



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LAS MALFORMACIONES
LINFÁTICAS (EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ CON OK432)

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
CIRUGÍA PEDIÁTRÍA

PRESENTA

DR. RICARDO TOMÁS REYES RETANA VALDÉS

TUTOR DE TESIS

DR. EDUARDO BRACHO BLANCHET



Ciudad de México, febrero 2001.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LAS MALFORMACIONES
LINFÁTICAS (EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ CON OK432)**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

DR. RICARDO TOMÁS REYES RETANA VALDÉS

TUTOR DE TESIS:

DR. EDUARDO BRACHO BLANCHET

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2001

ÍNDICE:

DEDICATORIA	3
ANTECEDENTES	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
OBJETIVOS	9
MÉTODO	9
MUESTRA	9
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	10
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	10
VARIABLES	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIÓN	15
BIBLIOGRAFÍA	15
TABLAS	18

DEDICATORIA

A Dios y a mis padres REYNALDO y MARTHA, quienes me dieron la vida y me hicieron el ser humano que soy.

A PATY, MARÍA, ANDREA, RICARDO y PATRICIO por ser el motor y mi razón de existir.

A mis HERMANAS y SOBRINOS.

A EDUARDO por ser mi amigo y maestro.

A TODOS los que intervinieron en mi educación, especialmente JAIME NIETO y GERARDO BLANCO.

ANTECEDENTES:

Los linfangiomas son malformaciones congénitas del sistema linfático.

El interés en el estudio por las malformaciones linfáticas, ha sido mucho desde su primera descripción por Redenbacher en 1828 y el consenso general es que no son tumoraciones sino “malformaciones linfáticas”. (1)

Su etiología aún no bien esclarecida parece tener un fondo genético. Sabin y colaboradores proponen que el sistema linfático se desarrolla de 5 sacos primitivos que emergen del sistema venoso. Con origen como yemas primitivas del saco yugular que se expanden centrífugamente para formar el sistema linfático, mientras McClure y Huntignton proponen que el sistema linfático se desarrolla de hendiduras mesenquimales en el retículo del plexo venoso y se expanden centrípetamente hacia el saco yugular. (11)

Las malformaciones linfáticas se producirían por bloqueo congénito o secuestro del sistema linfático primitivo. El grupo de investigadores de St Jude Childrens Research Hospital en septiembre de 1999 mencionan el

gene Prox 1 como primordial en el desarrollo del sistema linfático y lo toman como un marcador genético específico para analizar el desarrollo del sistema linfático en condiciones normales y patológicas. Demostraron al bloquear en ratones este gene y detener así la formación total del sistema linfático su papel primordial en el desarrollo de este sistema. Por lo que Prox 1 podría ser considerado un marcador en la evolución y pronóstico de tumoraciones de origen linfático. (12)

La clasificación ha variado durante el tiempo siendo de las más populares la propuesta por Landing y Faber.

Linfangiomas simples es compuestos por canales de 3 paredes linfáticas, Cavernosos con espacios linfáticos dilatados con tejido estromal fibroso circundante y linfangiomas quísticos compuesto por quistes revestidos por endotelio que varían en tamaño desde milímetros hasta varios centímetros. Los tipos puros son raros y la mayoría tiene de los 3 patrones. (1)

Histológicamente el linfangioma se considera como una condición benigna, sin embargo su forma de crecimiento hace que no haya un borde claro con

las estructuras vecinas lo que hace que con frecuencia se encuentren dentro de la lesión en lugar de desplazados por la lesión.

Su frecuencia varía según los diferentes reportes con rangos que van de 4 por 10000 a 1 por 16,000 nacimientos pero todos coinciden en que la mayor proporción de ellos se encuentran localizados en cabeza y cuello(75%) seguidos por localización en tronco, axila y extremidades.

En la localización cervicofacial no parece haber predisposición por lado. (5)
El sitio de la lesión determina la sintomatología pues puede ser desde solo deformidad hasta obstrucción de vía aérea, disfonía parálisis facial y diafragmática entre otros. (4)

La terapia clásica con cirugía inicialmente dejaba secuelas importantes pues al estar involucradas estructuras nerviosas y no poderse establecer un plano de disección durante la resección muchas de estas eran dañadas con compromiso sensorial y motriz del área afectada, de ahí la gran cantidad de pacientes que terminaron con traqueostomía o con deformidades por parálisis facial como resultado de las grandes intervenciones donde además se reportaba frecuentemente gran pérdida de sangre. (4)

Muchos tratamientos no quirúrgicos han sido propuestos con sustancias esclerosantes no habiendo demostrado resultados satisfactorios, Se ha utilizado bleomicina (7) que además tiene riesgo de producir fibrósis pulmonar y otras como solución glucosada al 50% sin ningún resultado consistente.

