquísticas, más allá del tamaño del quiste.<sup>5, 15</sup> Los lúmenes pueden estar vacíos o llenos con un fluido proteínico que contiene macrófagos y linfocitos.<sup>5</sup>

## **Genética**

Los linfáticos probablemente derivan de células endoteliales positivas a la proteína homeobox 1 después de la presentación con el gen SRY y a la transcripción relacionada con el homeobox que expresa el factor-18. Trastornos clínicos de linfogénesis como la linfangiectasia-linfedema (pacientes con síndrome de Noonan) pueden implicar defectos en la vía RAS/RAF (proteínas quinasas que participan en la señalización celular). Otras “patologías del RAS” que implican linfogénesis anormal incluyen el síndrome de Parkes-Weber con mutaciones identificadas recientemente en RASA1. La linfangiogénesis implica la expresión del receptor 2 y 3 del factor de crecimiento vascular endotelial. Las mutaciones en VEGFR, así como en los genes TIE2/TEK (receptores tirosinquinasa) han sido implicados en malformaciones linfáticas, así como en otros tumores vasculares. Los avances recientes con técnicas de cultivo de células linfáticas despiertan la esperanza a iniciar una nueva investigación sobre la biología de las malformaciones linfáticas y las modalidades terapéuticas.<sup>15</sup>

## **Inflamación**

La inflamación es un problema clínico frecuente en pacientes jóvenes con malformaciones linfáticas especialmente aquellos con lesiones de alto grado. Estudios previos han mostrado linfocitopenia en pacientes con malformaciones linfáticas,<sup>20</sup> y la estasis del flujo a través de las malformaciones linfáticas puede ser otro factor contribuyente a la infección. La inflamación puede estimular el crecimiento de nuevos vasos linfáticos y tal vez también puede crear la auto-esclerosis con subsecuente reducción de las malformaciones macroquísticas.<sup>2</sup>

### **Presentación clínica**

Las malformaciones linfáticas se presentan como un amplio espectro desde tumoraciones en áreas localizadas, hasta infiltración difusa de líquido y acumulación de líquido quiloso en varias cavidades corporales. Son usualmente detectadas al nacer pero pueden ser vistas a cualquier edad o aun prenatalmente por ultrasonografía fetal. La piel y tejidos blandos son más comúnmente afectados, también se pueden involucrar tejido celular subcutáneo, musculo, hueso, y menos frecuentemente órganos internos como tracto gastrointestinal y pulmones. Los sitios anatómicos frecuentemente afectados son la región cervicofacial, axila, tórax, mediastino, retroperitoneo, glúteos y región ano genital<sup>5</sup>. Se les puede asociar hipertrofia de tejidos blandos y esqueléticos. Los espacios linfáticos pueden ser macroquísticos, microquísticos o mixtos. De acuerdo a la terminología previa, las malformaciones linfáticas macroquísticas eran referidas como “higroma quístico” y las malformaciones linfáticas microquísticas como “linfangiomas.” Sin embargo, estos términos deben ser abandonados.<sup>2</sup>

Las malformaciones linfáticas se presentan como tumoraciones suaves

compresibles, similares a las malformaciones venosas, y pueden tener un color azulado, aunque no de la misma magnitud que las malformaciones venosas. El involucro de la dermis puede producir fruncimiento de la piel o vesículas que fugan líquido amarillo claro. La Infiltración difusa del tejido celular subcutáneo puede producir extenso linfedema que también entra en el espectro de las malformaciones linfáticas.<sup>2</sup>

Un factor único entre las malformaciones es que las malformaciones linfáticas tienen riesgo de infección que pueden conducir a celulitis o incluso a infección sistémica. De manera similar, infecciones localizadas en otra parte del cuerpo o infecciones virales pueden causar incremento en el tamaño y tensión de la malformación linfática. Los componentes quísticos de las malformaciones linfáticas también son propensos a sangrado intralesional secundario a trauma o conexiones venosas anómalas. Las vesículas con involucro cutáneo también pueden fugar líquido sanguinolento, o aparecer como nódulos rojos, purpuras o negros.<sup>2</sup>

Las malformaciones linfáticas en varias localizaciones anatómicas son propensas a anomalías asociadas. Malformación linfática periorbitaria puede conducir a proptosis. Malformaciones linfáticas faciales pueden causar deformidades asociadas de macroqueilia, macroglosia y macromala. En ocasiones se puede ver sobrecrecimiento masivo de la mandíbula en malformaciones linfáticas. Obstrucción congénita de la vía aérea es rara, pero también posible. Lesiones de la lengua y piso de la boca, pueden causar problemas crónicos de la vía aérea, infecciones recurrente, y problemas funcionales relacionados con el habla, higiene oral y mala oclusión.<sup>21</sup> Las malformaciones linfáticas de la región axilar y cervical pueden indicar una malformación linfática mediastinal asociada. Anomalías en los conductos linfáticos centrales, el conducto torácico y la cisterna del quilo, pueden conducir a problemáticos y recurrentes derrames quilosos que

afectan la pleura, pericardio y/o cavidad peritoneal. Las malformaciones linfáticas del tracto gastrointestinal pueden conducir a pérdida de quilo y consecuente enteropatía perdedora de proteínas, resultando en hipoalbuminemia.<sup>21</sup> En la pelvis, malformaciones linfáticas pueden causar infecciones recurrentes, estreñimiento y obstrucción de la salida de la vejiga. Las malformaciones linfáticas de las extremidades son vistas en conjunto con sobrecrecimiento y diferencia en el crecimiento de la extremidad. Un problema poco frecuente pero muy difícil se presenta con el síndrome de Gorham, en el que los tejidos blandos y las malformaciones linfáticas esqueléticas llevan a osteolisis progresiva y “enfermedad de los huesos en fuga.” Este frecuentemente fatal síndrome, se puede manifestar con fracturas patológicas e inestabilidad vertebral.<sup>2</sup>

El linfedema, también un tipo de malformación linfática, se caracteriza por acumulación localizada de líquido rico en proteínas en el espacio intersticial superficial provocando crecimiento del tejido celular subcutáneo; con el tiempo, el depósito posterior de tejido adiposo y fibroso incrementa el volumen de la extremidad. Puede ser primario (idiopático) o secundario (adquirido). La gran mayoría de los pacientes con linfedema primario no tienen historia familiar, pero se ha encontrado una base genética en algunas familias. La enfermedad de Milroy, una forma de linfedema congénito, es una enfermedad autosómica dominante ligada al cromosoma 5q35.3, que codifica para una mutación en el gen del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular -3. También ocurren formas esporádicas. Más del 90% de los pacientes con enfermedad del Milroy se presentan con linfedema debajo de las rodillas. También se han observado derrames pleurales e hidrops fetalís de manera intrauterina. La biopsia de la piel del pie inflamado de pacientes con enfermedad del Milroy muestra abundantes vasos linfáticos sugiriendo malfunción. La enfermedad de Meige típicamente se presenta en la pubertad. Es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia y fenotipo variable. En familias con linfedema-distiquiasis (doble línea de pestañas) se ha encontrado que tienen una mutación en el factor de

transcripción FOXC2, que juega un rol en el desarrollo de somitas. Pacientes con linfedema primario de una extremidad pueden llegar a presentar involucro sistémico con ascitis, derrame pleural o pericardico y linfangiectasia pulmonar.<sup>21</sup>

## **Imagen**

Todas las modalidades de imagen incluyendo las radiografía simple, ultrasonido, tomografía computada, resonancia magnética y linfografía pueden aportar grados variables de información para el diagnóstico e información para la planeación de los procedimientos necesarios para el estudio de la malformación vascular.<sup>22</sup>

Las malformaciones linfáticas bien localizadas y quísticas son fácilmente caracterizadas por ecografía y tomografía computada. La resonancia magnética nuclear, sin embargo, proporciona el diagnóstico más fiable y es superior en la documentación de la extensión total de las malformaciones linfáticas más complejas, así como sus componentes macroquísticos y microquísticos. Las malformaciones linfáticas son hiperintensas en las secuencias potenciadas en T2, debido al alto contenido de agua. Dentro de los quistes, los niveles líquidos denotan capas de proteína o sangre, o ambas. Quistes y septos intralesionales son remarcados por medio de contraste. Las malformaciones linfáticas microquísticas muestran una señal intermedia en secuencia T1 y de intermedia a alta en T2. Canales venosos anómalos o dilatados también pueden ser evidenciados. El diagnóstico diferencial de estas lesiones quísticas en los lactantes incluye teratoma y fibrosarcoma infantil. Para anomalías linfáticas del conducto torácico y derrames quilosos, la linfografía contrastada, aunque técnicamente difícil de realizar, puede ser de ayuda para localizar los canales linfáticos anormales o el sitio de fuga. También existe el recurso de la

linfogramagrafía que es mínimamente invasivo y seguro.<sup>2, 21,22</sup>

## **Tratamiento**

Las indicaciones para el tratamiento de las malformaciones linfáticas varían de acuerdo con la extensión y localización de las lesiones. Las complicaciones que más comúnmente requieren tratamiento incluyen sangrado e infección. El sangrado intralesional, ya sea espontáneo o secundario a traumatismo, puede causar crecimiento, de tal manera que lesiones previamente imperceptibles pueden “aparecer” súbitamente. A la exploración física, la malformación linfática puede ser firme y equimótica. El tratamiento se enfoca al control del dolor. El sangrado intralesional puede transformar lesiones macroquísticas en microquísticas.

