



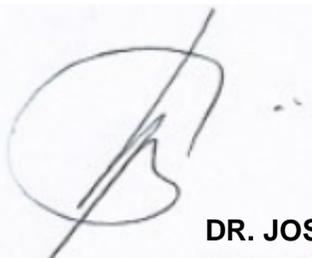
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**MANEJO INTEGRAL DE LAS MALFORMACIONES
LINFÁTICAS EN PEDIATRÍA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:



P E D I A T R Í A

DR. JOSÉ EDUARDO PORTILLO MORALES

DIRECTOR DE TESIS: DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE



Ciudad de México

Febrero 2020



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).

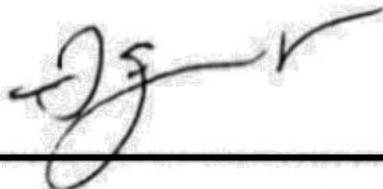
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición 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 ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ**

AUTORIZACIONES

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE

ASESOR CLINICO Y METODOLOGICO

**JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA, HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**

AGRADECIMIENTOS

A Rosy, por inspirarme con ese espíritu de guerrera, con esa garra que te distingue para aferrarte a tus metas, gracias por ser la base de lo que he llegado a ser hasta ahora y por darme todo, gracias porque has hecho que este camino sea más fácil de recorrer, te quiero madre.

A mi familia, por creer en mí, por recordarme de donde son mis raíces, por aún hacerme sentir que mi hogar está esperándome.

A mis hermanos: Momo, Michel, Alan, Richo, Pipo, Ulises, gracias por las aventuras, las risas, los problemas, las peleas, los abrazos, la música, la cerveza, pero sobre todo gracias por estar ahí.

A Mariana, por demostrarme que no toda mi familia se quedó lejos, por ser esa luz en una ciudad desconocida, gracias por inspirarme por la manera en como haces tu trabajo hacia el cuidado de los niños, por ejercer con esa pasión, gracias por darme tu amor de una manera tan sincera, gracias que nunca llegarán a ser suficientes.

A todos los niños, mi conocimiento, mi fuerza y mi corazón es para ustedes.

Todo arde si le aplicas la chispa adecuada

Enrique Ortiz de Landázuri Izarduy

INDICE

TEMA	PAGINA
1. Introducción	5
2. Antecedentes	7
3. Marco teórico	9
4. Planteamiento del problema	14
5. Pregunta de investigación	14
6. Justificación	14
7. Objetivos	14
8. Hipótesis	15
9. Métodos	15
10. Lista y descripción de Variables	16
11. Plan de análisis estadístico	19
12. Consideraciones éticas	20
13. Resultados	21
14. Discusión	30
15. Conclusión	40
16. Limitaciones del estudio	42
17. Referencias bibliográficas	43
18. Anexos	48

INTRODUCCIÓN

La evaluación y tratamiento de las malformaciones linfáticas de cabeza y cuello ha venido cambiando debido a estudios de investigación en las últimas 2 décadas de investigación clínica y estudios básicos investigación científica, se ha visto que no son el resultado de una vasculogénesis alterada, sino que surge de anomalías genéticas en células específicas dentro de la malformación. (1) (2)

La investigación sobre las ML se ha centrado en la nomenclatura, el diagnóstico y evaluación de la eficacia del tratamiento invasivo. Investigación básica de la ciencia utilizando biología y genética molecular han revelado la causa genética específica de algunas ML, lo que ha creado la posibilidad de tratamiento médico específico para ellas. El diagnóstico prenatal de las ML se realiza comúnmente mediante ecografía, la translucencia en el tejido blando del cuello posterior con engrosamiento de la nuca sigue siendo llamado hígroma quístico en la literatura obstétrica y estas lesiones radiotransparentes en la región nugal indican un aumento en el riesgo de cariotipo fetal anormal, mientras que las lesiones linfáticas del cuello ventral no confieren este mismo riesgo. Existen ahora pruebas de detección altamente sensibles y específicas (pruebas prenatales no invasivas) que permiten el muestreo directo del ADN fetal a partir de la sangre materna, sin necesidad de procedimientos invasivos.

Tras la finalización del Proyecto del Genoma Humano, el desarrollo de la tecnología de secuenciación de ADN masivamente paralela ha permitido la exploración detallada de genética molecular que causa condiciones raras y contribuye a neoplasias, incluyendo a las ML y el resto de las malformaciones vasculares.

En 2015, se descubrió que la mayoría de las ML son causadas por una mutación somática postcigótica del gen PIK3CA (subunidad catalítica alfa del fosfatidilinositol 3-quinasa), se han detectado mutaciones en este gen en otros tipos de tejido, las mutaciones somáticas difieren de las mutaciones germinales en que el área afectada se aísla a un tipo de célula específica o región anatómica, que da aumento al mosaicismo celular, una implicación importante aquí es que las mutaciones patogénicas no están necesariamente presentes en la sangre, la mayoría de las muestras de tejido de las ML para pruebas genéticas evidenció la mutación somática PIK3CA en el endotelio linfático. Se ha visto que las células que contienen mutaciones somáticas producen cambios fenotípicos en células adyacentes con genomas normales; esto da como resultado un aspecto histológico anormal en el tejido malformado.

Las mutaciones del gen PIK3CA están asociadas a incremento del tamaño celular, por lo tanto, crecimiento excesivo de tejido y de algunos tumores malignos (3) esta hiperfunción explica el crecimiento en la mayoría de las ML, por lo tanto, la supresión de este gen puede ser la base de éxito en el tratamiento de estas malformaciones, incluidas las recalcitrantes a tratamientos previos.

En la actualidad existen diversas modalidades de tratamiento para el manejo de las ML; la resección quirúrgica, el tratamiento esclerosante mediante infiltración con diferentes agentes como el OK-432, bleomicina, doxiciclina y el tratamiento sistémico con fármacos como el sirolimus o el sildenafil, todos con tasas de éxito (reducción de la lesión) variables. A la fecha no existe un algoritmo específico para el manejo de estas malformaciones vasculares. (4)

ANTECEDENTES

Hellman y cols. en 1992 recomendaron la resección quirúrgica como tratamiento de elección; sin embargo, este tipo de tratamiento comprende una comorbilidad importante, como lesiones nerviosas o vasculares, además de una elevada tasa de recurrencia.