La terapia con medicamento sistémicos como interferón alfa también han sido propuestas pero los resultados no son alentadores además del alto costo y el tiempo largo de tratamiento. (11)

La terapia con OK 432 ha sido propuesta en principio por Ogita y colaboradores y validada por nuestra experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. (2)

El OK 432 (PICIBANIL) Es un liofilizado de baja virulencia obtenido de una cepa (su) de streptococo pyogenes el cual ha perdido su estreptolisina S, incubado con penicilina G, utilizado inicialmente para tratar tumores ováricos y cuyo primer empleo en malformaciones linfáticas fue descrito por Ogita y colaboradores en 1987. (8)

EL mecanismo no totalmente conocido produce una reacción inflamatoria intralesional que aumenta la actividad de los leucocitos(NK) que parece estar mediada por interferón gamma y aumento en factor de necrosis tumoral e interleucinas como se demostró en tumor de ovario previamente. Esta reacción permite incremento en la permeabilidad del endotelio resultando en la contracción del quiste. (9)

Los reportes previos en la literatura por el grupo de Ogita mencionan inicialmente 9 casos con respuesta muy buena en 8 con higroma quístico. Posteriormente de 23 pacientes con una respuesta total en 10, marcada en 8, leve en en 3 y sin respuesta en 2 casos y en 1996 amplía su reporte a 64 casos demostrando reducción en 92% de los macroquísticos siendo la respuesta solo del 42% en las lesiones microquísticas Por ultimo Smith y cols publican seis casos donde la respuesta fue solo limitada y excelente a las lesiones macroquísticas. (2)

Las reacciones adversas descritas para la utilización del medicamento van desde fiebre y dolor local hasta parálisis diafragmática disfagia y obstrucción de vía aérea. (6)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Dada la frecuencia vista de este padecimiento en nuestro hospital y dado que como tratamiento en forma primaria se ha utilizado utilizado desde 1995 considero importante la evaluación de los resultados obtenidos en nuestra Institución en forma objetiva.

EL OBJETIVO PRIMARIO:

Determinar la tasa de éxito para el tratamiento de las malformaciones linfáticas con ok432 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Si existe diferencia en el éxito del tratamiento con Ok 432 dependiendo del tipo de malformación

Conocer el número de aplicaciones y el tiempo entre ellas para lograr el éxito

Conocer los efectos secundarios a la aplicación del medicamento

MÉTODO:

Fue un estudio retrospectivo, longitudinal observacional y comparativo.

MUESTRA:

Se incluyeron los pacientes con malformaciones linfáticas tratados en el Hospital Infantil de México de 1995 a 2001.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se excluyeron aquellos pacientes que de quien no se tenga expediente en el Hospital Infantil.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Se eliminaron pacientes que no fueron tratados en nuestra institución o que no volvieron después de la primera aplicación

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para el análisis estadístico los datos se concentraron en hojas de estadística en forma manual. Se utilizó la estadística descriptiva para analizar los datos obteniendo medidas de tendencia central frecuencia, promedio, mediana y moda dependiendo de la distribución de las variables, Para las variables cualitativas en cuanto a comparación de éxito y fracaso se utilizó t de student y para cualitativas chi cuadrada.

VARIABLES DE ESTUDIO:

DEPENDIENTES:

Resolución Notable: Desaparición completa(conceptual) Resolución total del tamaño de la malformación(operacional).

Con efecto: Desaparición de la mayoría(conceptual=) Disminución del 50% de la malformación (operacional)

Encogimiento: Disminución del tamaño en menos del 50%

Sin efecto: Sin cambio en el tamaño de la lesión

INDEPENDIENTES:

Localización: Sitio donde se halla la malformación

Edad al diagnóstico: Tiempo transcurrido entre nacimiento e inicio de los síntomas.

Cuadro clínico: Signos y síntomas relacionados con el padecimiento

Edad de 1ª infiltración: Tiempo transcurrido entre nacimiento y primera aplicación.

Tipo de malformación: Quística, Esponjosa y Mixta.

Respuesta de las infiltraciones: Efecto buscado

Número de infiltraciones: Cantidades de aplicaciones de OK

Intervalo entre infiltraciones: Tiempo transcurrido entre aplicaciones

RESULTADOS:

Se revisaron 62 expedientes, de los cuales se analizaron 55. Se excluyeron el resto por no contar con seguimiento posterior a la primera infiltración.

La mayoría se presentaron en el primer año de la vida. La edad de la primera infiltración fue de 17 meses (mas menos) 25 (0-35) con mediana en 17.

La presentación más frecuente (75%) de los casos fue cara y cuello seguido de tronco y menos frecuentemente en extremidades.