A diferencia de otras malformaciones vasculares, las malformaciones linfáticas, pueden incrementar su tamaño en respuesta a una infección sistémica viral o bacteriana. Usualmente no hay consecuencias en este crecimiento pasivo. Si se acompaña de rápido inicio de inflamación localizada, dolor, eritema y datos de infección sistémica se deben iniciar antibióticos, vía oral, u hospitalizarse para recibir terapia intravenosa dependiendo de la severidad. El régimen antibiótico es dirigido contra patógenos orales en malformaciones linfáticas cervicofaciales, y contra patógenos entéricos para lesiones de tronco, pelvis y periné. La incidencia de que se presente infección en una malformación linfática es del 17%. Puede llegar a presentarse shock séptico en pacientes con malformación linfática retroperitoneal o mesentérica no identificadas previamente. La celulitis bacteriana es una complicación seria en las malformaciones linfáticas cervicofaciales debido al riesgo de obstrucción de la vía aérea.<sup>21, 23</sup>

El tratamiento definitivo de las malformaciones linfáticas puede ser con escleroterapia, resección quirúrgica, o ambas. Las indicaciones para terapia excisional o ablativa incluyen complicaciones recurrentes con infección, estética, deformidad, disfunción y fuga en las cavidades corporales o de la piel.<sup>2</sup> El tiempo para ofrecer tratamiento con respecto a la edad del paciente es debatible. Las malformaciones linfáticas de dimensiones pequeñas sin compromiso funcional o estético, no necesariamente requieren tratamiento. La posibilidad de una regresión espontánea en una malformación linfática macroquística de bajo grado sugiere que puede darse vigilancia si esta es asintomática, particularmente cuando se encuentra en la parte posterior del cuello. Caso contrario, cuando hay compromiso aerodigestivo, o se evidencie riesgo de secuelas como distorsión mandibular, maloclusión dental o compromiso en la fonación. Y no debe ser menospreciado el estigma estético. Todo esto en conjunto contribuye a tomar la decisión y el tiempo de hacer una intervención.<sup>23</sup>

El principal objetivo del manejo quirúrgico de las malformaciones linfáticas es la resección con restauración de la función e integridad estética. Se debe tener en cuenta que se trata de un proceso benigno y se debe garantizar la preservación de estructuras vitales.<sup>23</sup>

La resección quirúrgica proporciona el único método para una potencial “cura,” pero esto solo es posible para lesiones que están bien localizadas. Lesiones macroquísticas y focales son susceptibles de ablación por ambas, escleroterapia y resección. En contraste, malformaciones linfáticas más difusas y predominantemente microquísticas son difíciles de erradicar por cualquier método. En la resección quirúrgica para malformaciones linfáticas complejas, a menudo se requiere un abordaje por etapas. Las directrices generales en cada cirugía son las

siguientes: (1) enfocarse sobre una región anatómica definida, removiendo tanta lesión como sea posible, incluyendo disección neurovascular, pero sin lesionar estructuras vitales; (2) limitar la pérdida de sangre y planear su reposición; y (3) colocar drenaje de succión cerrada en la cavidad de resección. El mayor riesgo potencial de complicaciones intraoperatorias y posoperatorias, se presenta en el estado clínico-radiológico mayor. Dependiendo de la localización de la malformación linfática, hay riesgo potencial de lesionar los pares craneales VII, IX, X y XII.<sup>23</sup> La aparición de un seroma o formación de un linfocele es muy común, con riesgo secundario de infección de la herida. La tasa de recurrencia después de “escisión macroscópica completa” va en rangos del 15-40%. Se piensa que esta recidiva es secundaria a brotes nuevos o re expansión de canales linfáticos no retirados en la cirugía. Algunos han considerado que la escleroterapia de la cavidad de resección después de la cirugía puede ser útil. Después de la resección, es común que se produzcan vesículas cutáneas en la cicatriz quirúrgica. Estas, pueden ser controladas hasta cierto punto con escleroterapia local intravesicular. Alternativamente, escisión adicional por etapas, tirando de la dermis no involucrada sobre el lecho de resección puede prevenir este molesto resultado.<sup>21</sup>

Existen otras advertencias de tratamiento quirúrgico para malformaciones linfáticas que vale la pena tener en cuenta. Las malformaciones linfáticas cervicofaciales frecuentemente requerirán procedimientos ortognáticos para mejorar la mordida y el habla, relacionados con el sobrecrecimiento del maxilar y la mandíbula. La traqueostomía puede ser necesaria en algunos casos de obstrucción de la vía aérea y orofaríngea. Cuando se considere necesario, la traqueostomía debe preceder a cualquier intento de escleroterapia para malformaciones linfáticas cervicofaciales.<sup>24</sup> El edema inflamatorio reactivo puede ser dramático en el periodo inicial posterior a la escleroterapia y puede exacerbar la obstrucción orofaríngea parcial. Lesiones de la región cervical y axilar frecuentemente envuelven el plexo braquial. Estimuladores nerviosos pueden ser

complemento útil para prevenir lesiones en estos casos. Resección de malformaciones linfáticas torácicas y mediastinales para tratar derrames pleurales y pericárdicos recurrentes implica disección y esqueletización de los grandes vasos y nervios vago y frénico. Para malformaciones linfáticas pélvicas y ano rectales, es indispensable conocimiento detallado de la anatomía de la fosa isquiorrectal y del nervio ciático. A menudo es útil también la escleroterapia preoperatoria para reducir en tamaño de las lesiones, pero deber discernir adecuadamente, porque la cicatrización puede impedir la preservación de nervios importantes. Finalmente, específicamente para el tipo de malformación linfática cutánea, “linfangioma circunscrito” una resección amplia y cierre con injertos de piel de espesor parcial puede ser curativa.<sup>2</sup>

## **Escleroterapia**

Avances recientes en este rubro han expandido las opciones contemporáneas de manejo para las malformaciones linfáticas. La resección quirúrgica completa puede resultar difícil debido a la presencia de múltiples loculaciones y enfermedad extensa.<sup>23</sup> La escleroterapia intralesional funciona bien para malformaciones linfáticas con componentes macroquísticos, bien localizadas. En malformaciones linfáticas más complejas y difusas, los procedimientos de escleroterapia se estadifican y pueden llevar a una mejoría significativa.<sup>25</sup> Aunque la popularidad de la escleroterapia en el tratamiento de las malformaciones linfáticas está en aumento, aún no hay un consenso del tipo de esclerosante, en la mayoría de los casos por falta en el entendimiento del mecanismo de acción.<sup>26</sup>

Los agentes utilizados son etanol, tetradecilsulfado de sodio, doxiciclina, quinina, corticosteroides, ácido acético, solución salina hipertónica, alcohol, bleomicina y picinabil (OK-432), que producen cicatrices y colapso del quiste.<sup>23</sup> De

estos la bleomicina y el OK-432, siguen siendo los agentes terapéuticos principales para las malformaciones linfáticas.<sup>26</sup> Yura et al.<sup>27</sup> Y Ogita et al.<sup>28</sup> describieron por primera vez la inyección intralesional de bleomicina y OK-432 respectivamente, reportando excelentes resultados. Ogita et al. Reportó que en ocho de nueve pacientes tratados con OK-432, se observó regresión completa de la malformación linfática.<sup>28</sup> Sainsbury et al. Reportaron respuesta en 100% de los pacientes tratados con bleomicina intralesional y una respuesta completa en 40%.<sup>29</sup> Hay una serie reportada de 41 pacientes tratados con doxiciclina con relativa respuesta en 83%.<sup>30</sup> De la misma manera hay reportes de respuesta favorable para soluciones alcoholadas<sup>31, 32</sup> y otros esclerosantes.<sup>26</sup> Sin embargo, se mantienen las preocupaciones al respecto de las complicaciones presentadas con cada agente, la doxiciclina puede causar daño neuronal, OK-432 puede asociarse con sepsis, shock, mialgias, y la bleomicina se ha relacionado con fibrosis pulmonar. El etanol es un esclerosante muy efectivo, pero también tiene la tasa más alta de complicaciones, es doloroso y puede causar daño a nervios.<sup>26</sup>