En 1987 el OK-432 (Picibanil® Chugai Pharmaceutical) fue introducido por Ogita y cols., como un agente esclerosante compuesto por un liofilizado de baja virulencia sustraído del *Streptococcus pyogenes* del grupo A de origen humano, incubado en penicilina G y con una incapacidad de producir estreptolisina “S” para el manejo de casos irreseccables de malformaciones linfáticas en pacientes pediátricos, demostrando excelentes resultados (regresión total en 8 de 9 pacientes, 2 de ellos con resección quirúrgica parcial previa).

En 1995 Howard I. Molitch y cols. utilizaron la bleomicina como agente esclerosante para el tratamiento de 5 pacientes (niños y adultos) con malformaciones linfáticas en diferentes topografías, mostrando reducción del linfedema y disminución de los síntomas.

En 2009 Sánchez NJ, Mejía SR, Sánchez MVJ, Jiménez UPS y col. Mostraron resultados de 12 pacientes mexicanos con ML sublinguales tratados con OK-432 mostrando excelentes resultados en 7 de ellos y reducción parcial en 5 de ellos, ameritando una resección quirúrgica posterior en algunos con lesión residual.

En 2014 Gregory Torres-Palomino,* Gabriela Juárez-Domínguez,* Lucía Méndez-Sánchez**, en su trabajo Escleroterapia en malformaciones linfáticas infantiles (An Med (Mex) 2014; 59 (2): 127-132), realizaron una revisión sistemática de la literatura desde 1995 a 2012, obteniendo 49 publicaciones, de las cuales de manera individual se estudió a 155 pacientes pediátricos de diferentes países (excepto México) que fueron tratados con tratamiento intralesional: OK-432, bleomicina y tratamientos “mixtos” (tetradecil sulfato de sodio, doxicilina, etanol y la combinación bleomicina/OK-432) obteniendo como resultado que la terapia infiltrativa con OK-432 tuvo el mayor porcentaje de éxito con 60.8%, en comparación con bleomicina y tratamientos mixtos, 47% y 20% respectivamente.

En 2015 Bagrodia et al., en su trabajo “Management of lymphatic malformations in children” (Curr Opin Pediatr 2015, 27:356–363) hace una revisión de la literatura acerca de las distintas modalidades terapéuticas para el manejo de estas lesiones, recomienda el tratamiento conservador (vigilancia) como primera intervención, sobre todo en ausencia de síntomas o afección estética, la escleroterapia con distintos agentes como el OK-432, bleomicina, doxiciclina,

etanol, tetradecil sulfato de sodio o la pingianmicina para el manejo de lesiones de carácter macroquístico, resección quirúrgica para pacientes con compromiso de la vía aérea, refractariedad a tratamiento esclerosante o en pacientes con malformaciones de tipo microquístico, ablación por radiofrecuencia en lesiones orales y tratamiento con láser a base de dióxido de carbono para lesiones cutáneas, además hace mención de nuevos tratamientos emergentes con fármacos como sirolimus, propranolol y sildenafil cuya efectividad está basada en el entendimiento genético de las ML.

MARCO TEÓRICO

Las malformaciones vasculares linfáticas erróneamente denominadas también como “linfangiomas”, son malformaciones congénitas y raras de los vasos linfáticos, consisten en sacos linfáticos secuestrados y dilatados, sin comunicación con el sistema linfático periférico, aparecen en ambos sexos por igual con una incidencia a nivel mundial de 1 caso por cada 2000 a 4000 recién nacidos vivos y constituyen el 5.6% de todas las lesiones benignas de la infancia (5). El 50% al 60% se diagnostican al nacimiento y el resto a partir de los 2 años de edad. (6) Tienden a ocurrir en áreas de mayor vascularidad linfática como el cuello y cara en un 90%, (7) aunque también pueden ocurrir en región axilar, mediastino superior, mesenterio, retroperitoneo, pelvis y miembros inferiores. Existe cierta asociación con algunos síndromes como Síndrome de Turner y Noonan. (8)

Su forma de presentación clínica es la de una tumoración subyacente a piel sana, que en ocasiones puede acompañarse de retracción de la misma o con presencia de hoyuelos, generalmente no dolorosa, en ocasiones la piel que recubre puede ser de tono azul debido a la presencia de sangre dentro de la malformación y la sintomatología va directamente relacionada con la compresión de la lesión. El crecimiento de la misma va siendo progresivo y proporcional al crecimiento del paciente. El aumento repentino de volumen puede deberse a una infección o a una hemorragia intraquística. (Ver anexo 1)

Las lesiones sobre infectadas aparecen como masas tensas, calientes y eritematosas; en estos casos está indicado el tratamiento antibiótico empírico. La hemorragia intraquística es menos frecuente, aunque puede aparecer secundaria a un traumatismo o suceder de manera espontánea. La lesión aparece aumentada de tamaño súbitamente, con cambio de coloración y equimosis y, en algunos casos, con aumento de temperatura local. (9)

CLASIFICACIÓN

Mulliken y Glowacki en 1982 basándose en parámetros histológicos dividen las malformaciones vasculares y los hemangiomas como 2 entidades diferentes, (10) en 1993, Jackson y cols., propusieron una clasificación radiológica basada en el flujo y la hemodinamia. Las dividieron en alto flujo (fístula arteriovenosa, malformación arteriovenosa) y bajo flujo (malformaciones capilares, venosas, linfáticas). Toda malformación vascular que presenta un canal arterial involucrado será de “alto flujo” y toda malformación que no lo tiene es de “bajo flujo”. En 1996, la International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) aceptó y expandió esta clasificación, que es la más utilizada en la actualidad. Conceptualmente, la ISSVA definió dos

tipos de anomalías, las malformaciones vasculares y los tumores vasculares (el más frecuente es el hemangioma). En 2014, la ISSVA amplió esta clasificación en función de las permanentes investigaciones y actualizaciones en el tema. Se mantiene la división de las malformaciones vasculares en simples y combinadas, y se incorpora, entre otras, una sección relacionada con la asociación con otras anomalías y síndromes. Las malformaciones linfáticas, categorizadas como simples, son subdivididas a su vez en macroquísticas, microquísticas y combinadas. (11) (12) Se considera que la diferencia es clínica, y que las lesiones macroquísticas se distinguen por la facilidad para realizar un tratamiento percutáneo, aunque existen algunas publicaciones que establecen una medida de corte de 1 a 2 cm en su diámetro para diferenciarlas.