El diagnóstico fue corroborado ultrasonográficamente.

La frecuencia del tipo fue 28 quístico 21 esponjoso y 6 mixto.

La respuesta solo con infiltración de OK fue notable en 49% con efecto en 18% encogimiento en 27% y sin efecto en 6% variando de acuerdo al tipo como se presenta en la tabla (1).

El número de infiltraciones vario de 1 a 13, sin registrarse respuesta significativa después de la 5ª, infiltración en ninguno de los casos.

Los que tuvieron mejor respuesta fueron los de quistes grandes.

El seguimiento promedio fue de 2 a 70 meses.

El intervalo de aplicación fue de 4 a 6 semanas y las complicaciones fueron fiebre, sangrado dolor y en solo un caso obstrucción respiratoria.

DISCUSIÓN:

Le edad de presentación fue en el primer año de la vida aunque a pesar de ser una patología congénita no se presentó en la época neonatal primordialmente.

La localización como en el resto de la literatura fue predominantemente en cabeza y cuello.

En nuestra experiencia, la respuesta al OK como tratamiento único por considerarse efecto notable correspondió al 46%, más bajo que lo reportado por Ogita en su primera serie, donde no está especificado la relación entre tipo de la malformación y la respuesta y más acorde con el segundo reporte donde las malformaciones macroquísticas tienen mejor respuesta. (1)

La clasificación de exitoso para nosotros es mantener el OK432 como único tratamiento y no incluimos en este rubro a los que tienen respuesta mayor del 50 como en otras series.

El intervalo de aplicaciones de OK432 en estos casos no permite valorar si hay respuesta diferente dependiendo del tiempo de aplicación ya que en la mayoría de los casos se aplicó entre 4 y 6 semanas sin cambios significativos en respuesta.

Los efectos adversos no fueron diferentes a los reportados previamente.

CONCLUSIONES:

La terapia con OK432 es segura con una tasa de efectividad aceptable.

Con pocas complicaciones,

El número de aplicaciones no debe exceder a 5.

Queda campo abierto para futuras investigaciones en cuanto a OK 432 y selección de pacientes para mejorar tasa de respuesta

La terapia con OK 432 puede ser una herramienta útil para disminuir el volumen y hacer cirugía menos extensa.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ogita S, Tsuto T ,K Tokiwa, T Takahashi. Intracystic injection of OK432. A new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. Br J of Surg. 1987. Vol 74. August:690-91
2. Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, Tokiwa K, Nagashima M , Ivan Naomi. OK-432. Therapy for unresectable Lymphangioma in Children. Journal of Pediatric Surgery. 1991;3:263-27

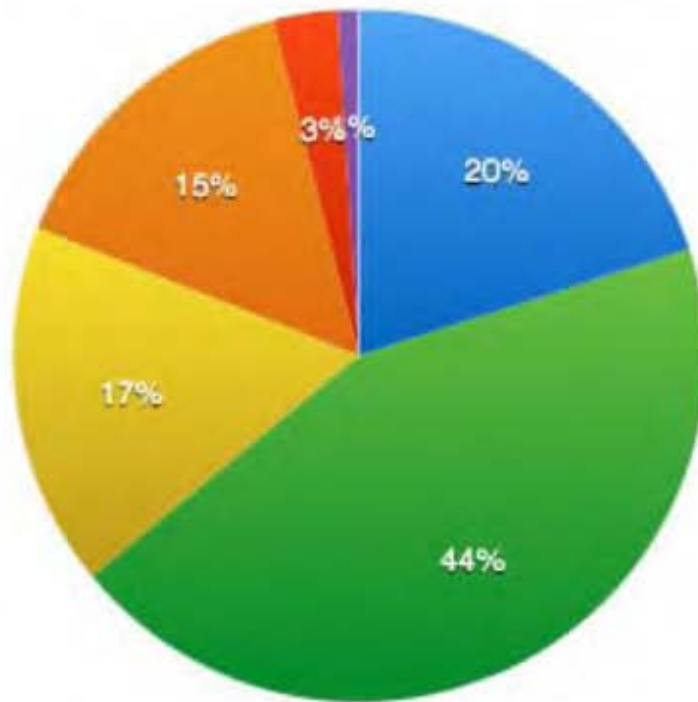
3. Brewis C, Pracy J, Albert D. Treatment of lymphangiomas of the head and neck in children by intralesional injection of OK432 (Picibanil). Clin Otolaryngol. 2000;25:130-134
4. Richard J.H. Smith, Diane K Burke, RN Yutaka Sato, Rolland I Poust, Ken Kimura, Nancy Bowmann. OK432 Treatment for Lymphangiomas. Arch Otolaryngol. Head and Neck Surg. 1996;122. Nov 1996
5. Brewis C, JP Pray & DM Albert: Treatment of lymphangiomas of the head and neck in children by intralesional injection of OK 432 (Picibanil) : Clin Otolaryngol 2000: 25.
6. Hamor H Renacle M, Youssef A Moulin D, Francois G, Claris D. Surgical management of parapharyngeal cystic hygroma causing sudden airway obstruction. Head and Neck Surg 1988; 10:406-410.
7. Yura J, Hashimoto T, Tsuruga N: Bleomycin treatment for cystic hygroma in children. Arch Jpn Chir 46:601-611. 1977
8. Nagao K. Studies on treatment of pleural carcinomatosis with special reference to effect of OK 432. Chiba Medical Journal 1982;58:345-53
9. Ishida N, Hoshino T. A streptococcal Preparation as a Potent Biological Response Modifier OK-432 2nd ed. Amsterdam: Excerpta Medica, 1985:60-2