## **OK-432**

En 1966, Okamoto encontró que una suspensión estreptocócica en la que las células de una cepa no virulenta, Sa (posteriormente llamada Su), suspendidas en medio basal de Bernheimer (BBM) que contenía Penicilina G e incubado a 37°C durante un periodo corto de tiempo, seguido de calentamiento a 45°C, inhibió marcadamente el crecimiento de carcinoma ascítico de Ehrlich in vivo. La capacidad antitumoral de esta preparación fue aproximadamente 20 veces mayor que la suspensión original de células streptococcicas. Cuando se utilizó en animales de experimentación no se mostraron signos de infección sistémica. Posteriormente, fue liofilizado y nombrado OK-432 (Picibanil, chugay Pharmaceutical Co, Tokyo, Japan).

Del punto de vista bioquímico, se encontró que está desprovisto de actividades relacionadas con la respiración, síntesis de ácidos grasos, proteínas, ácidos nucleicos y producción de estreptolisina O y S, pero mantiene la actividad glucolítica y algunas propiedades enzimáticas.<sup>33</sup>

Se ha utilizado ampliamente en Japón principalmente como inmunoterapia en pacientes con tumores malignos, y está probada su utilidad en pleurodesis para derrames pleurales malignos y en tratamiento de ascitis.<sup>26, 28, 33, 34</sup>

El mecanismo de acción antitumoral encontrado, de acuerdo a los estudios clínicos y modelos experimentales en animales, sugiere que la inyección intralesional de OK-432 produce inducción de células efectoras antitumorales, como neutrófilos, macrófagos y linfocitos (incluyendo NK y células LAK [lymphokine activated killer cells]) en los sitios de tumor. Además, las citocinas que activan estas células efectoras (IL-1, IL-2, interferon y TNF) son inducidas por OK-432. Estas células y citocinas inducidas son factores importantes para la erradicación de células tumorales. En pacientes con derrames pleurales carcinomatosos y/o ascitis, la inyección intrapleural o intraabdominal de OK-432 a inducido neutrófilos, macrófagos y linfocitos, secuencialmente en las lesiones. Subsecuentemente, la actividad de NK y células LAK se potenció y se produjeron citocinas. La interacción resultante entre estas células activadas y citocinas se consideró para eliminar células tumorales y la acumulación de líquido.<sup>33</sup>

De acuerdo al estudio realizado por Ogita et al.<sup>33</sup> tratando de encontrar el mecanismo de acción del OK-432 en malformaciones linfáticas, la inyección de OK-432 inmediatamente evocó infiltración de células inflamatorias (incluyendo

neutrófilos y macrófagos) dentro de la lesión, después de esto hubo una producción extensa de IL-6. Posteriormente observaron que las lesiones durante el proceso de resolución, y encontraron inflamación leve y contracción de los espacios linfáticos quísticos, con preservación del endotelio sin formación de cicatriz, lo que sugiere la importancia del proceso inflamatorio en la disminución del tamaño de la lesión. Las células NK y linfocitos T CD4 y CD8 aumentaron en número y actividad, que sugiere relación entre estos cambios y la contracción de los quistes linfáticos. Los estudios hasta ahora realizados no son suficientes para decir que el mecanismo de acción del OK-4323 en las malformaciones linfáticas es igual al mostrado contra la ascitis y derrames pleurales de origen maligno, pero puede asumirse que son mecanismos similares.<sup>33</sup>

El TNF actúa en el endotelio vascular incrementando su permeabilidad a neutrófilos y otras células. Ante el hallazgo de su incremento en el líquido de la lesión posterior a la inyección de OK-432, es considerado un factor importante en la disminución del tamaño de malformaciones linfáticas por OK-432. Además, se considera que macrófagos, células NK y otros linfocitos activados por OK-432, actúan directamente sobre las células endoteliales causando involución de la malformación linfática.<sup>35</sup>

### **Técnica de escleroterapia con OK-432 para malformaciones linfáticas**

Antes que se decida cualquier intervención, debe descartarse alergia a la penicilina en el paciente. La técnica escleroterapéutica para malformaciones linfáticas se reserva esencialmente para lesiones macroquísticas, sin embargo, se ha observado algo de éxito en lesiones microquísticas de casos seleccionados. Se coloca al paciente bajo sedación consciente o anestesia general, según la edad o el lugar de la lesión, y se cubre y prepara el área. Bajo control y guía con imagen,

ya sea ultrasonido o TC, se identifican los espacios dominantes de la malformación linfática y, en tiempo real, se puncionan y aspira el líquido.<sup>36</sup> Puede utilizarse una aguja o un catéter en cola de cochino, se puede inyectar contraste para definir la lesión, tomando nota del volumen y distribución del contraste.<sup>37</sup> La lesión puede entonces ser inyectada con esclerosante. El OK-432 se mezcla con solución NaCl 0.9% a una concentración de 0.1 mg/10 ml antes de la inyección y se administra a un máximo de 0.2 mg (20 ml).<sup>22, 36-41</sup> Si la lesión no reduce en 3-6 semanas posterior a la inyección, se puede considerar una segunda inyección y la dosis puede incrementarse a 0.3 mg (30 ml). Si se requiere tratamiento adicional, el intervalo apropiado es de 4-6 semanas.<sup>26</sup>

Casi todos los pacientes presentan hipertermia (38-39 °C), que puede presentarse tan pronto como 6 hr posterior a la inyección, que se alivia 2-4 días posteriores a la medicación. La mayoría de los pacientes presentan reacciones inflamatorias locales tales como eritema, dolor leve e inflamación de las lesiones durante 3-7 días, pocos pacientes corren el riesgo de presentar síntomas de shock, sobre todo si se realiza una adecuada valoración previa a la administración para descartar a personas conocidas alérgicas a la penicilina. También está descrito, en menor medida, desarrollo de abscesos, obstrucción de la vía aérea secundaria a incremento de la lesión posterior a la inyección. Se debe contar con equipo y medicamentos necesarios para reanimación avanzada, y tener el material e instrumental necesario para realizar intervenciones quirúrgicas de urgencia (traqueostomía) o considerar realizarla previamente en pacientes seleccionados por vecindad de la malformación a la vía aérea.<sup>26</sup>

### **Estado actual y futuro de la escleroterapia con OK-432 en malformaciones linfáticas**

Posterior a la propuesta hecha por Ogita<sup>28</sup> et al. Para el manejo de malformaciones linfáticas utilizando el inmunomodulador OK-432, se han desarrollado un gran número de estudios<sup>28,34-37,39-43</sup> con el fin de demostrar que el uso de OK-432 es una alternativa efectiva y segura para el tratamiento de malformaciones linfáticas. Ahora sabido, de acuerdo a estos mismos estudios, que su principal efectividad se presenta en lesiones macroquísticas más que en microquísticas. Y si bien, no está exenta de efectos adversos, generalmente son triviales y desaparecen con manejo sintomático en una semana. Hay reporte de su prescripción y amplio uso en Japón (mas de 30,000 veces) sin haber reportes de toxicidad. No hay reportes de los serios efectos adversos descritos en otros esclerosantes como la bleomicina y etanol. Aparentemente no condiciona mayor complicación en caso de ser necesaria una cirugía adicional al tratamiento.

Aunque aún es necesaria mayor sustentación científica para proponer el uso de OK-432 como primera línea de tratamiento, la mayoría de los estudios publicados al momento consideran al OK-432 como una opción efectiva para el tratamiento de malformaciones linfáticas y será cuestión de tiempo para considerarlo como primera opción en el manejo de pacientes con malformaciones linfáticas.

## **Planteamiento del problema**

Las opciones en el tratamiento de las malformaciones linfáticas colocan en primer lugar el manejo quirúrgico, se ha propuesto también aplicación de sustancias esclerosantes con el fin de disminuir los riesgos de complicaciones quirúrgicas, como daño a estructuras vecinas, cicatrices y recidiva de la lesión. Dentro de estas sustancias, el OK-432 se propuso en 1987 como opción terapéutica, y ha sido utilizada incluso como primera línea de tratamiento, sin embargo, es limitada la cantidad de reportes de la experiencia de su utilización. En la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social se utiliza OK-432 como primera o segunda línea de tratamiento en las malformaciones linfáticas, y no se cuenta con un reporte para detallar la experiencia de su uso. Por lo cual, surgió la siguiente pregunta de investigación.