En cuanto a sus características histopatológicas se tratan de vesículas claras a blanquecinas que pueden encontrarse vacías o con presencia de contenido proteínáceo con abundantes macrófagos y linfocitos, al microscopio se observan recubiertas de endotelio linfático cuyas células son inmunopositivas para podoplanina (D2-40) y LYVE-1. Otro término mal utilizado para denominar a estas malformaciones, el cual es objeto de confusión, es el de higroma quístico, el cual hace referencia a una acumulación de linfa por mal desarrollo de los sacos linfáticos en la zona posterior del cuello que generalmente se detecta de manera prenatal en el primer trimestre del embarazo (entre la semana 10 y 14 de gestación) y se puede sospechar por un aumento del grosor del cuello de 2.5 mm o más, es imprescindible la presencia de septos para poder denominar esta lesión como higroma quístico así como un diámetro de 6.5 a 7.9 mm, el resto solo se considera como un simple aumento de la translucencia nucal. Este hallazgo ultrasonográfico, así como la presencia del higroma se asocian con mayor riesgo de aneuploidías, malformaciones cardíacas y mayor mortalidad perinatal. Se ha visto una correlación de hasta el 50% de Síndrome de Down o Síndrome de Turner con la presencia de higroma quístico. (13)

Tomando esto en cuenta, es importante establecer una diferencia con las malformaciones vasculares linfáticas, las cuales se presentan en la zona submandibular, supraclavicular y anterolateral del cuello, usualmente detectadas en el segundo o tercer trimestre y no relacionadas con aneuploidías, por lo tanto con una mortalidad notablemente menor en comparación con el higroma quístico, en estos casos la mortalidad perinatal va relacionada principalmente a problemas de obstrucción de la vía aérea, sin embargo se ha visto que son lesiones generalmente compresibles, que permiten una intubación adecuada para proteger la vía aérea. Por lo tanto, el asesoramiento prenatal con personal capacitado y relacionado con dichas patologías, es imprescindible para establecer un plan terapéutico y así un mejor pronóstico. (14)

EVALUACIÓN

En general, para todas las anomalías vasculares, la ecografía Doppler y la resonancia magnética (RM) son los métodos de preferencia para la correcta y completa evaluación y seguimiento de los pacientes. Ecografía: En las lesiones macroquísticas se observan múltiples imágenes quísticas de diferentes tamaños, separadas por septos ecogénicos. En caso de sangrado, se observan imágenes quísticas ecogénicas o con niveles líquidos. Las lesiones microquísticas se presentan como imágenes ecogénicas, de límites poco definidos. En las lesiones mixtas, encontramos imágenes quísticas dentro de un área ecogénica. No se observa flujo en el interior de las formaciones quísticas, aunque se puede evidenciar vascularización en los septos que las separan. Las lesiones microquísticas no tienen flujo. (15) (16). Resonancia magnética: Permite evaluar la extensión, la profundidad y la relación con las estructuras adyacentes, conocer la extensión hacia el tórax y el compromiso de la vía aérea en las malformaciones de la cabeza y el cuello. Las lesiones macroquísticas presentan contenido hiperintenso en las secuencias T2 y de baja intensidad en las secuencias T1, con refuerzo posterior a la administración de contraste en los tabiques. Las lesiones microquísticas, en general, se presentan como áreas homogéneamente hiperintensas en las secuencias T2. (17) (18) (Ver anexo 2)

TRATAMIENTO

El OK-432, también llamado Picibanil, que es un compuesto liofilizado de baja virulencia, sustraído de la bacteria del *streptococcus pyogenes* del grupo A de origen humano. Ha sido incubado en penicilina G que le incapacita para producir estreptolisina S. Está contraindicado su uso en pacientes alérgicos a b-lactámicos por riesgo de anafilaxia (19). Así mismo, el uso de antibioticoterapia concomitante con el momento de actuación del OK-432 puede hacer disminuir su eficacia. (20)

Ogita y cols. describieron su mecanismo de acción en las ML describiendo un aumento en la malformación linfática de células inflamatorias (especialmente neutrófilos y macrófagos), de células *natural killer* (CD56+), de linfocitos T (CD3+) y un aumento de TNF e IL-6 que incrementa la permeabilidad del endotelio de la ML, provocando su drenaje linfático y consecuente vaciamiento de los espacios quísticos con colapso y esclerosis circunscrita a las paredes de la lesión. (21) El método de administración, es mediante punción guiada por US o TC para localizar el quiste a donde administrar el fármaco, se aplica a concentraciones de 0.01 mg/ml (0.1 mg/10 ml), posterior a la punción del quiste, se extrae la mayor parte del contenido del mismo y después se administra el mismo volumen de picibanil con un máximo de 0.2mg/20 ml, en caso de obtener

poco contenido quístico, se recomienda administrar la mayor cantidad del fármaco con una dosis máxima de 0.1mg/10 ml. Los resultados se ven aproximadamente a las 6 semanas de tratamiento, manifestándose como efecto secundario más común la fiebre (secundario a respuesta celular), así como efectos locales. (22).

La doxiciclina, otro agente esclerosante, antibiótico de actividad bacteriostática frente a una gran variedad de microorganismos tanto gram-positivos como gram-negativos. En las bacterias gram-negativas, el transporte del fármaco al interior de la célula tiene lugar por difusión pasiva pero también mediante un sistema de transporte activo ATP-dependiente. Se cree que este sistema también está presente en las bacterias gram-positivas. Al ser la doxiciclina de las más lipófilas dentro de las tetraciclinas, el paso al interior de las bacterias es más fácil. Una vez dentro de la célula, se fija a las subunidades ribósomicas 30S, con lo que se bloquea la unión del aminoacil-RNA de transferencia al RNA mensajero. De esta manera, se bloquea la síntesis de proteínas impidiendo en definitiva el desarrollo bacteriano. Se utilizó por primera vez para tratar la pleurodesis de origen maligno, así como para linfocelos de origen postquirúrgico, motivo por lo que se propuso su uso para ML. (23). Aunque el mecanismo de acción de este fármaco es bien conocido, su efecto en la ML se cree que es involución del quiste y fibrosis secundarias a un proceso inflamatorio muy similar a lo que ocurre con picibanil, sin embargo, hay teorías de que su efectividad y por consiguiente menos efectos secundarios, se debe a inhibición de las metaloproteinasas de la matriz así como supresión del VEGF-C, encargado de la linfangiogénesis. (24) Como agente esclerosante se administra en concentraciones de 5-20 mg/ml, la respuesta se ve a las 4-6 semanas y los efectos adversos son leves y locales, tales como eritema, edema y dolor en sitio de punción. (25)

La bleomicina es un antibiótico citotóxico antitumoral que exhibe un doble efecto: por un lado, induce degradación del ADN, (26) y por otro, presenta efecto esclerosante sobre el endotelio vascular, cualidad que le valió su uso intralesional en las ML y otras malformaciones vasculares, hemangiomas y derrame pleural neoplásico. (27) Las dosis recomendadas por sesión oscilan entre 0,3-1 mg/kg, con una dosis máxima de 15 mg por sesión. (28). Las complicaciones descritas con el uso de bleomicina intralesional son raras y pueden ser locales (eritema, celulitis, ulceración, estrías, hiperqueratosis e hiperpigmentación local o distante) o sistémicas (hipertermia, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, caída parcial y transitoria del cabello, prurito y onicólisis). Con el uso intralesional de bleomicina, no están descriptos efectos tóxicos sobre médula ósea, ni signos de compromiso pulmonar crónico (fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar).