10. Philil A. Matorin, M. The Bobby R Alford Department of Otorhinolaryngology and Communicative Sciences. Grand Round Archives: Lymphatic Malformations of the head and Neck. June 16. 1994.81
11. Reinhardt M, Nelson S, Sencer S, Bostrom B, Kurachek S, Nesbit M: Treatment of Childhood Lymphangiomas with Interferon Alfa. Journal of Pediatric Hematology/oncology 19(3):232-236, 1997
12. St Jude Childrens Research Hospital News and Events. Prox 1 Gene Proves Crucial to Lymphatic System Development. 1999 Archives. September 22, 1999

TABLAS:

Distribución por edad

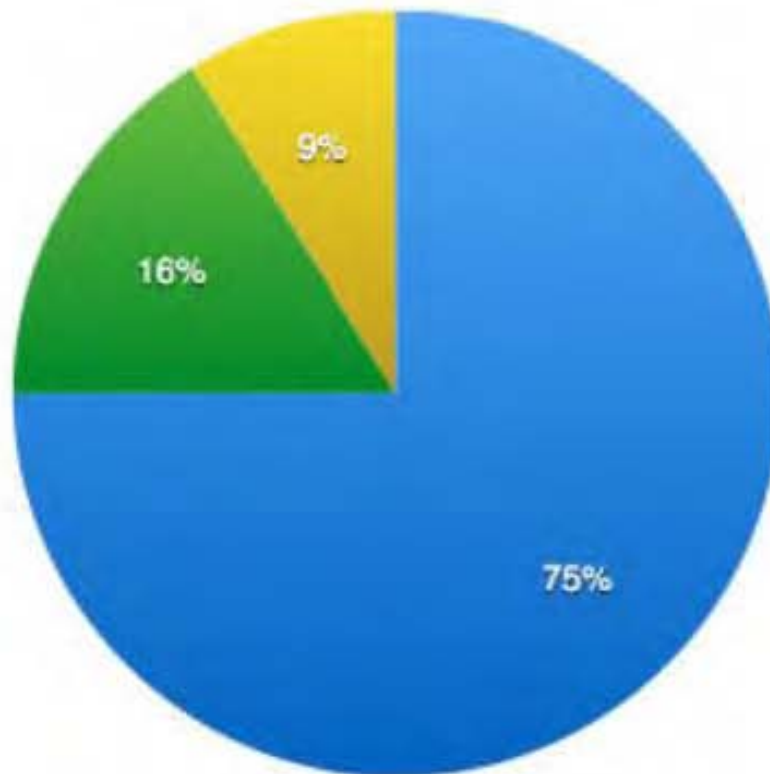
● RN ● Lact. Menor ● Lact. Mayor ● Preescolar ● Escolar ● Adolescentes



Localización

Localización

● Cara y cuello ● Tronco ● Extremidades



Presentación clínica

■ Aumento de volúmen ■ Dificultad respiratoria ■ Disfagia



Numero de infiltraciones	Numero de pacientes	Notable	Con efecto	Encogimiento	Sin efecto
1	14	8 (57.14%)	3 (21.42%)	1 (7.14%)	2 (14.28%)
2	8	5 (62.5%)	2 (25%)	1 (12.5%)	
3	6	3 (50%)	2 (33.33%)		1 (16.68%)
4	8	2 (25%)	2 (25%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)
5	7	2 (28.57)	1 (14.28%)	2 (28.57%)	2 (28.57%)
6	3		1 (33.33%)	1 (33.33%)	1 (33.33%)
7	2		1 (50%)		1 (50%)
8	1			1 (100%)	
9	2		1 (50%)	1 (50%)	
10	2				2 (100%)
11	1				1 (100%)
12	0				
13	1			1 (100%)	