### **Pregunta de investigación:**

¿Cuál es la experiencia en el uso de OK-432 para el tratamiento de malformaciones linfáticas en la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social durante entre el periodo de octubre 2011 y julio 2014?

### **Justificación**

En la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social se utiliza OK-432 como primera o segunda línea de tratamiento en malformaciones linfáticas, y no se cuenta con un reporte para detallar la experiencia de su uso.

Es por lo anterior la necesidad de realizar un estudio que permita conocer la

experiencia con el uso de este agente esclerosante, ponderar su utilidad en el manejo de esta patología y valorar continuar su uso sistemático. Esto es conveniente ya que se aportará un instrumento objetivo que permita valorar el uso y efectividad del OK-432 en tratamiento de malformaciones linfáticas. Se verán beneficiados futuros pacientes y médicos que se enfrenten a esta patología, así como investigadores con la inquietud de continuar esta línea de investigación.

## **Magnitud**

La incidencia reportada de malformaciones linfáticas es de 1 en 6000 a 1 en 16 000 nacidos vivos, más de la mitad se detectan al nacimiento y el 90% antes de los 2 años de edad. Aunque de naturaleza benigna, las malformaciones linfáticas pueden causar serias complicaciones debido a su localización y tamaño.

## **Trascendencia**

La cirugía es el tratamiento de elección para las malformaciones linfáticas, a pesar de la recurrencia de 15-53% reportada en series de casos. Para realizar una intervención quirúrgica posiblemente curativa, frecuentemente se necesita un abordaje radical con una cicatrización grande secundaria. Debido a su localización y tamaño, se reportan complicaciones quirúrgicas importantes en más de una tercera parte de los casos. Incluyendo daño a estructuras vasculares y nerviosas vecinas.

Para reducir las complicaciones quirúrgicas y la tasa de recurrencia, se han propuesto otras opciones terapéuticas, como la aplicación de esclerosantes, de los cuales el OK-432 muestra ser una alternativa segura y efectiva.

## **Factibilidad**

Encontrándonos en un hospital de concentración, se captan alrededor de 10 pacientes con esta entidad por año, permitiendo un adecuado volumen de pacientes para el estudio. Por otro lado, se cuenta con un eficiente sistema de archivo clínico para obtener los datos necesarios para desarrollar el estudio y no representa un cargo extra a la institución donde se realiza.

## **Vulnerabilidad**

Se cuenta con los recursos para poder acceder a los datos necesarios para describir la experiencia en el manejo de malformaciones linfáticas con OK-432 en nuestra institución.

## **Objetivo general**

- Describir la experiencia en el uso de OK-432 para el tratamiento de malformaciones linfáticas en la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **Objetivos específicos**

- Determinar las características demográficas de la población pediátrica con

malformaciones linfáticas tratada con OK-432 durante el periodo de octubre 2011 a julio 2014.

- Determinar las *características clínicas* (tipo, síntomas, localización anatómica y tamaño de la lesión, diagnóstico prenatal, malformaciones asociadas, sintomatología, tratamiento previo) de la población pediátrica con malformaciones linfáticas tratada con OK-432 durante el periodo de octubre 2011 a julio 2014.
- Determinar los *estudios de gabinete* realizados como auxiliares de diagnóstico a los pacientes con malformaciones linfáticas tratados con OK-432 durante el periodo de octubre 2011 a julio 2014.
- Determinar el *tipo de anestesia* empleado durante la aplicación de OK-432.
- Determinar el *esquema de tratamiento* (procedimiento de infiltración, auxiliar de imagen utilizado para la infiltración, número de aplicaciones) aplicado a los pacientes con malformaciones linfáticas tratados con OK-432 durante el periodo de octubre 2011 a julio 2014.
- Determinar la *respuesta de la lesión* (respuesta final, necesidad de procedimientos adicionales, días de estancia intrahospitalaria, tiempo de seguimiento) en los pacientes con malformaciones linfáticas tratados con OK-432 durante el periodo de octubre 2011 a julio 2014.
- Establecer los *eventos adversos* y complicaciones en los pacientes con malformaciones linfáticas tratados con OK-432 durante el periodo de octubre 2011 a julio 2014.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **α) Clasificación del estudio**

Estudio descriptivo retrospectivo.

### **β) Temporalidad:**

De octubre 2011 a julio 2014.

### **χ) Lugar donde se realizará el estudio:**

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, hospital con tercer nivel de atención y adecuado sistema de archivo clínico para desarrollar la obtención de datos necesaria para la investigación.

### **δ) Universo de estudio:**

Pacientes del servicio de cirugía pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO con diagnóstico clínico de malformaciones linfáticas que hayan recibido tratamiento médico con infiltración de OK-432.

### **ε) Grupo de estudio:**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de malformaciones linfáticas que hayan recibido tratamiento con OK-432 en el periodo comprendido de octubre 2011 a julio 2014.

### **φ) Operacionalización de variables**

#### **Variable independiente**

Infiltración de OK-432: Aplicación de OK-432 intralesional como esclerosante, indicada en el tratamiento de malformaciones linfáticas.

### Variable dependiente

Malformación linfática: Anomalía vascular del sistema linfático que van desde masas localizada hasta áreas con acumulación de líquido quiloso en varias cavidades corporales.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Unidades de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de la infiltración de OK-432.	Independiente	Cuantitativa Discreta	Meses
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina de los animales y plantas.	Características fenotípicas de los genitales externos en el paciente.	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino / Masculino
Tipo de malformación linfática	Clase, índole, naturaleza de las cosas.	Clasificación de la lesión de acuerdo a sus características radiológicas.	Independiente	Cualitativa Nominal Policotómica	Macroquistico ( $\geq 2 \text{ cm}^3$ ) Microquistico ( $< 2 \text{ cm}^3$ ) Mixto
Tamaño	Mayor o menor volumen o dimensión de algo.	Diámetro máximo de la lesión medido en centímetros.	Independiente	Cuantitativa Discreta	cm
Localización	Acción y efecto de localizar.	Ubicación anatómica de la malformación	Independiente	Cualitativa	Cara

		linfática.		Nominal Policotómica	Cuello Extremidades Tórax Mediastino Abdomen Anogenital
Diagnóstico prenatal	Definir un proceso patológico diferenciándolo de otros antes del nacimiento.	Definir la presencia de malformación linfática antes del nacimiento.	Independiente	Cualitativa Nominal Policotómica	Primer trimestre segundo trimestre tercer trimestre sin diagnóstico prenatal
Malformación congénita asociada	Alteraciones anatómicas que ocurren en la etapa intrauterina debido a factores ambientales, genéticos o de causa indefinida.	Malformaciones congénitas presentes de manera conjunta con la malformación linfática.	Independiente	Cualitativa Nominal Policotómica	Gastrointestinales Cardíacas Musculoesqueléticas Genitourinarias Sistema nervioso central Vasculares
Síntomas	Fenómeno revelador de una enfermedad.	Fenómeno o molestia sentida por el paciente o sus cuidadores.	Independiente	Cualitativa Nominal Policotómica	Ninguno Cosmética Funcional Cosmética y funcional
Tratamiento previo	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad.  Anticipado, que va delante o que sucede primero.	Medios utilizados como tratamiento previos a la aplicación de OK-432.	Independiente	Cualitativa Nominal Policotómica	Cirugía Infiltración de Doxiciclina Infiltración de solución alcoholada de Zein Infiltración de

					Bleomicina Infiltración de solución salina al 1%
Exámenes de gabinete	Tipo de Examen médico que no amerita ningún tipo de secreción del cuerpo.	Estudios de imagen utilizados como auxiliar diagnóstico en los pacientes con malformación linfática.	Independiente	Cualitativa Nominal Policotómica	Radiografía simple Linfografía Ultrasonido Tomografía computada Resonancia magnética
Anestesia	Falta o privación general o parcial de la sensibilidad, ya por efecto de un padecimiento, ya artificialmente producida.	Tipo de anestesia o sedación necesaria para la realización del procedimiento.	Independiente	Cualitativa Nominal Policotómica	Sin anestesia Local Sedación inhalada General
Numero de aplicaciones de OK-432	Cantidad de ocasiones que se aplica OK-432.	Cantidad de infiltraciones que se aplicaron de OK-432 hasta que se consideró respuesta o falta de respuesta.	Dependiente	Cuantitativa Discreta	Numero de aplicaciones
Método de imagen para guía de punción	Auxiliar de gabinete para dirigir la punción.	Método auxiliar para dirigir la punción durante la infiltración de OK-432.	Independiente	Cualitativa Nominal Policotómica	Sin guía fluoroscopia Ultrasonido Tomografía
Respuesta	Efecto que se pretende conseguir con una acción.	Disminución del tamaño o desaparición de la malformación linfática posterior a la aplicación de OK-432.	Dependiente	Cualitativa Ordinal	Completa (90-100%) Marcada (50-90%) Moderada