El sirolimus, inmunosupresor derivado de *Streptomyces Hygroscopicus*, también denominado rapamicina, inhibe la activación de las células T mediante el bloqueo de la transducción de señales intracelulares dependientes e independientes de calcio. Sus efectos están medidos por un mecanismo diferente a la ciclosporina, tacrolimus y otros agentes inmunosupresores. (29). El sirolimus se une a la proteína citosólica específica FKPB-12 y este complejo FKPB-12/sirolimus inhibe la activación de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), una quinasa crítica para la progresión del ciclo celular. La inhibición de mTOR, bloquea varias rutas específicas de transducción de señales. (30) (31) El resultado neto es la inhibición de la activación de los linfocitos, que da como resultado la inmunosupresión. Se utiliza en dosis de 0.8 mg/m²sc/dosis cada 12 horas vía oral para el tratamiento de las malformaciones linfáticas con buena respuesta a dicho tratamiento, mostrando reducción de la lesión, sobre todo en pacientes con refractariedad a tratamientos previos. (32).

El sildenafil, un inhibidor de fosfodiesterasa, otro agente sistémico utilizado para el tratamiento de las ML, en base a que se cree que estas malformaciones es el resultado de la contracción del revestimiento muscular de los canales vasculares, , el sildenafil actúa como vasodilatador, causando relajación y posterior colapso de los espacios quísticos, se utilizó por primera vez por Swetman et al., en la Universidad de Stanford de manera incidental, al utilizar este medicamento con el fin de tratar a un paciente con hipertensión arterial pulmonar, quien concomitantemente era portador de ML en tórax y miembro torácico y hubo reducción de las lesiones de manera secundaria. (33).

La resección quirúrgica, inicialmente propuesta como el tratamiento ideal para el manejo de estas lesiones consiste en una extirpación de la malformación de manera parcial o total bajo anestesia general, no se encuentra exenta de complicaciones como infección, hematoma o lesión del nervio facial. (34) Actualmente se está utilizando el drenaje endoscópico de la lesión previo a la resección quirúrgica para aumentar la posibilidad de una resección más amplia. (35) A la fecha, el tratamiento quirúrgico no se considera como primera opción terapéutica a menos que se encuentre un importante compromiso de la vía aérea o se utiliza en combinación con agentes esclerosantes. (36)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen diversos tratamientos para el manejo de las malformaciones linfáticas en pediatría, tales como la resección quirúrgica, el tratamiento esclerosante o infiltrativo con diversos agentes esclerosantes y el tratamiento sistémico, con una tasa de éxito similar, por lo tanto, al contar con esta diversidad terapéutica, existen múltiples publicaciones de todas las opciones terapéuticas, ofreciendo una variabilidad de tratamiento, por lo que es necesario ofrecer información concreta de la tasa de éxito de cada una de las opciones para poder ofrecer a los pacientes pediátricos una opción segura y actual sobre el manejo de las malformaciones linfáticas.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la estrategia terapéutica más efectiva en el manejo de las malformaciones linfáticas en la edad pediátrica?

JUSTIFICACIÓN

A pesar de que se conocen múltiples opciones terapéuticas para el manejo de las malformaciones linfáticas en pediatría, no existe unificación sobre cuál es la más efectiva, por lo que es necesario realizar una investigación acerca de las publicaciones actuales que existen sobre clasificación y tratamiento y asimismo realizar una comparación de las más utilizadas actualmente para poder ofrecer información clara de la opción con mayor tasa de éxito.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la opción de manejo con mayor éxito terapéutico en el manejo de las diferentes variedades de las malformaciones vasculares linfáticas en el paciente pediátrico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar entre la resección quirúrgica, tratamiento esclerosante y tratamiento sistémico, para identificar cual cuenta con la mayor tasa de éxito.
- Ofrecer información concreta y actualizada del tratamiento más efectivo para el manejo de las malformaciones linfáticas, para a su vez, ser la base de algún algoritmo de tratamiento específico para los distintos tipos de malformaciones linfáticas que se presentan en la edad pediátrica.

HIPÓTESIS

Por tratarse de un tratamiento local y al evitar el riesgo que implica un procedimiento quirúrgico, o la administración de algún fármaco sistémico, el tratamiento infiltrativo con agentes esclerosantes como el OK-432 o la doxiciclina, es actualmente el manejo recomendado para el tratamiento de las malformaciones linfáticas en pacientes pediátricos, con una tasa de éxito de aproximadamente 80%.

MÉTODOS

- A. Por la obtención de los datos a partir de estudios primarios (medicina basada en evidencia), para lo cual se pretende contestar a una pregunta de investigación claramente formulada mediante un proceso sistemático y explícito: **REVISIÓN SISTEMÁTICA**
- B. Según el proceso de causalidad o tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información: **RETROSPECTIVO**.
- C. De acuerdo con la inferencia del investigador en el fenómeno que se analiza: **OBSERVACIONAL. (No aplica)**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Ensayos clínicos o series de casos, acerca del tratamiento de las malformaciones linfáticas, específicamente sobre manejo quirúrgico, esclerosante (infiltrativo) o sistémico, del año 2007 al año 2018 y que mencionen porcentaje de reducción de las lesiones posterior a la intervención.
- En la variedad de tratamiento quirúrgico, que se haya realizado resección quirúrgica. En la variedad de manejo esclerosante, únicamente los agentes: OK 432, bleomicina o doxiciclina. En la variedad de manejo sistémico, únicamente los fármacos sirolimus o sildenafil.
- Artículos cuya población de estudio sea en pacientes pediátricos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos en los que se haya utilizado otra variedad de tratamiento u otras opciones terapéuticas aparte de las ya mencionadas.
- Artículos en vías de desarrollo o artículos publicados antes del año 2007.
- Artículos que no especifiquen porcentaje de reducción de las lesiones.
- Artículos de revisión cuya población de estudio sean pacientes en edad adulta.

DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
MALFORMACION VASCULAR LINFATICA	Anomalías del desarrollo normal del sistema linfático y representan una de las formas más frecuentes de malformación vascular.	Mediante estudios de imagen como ultrasonido o resonancia magnética, se realiza el diagnóstico por características compatibles (imagen de tipo quístico con septos ecogénicos) en topografía habitual (cara,cuello)	Nominal
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Mediante interrogatorio dirigido	Ordinal

SEXO	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Masculino o femenino	Nominal
TRATAMIENTO	Conjunto de medios que se utilizan para curar una enfermedad	Cualquier intervención que se haya realizado en las publicaciones con el fin de resolver el problema principal a estudiar	Nominal
RESECCION QUIRURGICA	Extirpación quirúrgica de una parte o de la totalidad de un órgano o lesión	Extirpación de las ML	Nominal
TERAPIA ESCLEROSANTE	Método terapéutico que consiste en la inyección de un fármaco esclerosante dentro de un vaso sanguíneo o cavidad con el fin de reducir su bioactividad	Tratamiento esclerosante por infiltración de las ML	Nominal
FARMACO SISTEMICO	Molécula bioactiva que en virtud de su estructura y	Agente farmacológico administrado por	Nominal

	configuración química puede interactuar con macromoléculas proteicas, generalmente denominadas receptores, localizadas en la membrana citoplasma o núcleo de la célula, dando lugar a una acción y efecto evidenciable	vía oral, intravenosa, intramuscular.	
CLASIFICACION	Del verbo clasificar, se refiere a la acción de organizar o situar algo según una determinada directiva	Según características por estudios de imagen: macroquísticas, microquísticas o combinadas	Ordinal
ÉXITO TERAPUETICO	Se considera al éxito como la consecuencia positiva o acertada de un tratamiento sobre una enfermedad.	Reducción del 90% o más de la lesión tras alguna intervención terapéutica	Ordinal

Independientemente de las variables previamente mencionadas, la principal variable a estudiar en este trabajo es el éxito terapéutico, la cual será evaluada mediante reducción de la lesión, siendo significativa mayor del 90%.

PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Revisión de publicaciones médicas internacionales, utilizando bases de datos como: PubMed, Cochrane, Medigraphic, y bajo los "Medical Subject Headings" de: Lymphangiomas, Lymphatic malformations, Cystic higroma, treatment, pediatrics, clinical trial, sistematic review, meta-analyses.

Inclusión de artículos internacionales con resultados positivos y negativos, en idioma español o inglés que cumplan con la evaluación de calidad mediante la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), se tomarán en cuenta publicaciones de tipo ensayo clínico o casos y controles para reducir la variabilidad y heterogenicidad.

Los resultados de cada de estudio se irán plasmando de manera individual para construir una gráfica de efectos (ver anexo 3), método denominado "forest plot", dicho resultado se representará por el índice OR (odds ratio), el OR de cada estudio se representa en la gráfica por un cuadrado (la medida resumen del tamaño del efecto) y con una línea horizontal. El tamaño del cuadrado varía de acuerdo a la información en cada estudio individual y la longitud de la línea representa la incertidumbre o precisión del efecto de tratamiento de ese estudio, una línea de mayor longitud, menor precisión el tamaño del efecto, probablemente por pequeño número de pacientes y menor poder para detectar pequeñas diferencias significativas. Los resultados favorables al tratamiento en estudio se colocarán a la izquierda de la línea vertical de "No efecto" (OR de 1.0).

Posteriormente se evaluará la homogeneidad de los resultados mediante el método chi cuadrada, si el resultado no es significativo, se interpretará como que los estudios son homogéneos y por lo tanto se podrán combinar, para posteriormente realizar un meta análisis, por el contrario, si la prueba resulta significativa ($p < 0.01$), los resultados se interpretarán como heterogéneos y no combinables, se plasmarán resultados como una revisión sistemática cualitativa, con la exposición separada de los estudios e intentando explicar la heterogeneidad.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio de investigación obedecerá a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud en México.

Artículo 39.- Las investigaciones clasificadas cuando el riesgo sea mínimo: La intervención del procedimiento deberá tener altas probabilidades de obtener conocimientos generalizables sobre la condición o enfermedad del menor o el incapaz, que sean de gran importancia para comprender el trastorno o para lograr su mejoría en otros sujetos

De igual manera se apegará fielmente a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

La investigación se apega a las normas dictadas por el Hospital Infantil de México Federico Gómez en materia de investigación para la salud.

El presente estudio no requiere de carta de consentimiento informado ya que se trata de un estudio retrospectivo.

Se respetó la confidencialidad de la información obtenido en esta investigación.

RESULTADOS

Se encontró un resultado inicial de 156 publicaciones que datan desde enero de 2007 hasta diciembre de 2018, que incluían en su título los MeSH previamente comentados, posteriormente se eliminaron 83 estudios y resúmenes y mediante los criterios de inclusión se incluyeron 21 artículos en total para el análisis de la revisión (Figura 1)