					(<50%) Sin respuesta
Síntomas Postratamiento	Fenómeno revelador de una enfermedad.	Fenómeno o molestia sentida por el paciente o sus cuidadores posterior a terminar el tratamiento con OK-432.	Dependiente	Cualitativa Nominal Policotómica	No Inflamación Dolor Nauseas Vomito Cosmética Funcional Cosmética y funcional
Procedimientos adicionales	Método de ejecutar algunas cosas.  Que se suma o añade a algo.	Procedimientos necesarios adicionales a la aplicación de OK-432.	Dependiente	Cualitativa Nominal Policotómica	No Cirugía Intubación orotraqueal Traqueostomía
Tiempo de estancia intrahospitalaria	Cantidad de tiempo de permanencia en un hospital.	Tiempo que permanece el paciente posterior a la infiltración de OK-432.	Dependiente	Cuantitativa Discreta	Días
Tiempo de seguimiento	Cantidad de tiempo que se vigila algo.	Tiempo de vigilancia posterior a la aplicación de OK-432 y que se consideró con respuesta al tratamiento.	Dependiente	Cuantitativa Continua	Días, meses
Recidiva	Reaparición de una enfermedad algún tiempo después de padecida.	Reaparición o incremento del tamaño de la malformación linfática después de haber presentado respuesta.	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Si No
Complicaciones	Dificultad o enredo	Consecuencia o efecto	Dependiente	Cualitativa	Cosméticas

	procedentes de la concurrencia y encuentro de cosas diversas.	indeseable relacionada con la aplicación de OK-432.		Nominal Policotómica	Funcionales Cosméticas y funcionales Ninguna
--	---	---	--	-------------------------	--

**γ) Tamaño de muestra**

Por conveniencia. Se revisarán expedientes del archivo clínico de todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el periodo comprendido entre octubre 2011 y julio 2014.

**η) Tipo de muestreo**

No probabilístico de casos consecutivos.

**ι) Criterios de inclusión:**

- Pacientes en edad pediátrica.
- Cualquier sexo.
- Con diagnóstico clínico de malformación linfática que hayan recibido tratamiento con OK-432 intralesional.
- Derechohabientes del IMSS.

**φ) Criterios de no inclusión**

- Pacientes con expediente clínico incompleto.

**κ) Criterios de exclusión**

- Pacientes que no hayan concluido el seguimiento posterior al tratamiento.

**Análisis estadístico:**

- Se llevó a cabo el análisis estadístico con la finalidad de obtener medidas

de tendencia central como lo es mediana y como medida de dispersión el rango intercuartil. Se realizó la comparación entre grupos mediante la prueba exacta de Fisher, se consideró una diferencia estadísticamente significativa al observar un valor de  $p$  menor a 0.05, se obtuvieron las conclusiones de acuerdo a los resultados del análisis estadístico.

- Los datos se capturaron en el paquete Microsoft Excel 2010.
- El análisis se realizó en el paquete estadístico SPSS 17.0 para Windows.

### **Aspectos éticos**

La presente investigación se considera sin riesgo ya que solo se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con los diagnósticos establecidos a quienes se les realizó el procedimiento descrito en el protocolo.

Se considera con lo establecido en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y se da cumplimiento a los artículos 13 y 14, del título segundo y de acuerdo al artículo 17 de la misma ley.

Se respetará la confidencialidad de los datos y el anonimato de los pacientes. Los resultados únicamente serán con fines de investigación.

En este estudio se acata lo establecido en los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

El protocolo fué sometido a revisión del Comité Local de Investigación en salud

(CLIS 1302) de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, quienes autorizaron su realización.

## **DESARROLLO DEL ESTUDIO:**

- Antes del inicio del estudio, se solicitó autorización del Comité Local de Investigación en salud (CLIS 1302) de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, posteriormente,
- Se revisó la bases de datos de pacientes específicamente de la clínica de tumores que cumplieron con los diagnósticos ya establecidos en los criterios de inclusión, una vez captados los pacientes,
- Se realizó revisión de expedientes tanto físicos como electrónicos de pacientes a los que se infiltraron con OK-432 como tratamiento esclerosante en el periodo del mes de octubre 2011 y julio 2014, y se eliminaron los que cumplieron algún criterio de exclusión o de no inclusión.
- Se recolectaron los datos en un instrumento diseñado para la recolección de datos que incluyó información sobre las variables de interés (anexo 2). Esta actividad fue realizada por 2 participantes que desconocían el objetivo del estudio para evitar sesgo.
- Una vez recolectada la información se vació en la base de datos electrónica en SSPS versión 17.0 para Windows y se llevó a cabo el análisis estadístico correspondiente.
- Por último, se obtuvieron las conclusiones del trabajo de acuerdo a los resultados del análisis estadístico.

### Recursos materiales:

- a. Archivo y expediente clínico
- b. Hoja de recolección de datos, computadora para capturar datos, impresora y material de escritorio.

Recursos humanos:

- a. Con la participación del director de tesis: Dra. Carmen Leticia Santana Cárdenas, Asesor clínico y metodológico: Dra. Gabriela Ambriz González
- b. Médicos residentes de Cirugía Pediátrica, quienes recabaron los datos.

Recursos financieros:

- a. Los propios del investigador.
- b. No se consideró necesario soporte financiero extra para la realización de este protocolo.

## RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el departamento de Cirugía Pediátrica en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Guadalajara, Jalisco, México. El periodo de estudio comprendió del 01 de Octubre del 2011 al 31 de Julio del 2014. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con malformación linfática que recibieron manejo esclerosante con OK-432.

En dicho periodo, 20 niños con diagnóstico de malformación linfática recibieron tratamiento de escleroterapia con de los cuales uno fue excluido por perderse en el seguimiento. De los 19 pacientes, 12 (63%) correspondieron al género masculino y 7 (37%) al femenino.

En 4 pacientes (21%) se realizó diagnóstico prenatal, a 2 pacientes en el 2do trimestre y 2 pacientes en el 3er trimestre. No se encontró que ninguno de los 19 pacientes presentara alguna malformación congénita asociada.

Los síntomas generados por las malformaciones linfáticas y principal motivo de solicitud de atención médica previos a la infiltración del OK-432, fueron cosméticos en 14 pacientes (74%) y en 5 (26%) cosmético y funcional, en todos los casos dificultad respiratoria.

De acuerdo a sus características radiológicas el tipo de malformación linfática encontrada más frecuente fue macroquística en 13 pacientes (68%),

seguido por mixta en 4 (21%) y microquística en 2 (11%).

La localización más frecuente de la malformación linfática fue en cuello en 15 pacientes (79%), seguido por la presentación en tórax en 3 pacientes (16%) y en 1 paciente (5%) en extremidad pélvica. De las localizadas en cuello 10 (53%) fueron suprahioides y 5 (26%) infrahioides.

En cuanto al tamaño de la lesión, se consideró el diámetro máximo de la malformación linfática, el promedio fue de 8.8 cm, la mediana 10 cm, con un rango de 3-15 cm. De los 19 pacientes, en 8 (42%) midió 10 cm, 4 (21%) midió 8 cm, 3 (16%) midió 5 cm, 2 (11%) midió 12 cm, 1 (5%) midió 15 cm y 1 (5%) midió 3 cm.

A los 19 (100%) pacientes se les solicitaron exámenes de gabinete que incluían radiografía simple, ultrasonido y tomografía computada simple y contrastada, como parte del protocolo de estudio. La relación entre el sitio de presentación y las características de las mismas se muestran en la tabla 1.

Nueve pacientes (47%) habían recibido algún tratamiento previo a la infiltración con OK-432 y recidiva de la malformación linfática; el procedimiento fue cirugía en 5 pacientes (26%), seguido por infiltración de Doxiciclina en 2 pacientes (11%), como se puede ver en la tabla 2.

**Tabla 1. Características del paciente y de la malformación linfática**

Paciente	Sexo	Edad (meses)	Diámetro máximo de la Malformación Linfática previo (cm) a la administración de OK-432	Tipo de Malformación Linfática por USG	Localización
1	M	4	10	Macroquística	Cervical Región Suprahiodea
2	F	36	10	Macroquística	Cervical Región Suprahiodea
3	F	144	8	Macroquística	Cervical Región Suprahiodea
4	M	1	12	Macroquística	Cervical Región Suprahiodea
5	M	2	10	Mixta	Cervical Región Suprahiodea
6	M	15	8	Macroquística	Cervical Región Infrahiodea
7	F	66	5	Macroquística	Cervical Región Suprahiodea
8	M	98	5	Macroquística	Tórax
9	F	77	10	Microquística	Cervical Región Infrahiodea
10	M	87	5	Microquística	Cervical Región Suprahiodea
11	F	17	10	Macroquística	Cervical Región Suprahiodea
12	M	47	10	Macroquística	Cervical Región Infrahiodea
13	M	93	8	Mixta	Extremidad Pelvica.
14	M	1	12	Macroquística	Tórax
15	M	1	10	Macroquística	Cervical Región Suprahiodea
16	M	33	3	Macroquística	Cervical Región Suprahiodea
17	F	32	15	Mixta	Cervical Región Infrahiodea
18	M	37	10	Mixta	Tórax
19	F	156	8	Macroquística	Cervical Región Infrahiodea

**Tabla 2. Tratamiento previo**

<b>Tratamiento previo</b>	<b>Frecuencia</b>
Ninguno	10
Cirugía	5
Doxiciclina	2
Alcohol	1
Inmunoestimulante (Paspát ®)	1
Total	19

Al momento de la primera infiltración, el rango de edad de los pacientes fue de 1 a 156 meses (0-13 años) con una mediana de 36 meses (3 años). Clasificados por cuartiles el 25% fue menor de 4 meses, el 50% menor de 36 meses y el 75% menor de 87 meses (7 años 3 meses).

En los 19 pacientes (100%), se utilizó el ultrasonido como método de imagen para guiar las punciones al realizar la infiltración. En 18 pacientes (95%) se utilizó anestesia durante los procedimientos de infiltración, el cual fue en todos los casos con anestesia general inhalada.

El número promedio de aplicaciones fue de 2.6 ocasiones, una mediana de 2, con un rango de 1-7. En 5 pacientes (26%) fue necesaria una única aplicación, 8 pacientes (42%) ameritaron 2 aplicaciones, 2 pacientes (11%) se infiltraron en 3 ocasiones, como se puede ver en la tabla 3.

**Tabla 3. Tratamiento previo, numero de infiltraciones con OK-432 recibidas, tipo de malformación linfática, localización y respuesta.**

Paciente	Tratamiento previo	Número de infiltraciones ok-432	Tipo de malformación linfática	Localización	Respuesta
1	Alcohol	6	Macroquística	Cervical	Marcada
2	Cirugía	1	Macroquística	Cervical	Completa
3	Inmunoestimulante	2	Macroquística	Cervical	Completa
4	No	7	Macroquística	Cervical	Moderado
5	No	3	Mixta	Cervical	Sin respuesta
6	No	5	Macroquística	Cervical	Marcada
7	No	2	Macroquística	Cervical	Completa
8	Cirugía	2	Macroquística	Tórax	Marcada
9	No	2	Microquística	Cervical	Completa
10	Cirugía	3	Microquística	Cervical	Completa
11	No	2	Macroquística	Cervical	Marcada
12	No	1	Macroquística	Cervical	Completa
13	Cirugía	1	Mixta	Extremidades	Marcada
14	No	1	Macroquística	Tórax	Completa
15	No	4	Macroquística	Cervical	Moderado
16	No	2	Macroquística	Cervical	Completa
17	Doxiciclina	2	Mixta	Cervical	Marcada
18	Cirugía	1	Mixta	Tórax	Completa
19	Doxiciclina	2	Macroquística	Cervical	Completa

La respuesta clínica presentada fue completa en 10 pacientes (53%), marcada en 6 pacientes (31%), moderada en 2 (11%) y uno (5%) no presentó respuesta clínica. Se buscó relación entre el tipo de malformación linfática (macroquística, microquística ó mixta) y el grado de respuesta sin encontrar significancia estadística ( $p=0.7$ ). De igual manera, se buscó relación entre la localización en cuello (suprahioidea e infrahioidea) con el grado de respuesta al tratamiento sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.2$ ).

No hubo significancia estadística entre el tamaño de la malformación linfática y el grado de respuesta a la infiltración de OK-432 ( $p=0.5$ ); tampoco entre la edad de la primera infiltración de OK-432 y el grado de respuesta ( $p=0.5$ ). De la relación entre el tratamiento previo con cirugía u otros agentes esclerosantes y la respuesta clínica, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.4$ ).

Los 19 (100%) pacientes presentaron datos de respuesta inflamatoria (hipertermia, inflamación, hiperemia) posterior a la infiltración con OK-432, autolimitada y que no requirió tratamiento adicional. Ninguno de los pacientes presentó efectos colaterales o complicaciones asociadas a la infiltración.

Uno de los pacientes (5%) ameritó cirugía como tratamiento adicional por falta de respuesta al tratamiento, teniendo como complicación de esta, una parálisis facial izquierda.

Cinco de los pacientes (26%) ameritaron intubación endotraqueal prolongada y traqueostomía como parte del manejo para proteger la vía aérea en algún momento del tratamiento de la malformación linfática, no atribuible a la infiltración con OK-432.

La mediana del tiempo de estancia hospitalaria para estos pacientes fue de 1 día, con un rango de 0-68 días.

El tiempo promedio de seguimiento fue de 15 meses, una mediana de 9 meses, con un rango de 2-94 meses. Ninguno de los pacientes había presentado recidiva de la lesión durante el tiempo de seguimiento hasta el momento del

estudio.

## DISCUSIÓN

Las malformaciones linfáticas representan aproximadamente el 6% de los tumores benignos en la población pediátrica, ambos sexos son igualmente afectados como se reporta en la literatura por Manning S y Algahtani A<sup>15, 44</sup>.

Con éste estudio realizado en pacientes de nuestra Institución tenemos un panorama acerca de la experiencia en el manejo de las malformaciones linfáticas con infiltración de OK-432. No existe ningún estudio en nuestra Institución, si existe un reporte en nuestro país hecho por Mejía M et al.<sup>45</sup>, que arroja resultados similares a los nuestros.

El hallazgo más relevante en el presente estudio es que la escleroterapia con OK-432 tiene un efecto seguro y duradero en el manejo de las malformaciones linfáticas. Es efectivo sin importar la edad del paciente y el tamaño de la malformación linfática. Después de un seguimiento promedio de 15 meses, 53% de nuestros pacientes presentaron una respuesta completa y 95% tuvieron una respuesta favorable. Sin reportes de recidiva durante el período de seguimiento, similar a lo reportado por Weitz-Touretmaa A et al<sup>34</sup>.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio en pacientes con diagnóstico de malformación linfática y escleroterapia con OK-432 concuerdan con lo reportado en la literatura. Churchill P et al<sup>42</sup> realizó una revisión de 23 estudios con un total de 318 pacientes, en la que se refería una respuesta excelente en un 56% y muy buena en un 17%; Weitz-Tuoretmaa A et al<sup>34</sup> en un estudio descriptivo que incluyó 36 pacientes reportó una respuesta completa o marcada y persistente en un 83%, con un periodo de seguimiento en promedio de 6 años.

Ogita S et al<sup>35</sup> describieron en su estudio con 64 niños, una respuesta marcada o total después de la aplicación de OK -432 en 36 (59%), 3 pacientes (7%) de ésta serie que recibieron OK-432 como terapia primaria requirieron cirugía por falta de respuesta; en nuestro estudio 1 (5%) paciente ameritó manejo con cirugía por falta de respuesta.

Las malformaciones linfáticas son detectadas frecuentemente por diagnóstico prenatal aunque un gran porcentaje parece involucionar espontáneamente antes del nacimiento de acuerdo a lo reportado por Manning Et al<sup>15</sup>. En nuestro estudio solo se hizo diagnóstico prenatal en 4 pacientes (21%), difiriendo con lo referido en la literatura, aunque no encontramos un porcentaje absoluto. Será necesario un estudio más amplio para determinar las causas de la falta de diagnóstico prenatal en nuestro medio.