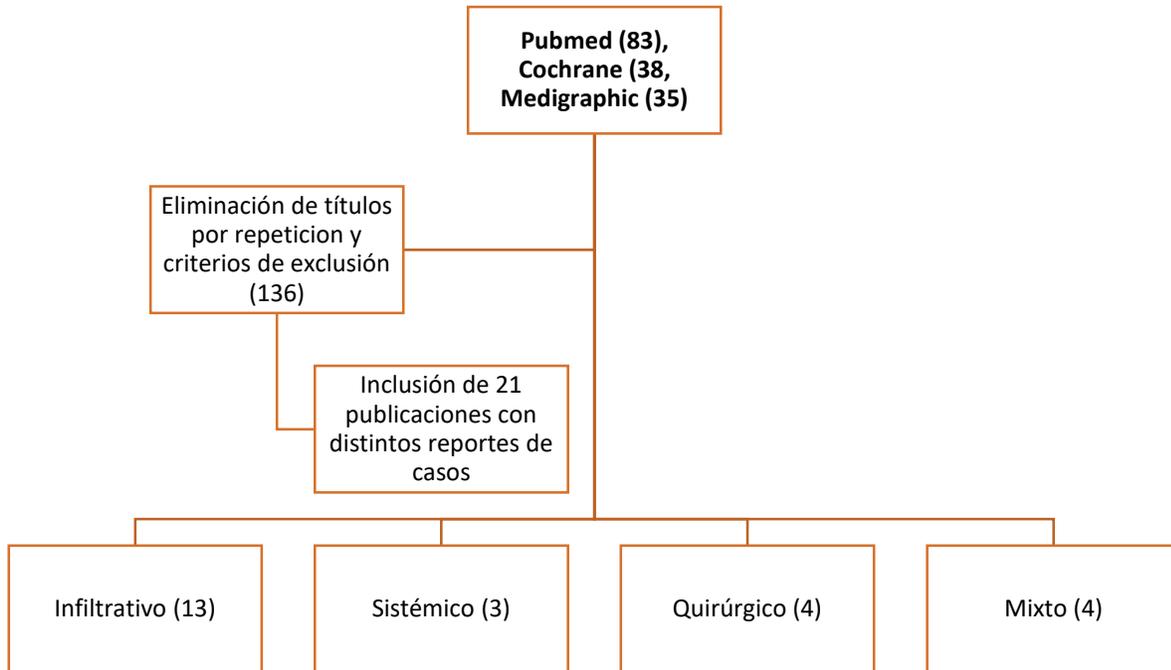


Figura 1. Diagrama de Flujo de Búsqueda

Algunas publicaciones mencionaban más de una opción terapéutica, de las diferentes modalidades de tratamiento, sin embargo, para fines de la revisión, se contó como una sola publicación, a diferencia de las publicaciones de tratamiento mixto, en las cuales se incluyeron las que utilizaran la combinación de diferentes modalidades terapéuticas entre sí. Al evaluarse de forma individual, se reporta un total de 685 casos de pacientes en edad pediátrica que tenían diagnóstico de malformación vascular linfática y que se sometieron a las diferentes modalidades terapéuticas: resección quirúrgica, escleroterapia con OK-432, bleomicina o doxiciclina, administración sistémica de sirolimus o sildenafil. En 3 de las publicaciones la intervención se realizó también a algunos pacientes que no eran de edad pediátrica, sin embargo, ante el número importante población del estudio, que en su mayoría eran pacientes pediátricos y el impacto del tratamiento, se decidió incluir dichos estudios para el análisis. Se catalogó éxito terapéutico como una reducción completa o mayor a 90% de la lesión. (Tabla 1).

TERAPÉUTICO	ARTÍCULO	AÑO	NO. PACIENTES	TERAPIA	SITIO	EDAD PROMEDIO	NO. TERAPIAS	ÉXITO TERAPÉUTICO
INFILTRATIVO	Ghaffarpour N, Petrini B	2015	131	OK 432	cuello, tórax, extremidades	2 a 78 años	1 a 12	53 (40.5%)
	Weitz-Tuoretmaa A, Rautio R	2013	28	OK 432	cabeza, cuello, tórax	1 mes a 17 años	2 a 11	27(67%)
	Motz K, Nickley K	2014	12	OK 432	cuello	1 a 15 años	1 a 4	8 (66%)
	Motz K, Nickley K	2014	11	doxiciclina	cuello	5 meses a 23 años	1	6 (54%)
	Tu, J; Do H	2016	10	OK 432	cuello y cabeza	2 meses a 9 años	1a 3	4(40%)
	Tu, J; Do H	2016	19	Doxiciclina	cuello y cabeza	7 dias a 15 años	1 a 5	10(52.6%)
	Smith M, Zimmerman B	2009	136	OK 432	cuello y cabeza	6 meses a 18 años	4	66 (48.5%)
	Rodriguez J	2012	15	OK 432	Cuello, cabeza, torax, abdomen, pelvis, lingual	12 dias a 12 años	1 a 3	6 (40%)
	William E. Shiels II	2007	16	Doxiciclina	Torax, axila, abdomen, extremidades, escroto, pene	2 meses a 22 años	1 a 3	16 (100%)
	William E. Shiels II	2009	17	Doxiciclina	Cara, cuello, orbita, oido	2dias a 51 años	1 a 4	17 (100%)
	Hyun-Joo Lee	2017	9	Bleomicina	Tronco, extremidades	13 a 25 años	2 a 4	0(0%)
	Cuervo Jose Luis	2011	24	Bleomicina	Cabeza, cuello, tórax, extremidades	< 6 años	1 a 3	12 (50%)
	Gilony, Dror	2012	20	OK 432	cabeza, cuello, extremidades	5 meses a 10 años	1 a 6	9 (45%)
	Cantú Reyes, Jorge Alberto	2018	26	OK 432	Cabeza y cuello, tórax, abdomen, extremidades	< 18 años	1 a 5	11 (42%)
Oosthuizen J.C	2010	3	OK 432	Cuello	1 mes a 7 años	1	0 (0%)	

QUIRURGICO	Ma Jing	2017	68	Resección	Cabeza y cuello	3 a 36 meses	1	56 (82%)
	Bajaj Y.	2011	53	Resección	Cuello y cavidad oral	3 dias a 10 años	1 a 5	42 (79%)
	Gilony, Dror	2012	15	Resección	cabeza y cuello	2 meses a 10 años	1 a 3	10(66%)
	Oosthuizen J.C.	2010	4	Resección	Cuello	1 mes a 3 años	1	3 (75%)
SISTÉMICO	Danial Christina	2014	7	Sildenafil	Cabeza, cuello abdomen	13 meses a 7 años	20 semanas	0 (0%)
	Wang Schengcai	2017	21	Sildenafil	Cabeza y cuello	12 dias a 9 años	24 semanas	3 (14%)
	Tnana Paloma	2018	11	Sirolimus	Cabeza ,cuello	2 meses a 47 años	1 a 51 meses	0 (0%)
	Chen W.-I	2011	15	Bleomicina + OK 432	Cabeza y cuello	13 meses a 14 años	1	8 (53%)
	Yang Xi	2015	9	Resección + Bleomicina	Periorbitario	1 a 6 años	2 + 1	9 (100%)
MIXTO	Ghaffarpour Nader	2017	3	Resección + Ok 432	Cervical y mediastinal	< 1 mes	1 a 2/1 a 9	3 (100%)
	Oosthuizen J.C	2010	2	OK 432 + Resección	Cuello	< 2 meses	1	0 (0%)

De los 685 casos presentados, 477 se sometieron a tratamiento infiltrativo, 140 con tratamiento quirúrgico, 39 pacientes con manejo sistémico y 29 pacientes con tratamiento mixto. (Tabla 2, Gráfico 1)

	INFILTRATIVO	QUIRURGICO	SISTEMICO	MIXTO
No. de pacientes	477	140	39	29
Total de pacientes	69.50%	20.40%	5.60%	4.25%