En nuestro estudio no encontramos ninguna malformación congénita asociada; aunque de acuerdo a lo reportado por Oduber Et al<sup>17</sup> y Crooner Et al<sup>18</sup> hay asociaciones descritas en malformaciones linfáticas con síndromes como el de Noonan y Klippel-Trenaunay.

La localización de la malformación linfática más frecuente en nuestro estudio fue en cuello en un 79% concordando con lo reportado en la literatura por Manning et al<sup>15</sup>. Respecto a la localización en cuello, en nuestro estudio se encontraron un 53% suprahioideas y 26% infrahioideas, no encontramos un reporte similar en la literatura consultada, pero es relevante mencionarlo ya que hay reportes de efectividad de acuerdo a la localización en cuello Manning Et al<sup>15</sup>, en nuestro estudio no se encontró relación estadísticamente significativa en

cuanto a localización en cuello y respuesta.

El número máximo de inyecciones de OK-432 que recibieron nuestros pacientes fue de 7, con un promedio de 2.6 y mediana de 2, números similares a lo reportado por Hall N et al<sup>43</sup> que describen número máximo de 5 infiltraciones en su serie, difiriendo de lo reportado previamente por Ogita<sup>46</sup> en la que se describen hasta 16 aplicaciones.

Respecto a la relación entre el tipo de lesión y la respuesta Luzzatto et al<sup>47</sup> reportaron buena respuesta en lesiones macroquísticas infiltradas con OK-432, en nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de lesión y la respuesta clínica.

En nuestro estudio 5 pacientes (26%) tuvieron cirugía previo al tratamiento con OK-432, de éstos el 100% presentó una respuesta marcada o completa; el total de pacientes con una respuesta marcada o completa fue de 16 (84%) por lo que no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta al OK-432 entre niños que ya han sido sometidos a cirugía previa y a los que no. El tratamiento previo con otros agentes esclerosantes con Doxicilina, solución alcoholada ó inmunoestimulante (Paspap) tampoco tuvo relación estadísticamente significativa con la respuesta clínica posterior a la infiltración con OK-432.

No se encontraron efectos colaterales serios o complicaciones relacionados con la aplicación de OK-432, solo datos de respuesta inflamatoria (hipertermia, inflamación, hiperemia) que no ameritaron tratamiento adicional. Reacción esperada a una infiltración exitosa, similar a lo reportado por Weitz-Tuoretmaa<sup>34</sup>.

En nuestro estudio un paciente que no presentó respuesta a la infiltración fue sometido a cirugía teniendo como secuela una parálisis facial izquierda permanente, una de las complicaciones frecuentes asociadas a la cirugía, de acuerdo a lo reportado por Algahtani et al<sup>44</sup>.

En 6 (32%) de nuestros de pacientes fue necesario realizar una intubación endotraqueal y posteriormente traqueostomía para prevenir complicaciones de la vía aérea en algún momento del manejo de la malformación linfática. Similar a lo reportado por Weitz-Tuoretmaa et al<sup>34</sup>.

En nuestro estudio la mediana de tiempo de estancia hospitalaria posterior a la infiltración de OK-432 fue de 1 día, similar a lo reportado por Hall Et al<sup>43</sup>.

## CONCLUSIONES

1. De los pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría IMSS CMNO con diagnóstico de malformación linfática, no observamos diferencia en la distribución por sexo.
2. El 50% de los pacientes con malformaciones linfáticas iniciaron el tratamiento con OK-432 antes de los 3 años.
3. El diagnóstico prenatal de las malformaciones linfáticas es poco frecuente en nuestro medio; es necesario un estudio más amplio para determinar las causas de esto.
4. No se encontraron malformaciones congénitas asociadas.
5. Los principales motivos de solicitud de atención médica fueron cosméticos, en segundo lugar funcionales, de los cuales, la dificultad respiratoria fue el síntoma principal.
6. De acuerdo a sus características radiológicas, el tipo de malformación linfática encontrada más frecuente fue macroquística.
7. La localización más frecuente de la malformación linfática fue en cuello región suprahioidea.
8. El diámetro máximo de la malformación linfática promedio fue de 8.8 cm, con una mediana de 10 cm.
9. Casi la mitad de los pacientes habían recibido algún tratamiento previo, todos con recidiva de la enfermedad. El más frecuente fue cirugía.
10. A todos los pacientes se les realizó radiografía simple, ultrasonido y tomografía como parte del protocolo de estudio.
11. El método de imagen utilizado para guiar las infiltraciones fue en el todos los casos con ultrasonido.
12. El tipo de anestesia utilizada en la mayoría de los casos fue con anestesia general inhalada.
13. El número de infiltraciones por paciente fue en promedio de 2.6, con una mediana de 2.

14. La mayoría de los pacientes presentaron algún grado de disminución en el tamaño de la lesión como respuesta al tratamiento, y en más de la mitad de los pacientes hubo respuesta completa.
15. El tiempo de seguimiento promedio de cada paciente fue de 15 meses, con una mediana de 9 meses, durante este tiempo sin recidiva.
16. No se presentaron efectos colaterales serios o complicaciones relacionadas con la aplicación de OK-432 en pacientes con malformaciones linfáticas.
17. El tratamiento con OK-432 en pacientes con malformaciones linfáticas conlleva poco tiempo de estancia hospitalaria y en la mayoría de las veces es manejo ambulatorio.
18. En la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, el tratamiento de escleroterapia con OK-432 en pacientes con malformaciones linfáticas tuvo un efecto seguro y duradero en los pacientes. Fue efectivo sin importar la edad del paciente al momento de la primera infiltración, el tamaño y tipo de malformación linfática, localización de la misma y si tuvo o no tratamientos previos con cirugía u otro esclerosante.

## Anexos

### Anexo 1- Cuadros

#### Cuadro 1

<b>Clasificación de anomalías vasculares <sup>2</sup></b>			
<b>Tumores vasculares</b>	<b>Malformaciones vasculares de flujo lento</b>	<b>Malformaciones vasculares de flujo rápido</b>	<b>Malformaciones vasculares combinadas</b>
Hemangioma	Malformación capilar	Fistula arteriovenosa	Síndrome de Klippel-Trénaunay, una malformación capilar linfaticovenosa
Hemangioendotelioma kaposiforme	Malformación venosa	Malformación arteriovenosa	Síndrome de Parkes Weber, una malformación capilar arteriovenosa
Angioma en Penacho	Malformación linfática <ul style="list-style-type: none"><li>• Microquística</li><li>• Macroquística</li><li>• Mixta</li></ul>		

Cuadro 2

<b>Estadificación de las malformaciones linfáticas cervicofaciales</b>	
<b>Etapa</b>	<b>Localización de la lesión</b>
I	Unilateral infrahioidea
II	Unilateral suprahioidea
III	Unilateral infrahioidea y suprahioidea
IV	Bilateral infrahioidea
V	Bilateral infrahioidea y suprahioidea

## Anexo 2 - Hoja de recolección de datos

### Hoja universal de recolección de datos clínicos

#### 1.- Datos generales

1.1. Nombre: \_\_\_\_\_

1.2. Sexo \_\_M\_\_F\_\_    1.3. Edad \_\_\_\_\_    1.4. Peso \_\_\_\_\_    1.5. Fecha actual \_\_\_\_\_  
1.6. Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

1.7. Número de afiliación \_\_\_\_\_

1.8. Malformación congénita asociada:    Si    No    Tipo: Gastrointestinales  
Cardíacas    Musculo esqueléticas    Genitourinarias    Sistema nervioso central  
Vasculares    Especificar: \_\_\_\_\_

#### 2.- Malformación linfática

2.1. Tamaño previo al tratamiento \_\_\_\_\_ cm

2.2. Localización \_\_\_\_\_

2.2.1. Si es en cuello: Suprahioideo \_\_\_\_\_    2.2.2. Infrahioideo \_\_\_\_\_

2.3. Tipo    Macroquístico ( $\geq 2 \text{ cm}^3$ )    Microquístico ( $< 2 \text{ cm}^3$ )    Mixto

2.4. Síntomas:    Cosméticos    Funcionales    Ambas    Otros:  
\_\_\_\_\_

2.5. Tratamiento previo a OK-432:    Si    No    Cual: Cirugía    Infiltración de Doxiciclina  
Infiltración de solución alcoholada    Infiltración de Bleomicina  
Infiltración de solución salina al 1%    Otro: \_\_\_\_\_

#### 3. Infiltración de OK-432 Procedimiento

3.1. Guiado por Imagen:    Si    No    Cual: Fluoroscopia    Ultrasonido  
Tomografía    Otro: \_\_\_\_\_

3.2. Anestesia:    Si    No    Cual: Local    Sedación inhalada    General



Anexo 3 – Dictamen de autorización de protocolo

Carta Dictamen

MÉXICO  
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

IMSS

"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1302  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA  
JALISCO, JALISCO

FECHA 26/05/2014

**DRA. CARMEN LETICIA SANTANA CARDENAS**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Experiencia en el uso de OK-432 para el tratamiento de malformaciones linfáticas en la  
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano  
del Seguro Social**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en  
Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la  
calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es  
**A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-1302-30

ATENTAMENTE

**DR. (A). JOSÉ DE JESÚS ARRIAGA DÁVILA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1302

IMSS  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee B, Villavicencio L. "Congenital vascular malformations: General considerations". En: Cronenwett J. L., Johnston K. W., editores. *Rutherford's Vascular Surgery*. 7<sup>th</sup> ed. China: Saunders; 2010.
2. Smithers S, Fishman S. "Vascular anomalies." En: Ashcraft, editor. *Ashcraft's pediatric surgery*. 5<sup>th</sup> ed. United States of America: Saunders; 2010.
3. Mulliken J, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69:412–22.
4. Enjolras O. Vascular tumors and vascular malformations: are we at the dawn of a better knowledge? *Pediatr Dermatol*. 1999;16:238–41.
5. Fevurly R, Fishman S. Vascular anomalies in pediatrics *Surg Clin N Am*. 2012; 92:769-800.
6. Sadler T. *Langman's medical embryology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
7. Folkman J, D'Amore P. Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell*. 1996;87:1153–5.
8. Wang H, Chen Z, Anderson D. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4. *Cell*. 1998;93:741–53.
9. Ramsauer M, D'Amore P. Getting Tie(2)d up in angiogenesis. *J Clin Invest*.

2002;110:1615–7.

10. Karpanen T, Alitalo K. Molecular biology and pathology of lymphangiogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:367–97.

11. Oliver G, Srinivasan R. Lymphatic vasculature development: current concepts. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1131:75–81.

12. Banerji S, Ni J, Wang S, et al. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol* 1999;144:789–801.

13. Hong Y, Harvey N, Noh Y, et al. Prox1 is a master control gene in the program specifying lymphatic endothelial cell fate. *Dev Dyn.* 2002;225:351–7.

14. Karkkainen M, Haiko P, Sainio K, et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nat Immunol.* 2004;5:74–80.

15. Manning S, Perkins J. Lymphatic malformations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 21:571-575.

16. Balakrishnan K, Edwards T, Perkins J. Functional and symptom impacts of pediatric head and neck lymphatic malformations: developing a patient derived instrument. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 147:925–931.

17. Oduber C, van Beers E, Bresser P, et al. Venous thromboembolism and prothrombic parameters in Klippel-Trenaunay syndrome. *Neth J Med.* 2013;71:246–252.

18. Croonen E, Nillesen W, Stuurman K, et al. Prenatal diagnostic testing of the Noonan syndrome genes in fetuses with abnormal ultrasound findings. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21:936–942.
19. Kirsh A, Cushing S, Chen E, et al. Tertiary lymphoid organs in lymphatic malformations. *Lymphat Res Biol.* 2011; 9:85–92.
20. Tempero R, Hannibal M, Finn L, et al. Lymphocytopenia in children with lymphatic malformation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 132:93–97.
21. Kulungowski A, Fishman S. “Vascular Anomalies”. En: Coran A. G., editor. *Pediatric Surgery.* 7<sup>th</sup> ed. USA: Elsevier;2012.
22. Legiehn G, Heran M. A step-by-step practical approach to imaging diagnosis and interventional radiologic therapy in vascular malformations. *Semin Intervent Radiol.* 2010; 27:209-231.
23. Perkins J, Manning S, Tempero R, Cunningham M, Edmons J, et al. Lymphatic malformations: Review of current treatment. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2010;142:789-794.
24. Kitagawa H, Kawase H, Wakisaka M, Satou Y, Satou H, et al. Six cases of children with a benign cervical tumor who required tracheostomy. *Pediatr Surg Int.* 2004; 20:51-54.
25. Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann A, Sesterhenn A, Werner J. Sclerotherapy of lymphangiomas of the head and neck. *Head Neck.* 2011; 33:1649-1655.
26. Zhou Q, Zhen J, Mai H, Luo Q, Fan X, et al. Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck. *Oral Oncology.* 2011; 47:1105-1109.

27. Yura J, Hashimoto T, Tsuruga N, Shibata K. Bleomycin treatment for cystic hygroma in children. *Nihon Geka Hokan*. 1977; 46(5):607–14.
28. Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takahashi T. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. *Br J Surg*. 1987; 74:690-691.
29. Sainsbury D, Kessell G, Fall A, Hampton F, Guhan A, Muir T. Intralesional bleomycin injection treatment for vascular birthmarks: a 5-year experience at a single United Kingdom unit. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 127:2031–44.
30. Burrows P, Mitri R, Alomari A, Padua H, Lord D, Sylvia M, et al. Percutaneous sclerotherapy of lymphatic malformations with doxycycline. *Lymphat Res Biol*. 2008; 6:209–16.
31. Emran M, Dubois J, Laberge L, Al-Jazaeri A, Bütter A, Salam Y. Alcoholic solutions of zein (Ethibloc) sclerotherapy for treatment of lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg*. 2006; 41: 975-979.
32. Impellizzeri P, Romeo C, Borruto F, Granata F, Scalfari G, et al. Sclerotherapy for cervical cystic lymphatic malformations in children. Our Experience with computed tomography-guided 98% sterile ethanol insertion and a review of the literature. *J Pediatr Surg*. 2010; 45: 2473-2478.
33. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa K, et al. OK-432 therapy for lymphangioma in children: why and how does it work? *J Pediatr Surg*. 1996; 31:477-480.
34. Weitz-Touretmaa A, Rautio R, Valkila J, Keski-Säntti H, Keski-Nisula L, Laranne J. Efficacy of OK-432 Sclerotherapy in treatment of lymphatic

malformations: long-term follow-up results. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 271:385-390.

35. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg.* 1994; 29:784-785.

36. Giguere C, Bauman N, Sato Y, Burke D, Greinwald J, Pransky S, *et al.* Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy a prospective multi-institutional trial. *Arch Otolaryngol Head neck surg.* 2002; 128:1137-1144.

37. Laranne J, Keski-Nisula L, Rautio R, Rautiainen M, Airaksinen M. OK-432 (Picibanil) therapy for lymphangiomas in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002; 259:274-278.

38. Shiels II W, Kenney B, Caniano D, Besner G. Definitive percutaneous treatment of lymphatic malformations of the trunk and extremities. *J Pediatr Surg.* 2008; 43:136-140.

39. Rodríguez J, Cáceres F, Vargas P. Manejo del linfangioma con infiltración de OK-432. *Cir Pediatr.* 2012; 25:201-204.

40. Peters D, Courtmanche D, Heran M, Ludemann J, Prendiville J. Treatment of cystic lymphatic Vascular Malformations With OK-432 sclerotherapy. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006; 118:1441-1445.

41. Poldervaart M, Breugem C, Speleman L, Pasmans S. Treatment of lymphatic malformations with OK-432 (Picibanil): Review of the literature. *J Craniofac Surg.* 2009; 20:1159-1162.

42. Churchill P, Otal D, Pemberton J, Ali A, Flageole H, Walton J. Sclerotherapy for

lymphatic malformations in children: a scoping review. *J Pediatr Surg.* 2011; 46:912-922.

43. Hall N, Ade-Ajayi N, Brewis C, Roebuck D, Kiely E, Drake D, Spitz L, et al. Is intralesional injection of OK-432 effective in the treatment of lymphangioma in children? *Surgery.* 2003; 133:238-242.

44. Algahtani A, Nguyen L, Flageole H, Shaw K, Laberge J. 25 years' experience with lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg.* 1999; 34:1164-1168.

45. Mejía M, Sánchez J, Reyes R, Lezama P, Ogita S, Bracho E, et al. Tratamiento de linfangiomas con OK432 (Picibanil). *Pediatr Mex.* 2005; 8:5-9.

46. Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, Tokiwa K, Nagashima M, Iwai N. OK-432 therapy for unresectable lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg.* 1991; 26:263-268.

47. Luzzatto C, Midrio P, Tchaprassian Z, Guglielmi M. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432. *ArchDis Child.* 2000; 82:316-318.