Tabla 2. Total de pacientes sometidos a las diferentes modalidades terapéuticas

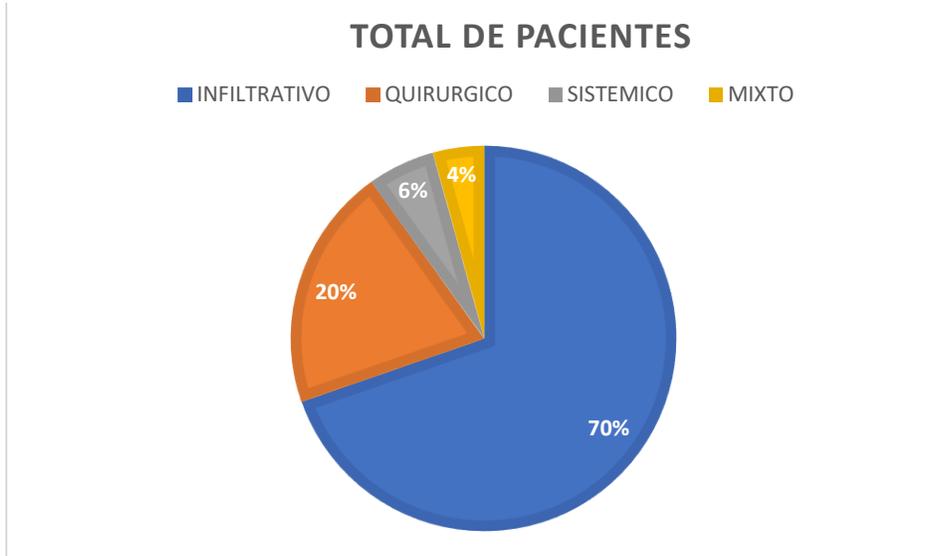


Gráfico 1. Total de pacientes sometidos a las diferentes modalidades terapéuticas

La incidencia de las diferentes variantes de presentación fue similar a la cifra que ya se conoce de manera global. De un total de 685 casos de malformaciones vasculares linfáticas, 371 presentaron variedad macroquística, 99 variedad microquística y 215 variedad mixta (Tabla 3, Gráfico 2). Asimismo, la localización más frecuente es la región cervical y la edad de presentación generalmente es en el primer año de vida.

TERAPEÚTICA EMPLEADA	Macroquístico	Microquístico	Mixto	TOTAL
INFILTRATIVO	231	73	173	477
QUIRÚRGICO	110	10	20	140
SISTÉMICO	14	6	19	39
MIXTO	16	10	3	29
TOTAL	371	99	215	685

Tabla 3. Incidencia de malformación vascular linfática en relación a clasificación

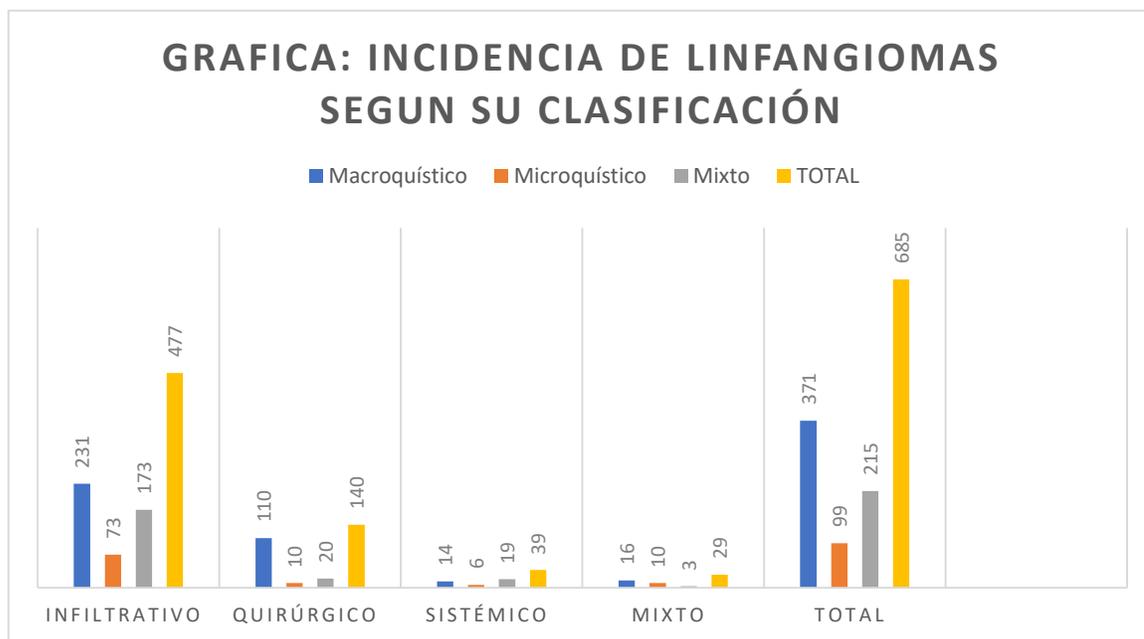


Gráfico 2. Incidencia de linfangiomas en relación a clasificación

Actualmente existe un mayor número de publicaciones acerca del manejo infiltrativo, en esta revisión 13 artículos fueron incluidos para el análisis con un total de 477 casos, 381 pacientes que recibieron manejo con OK 432, 63 pacientes con doxiciclina y 33 pacientes con bleomicina (Tabla 4). En los pacientes manejados con OK 432, el éxito terapéutico se logró en 55% de los pacientes, siendo la variedad macroquística la que presentó mayor porcentaje de éxito (80.5 % de los pacientes), seguida de la variedad mixta y por último la variedad microquística, que solo logró un resultado satisfactorio en 5 de 38 pacientes. En los pacientes que recibieron manejo esclerosante con doxiciclina, 77% lograron éxito terapéutico, siendo en este caso la variedad microquística la que mostró mejor respuesta con curación del 100% en los 22 pacientes sometidos a esta variedad terapéutica. Dentro de la población que se sometió a manejo con bleomicina, solo el 36% logró un resultado satisfactorio, siendo la variedad macroquística en esta estrategia terapéutica, la que presentó mejor respuesta al tratamiento (77% de los pacientes). (Tabla 5, Gráfico 3).

INFILTRATIVO	Doxiciclina	OK 432	Bleomicina
No. Pacientes	63	381	33
porcentaje	13%	79%	6.90%

Tabla 4. Total de pacientes con manejo infiltrativo

Artículo	Año publicación	Tratamiento	Éxito terapéutico(%)
<i>Ghaffarpour N, Petrini B</i>	2015	OK 432	40.5
<i>Weitz-Tuoretmaa A, Rautio R</i>	2013	OK 432	67
<i>Motz K, Nickley K</i>	2014	OK 432	66
<i>Smith M, Zimmerman B</i>	2009	OK 432	48.5
<i>Gilony, Dror</i>	2012	Ok 432	45
<i>Cantú Reyes, Jorge Alberto</i>	2018	OK 432	42
<i>Tu, J; Do H</i>	2016	OK 432	40
<i>Rodríguez J</i>	2012	OK 432	40
<i>Oosthuizen J.C.</i>	2010	OK 432	0
<i>Cuervo Jose Luis</i>	2011	Bleomicina	50
<i>Hyun-Joo Lee</i>	2017	Bleomicina	0
<i>William E. Shiels II</i>	2007	Doxiciclina	100
<i>William E. Shiels II</i>	2009	Doxiciclina	100
<i>Motz K, Nickley K</i>	2014	doxiciclina	54
<i>Tu, J; Do H</i>	2016	Doxiciclina	52.6

Tabla 5. Éxito terapéutico en publicaciones

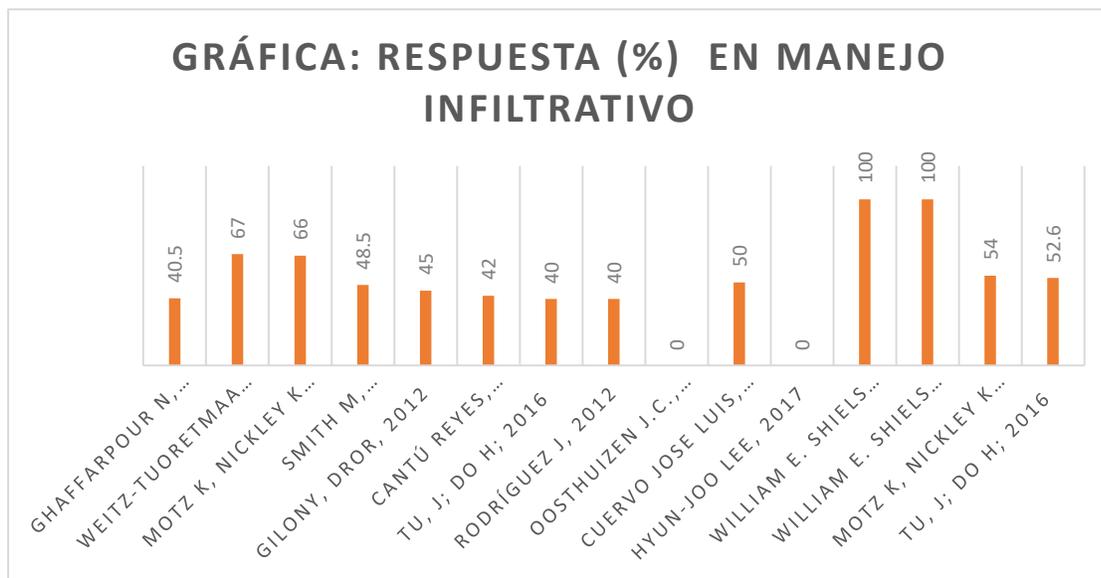


Gráfico 3. Éxito terapéutico en publicaciones

En general, las MVL con variedad macroquística mostraron mejor respuesta terapéutica con los distintos agentes esclerosantes, la variedad microquística presentó adecuada respuesta terapéutica con la infiltración individual de cada microquiste con doxiciclina (solo se encontró un estudio que utilizó esta terapia esclerosante para la variedad microquística). Los linfangiomas mixtos que presentan excelente respuesta terapéutica tienen mayor componente macroquístico. (Tabla 6, Gráfico 4).

	Macroquístico	Microquístico	Mixto
OK 432			
Total de pacientes	190	38	153
Éxito terapéutico	153(80.5 %)	5 (13.5%)	53 (34.5%)
Doxiciclina			
Total de pacientes	32	22	9
Éxito terapéutico	21(65.5%)	22(100%)	6 (66.5%)
Bleomicina			
Total de pacientes	9	13	11
Éxito terapéutico	7 (77%)	2 (15.3 %)	3 (27.2%)

Tabla 6. Éxito terapéutico de diferentes esclerosantes acorde a variedad de presentación

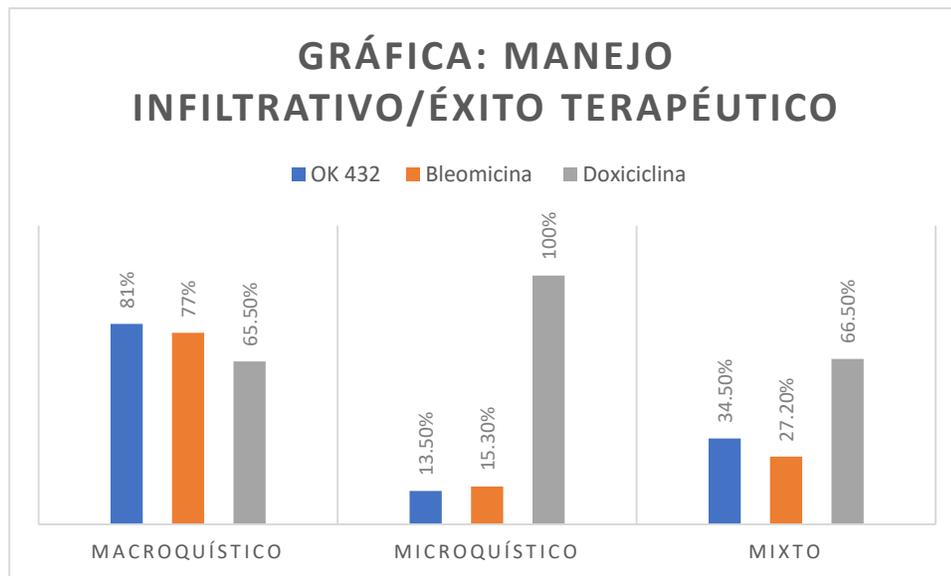


Gráfico 4. Éxito terapéutico de diferentes esclerosantes acorde a variedad de presentación

Solo 4 estudios que realizaron tratamiento quirúrgico cumplieron los criterios de inclusión para esta revisión. La resección quirúrgica tuvo un éxito terapéutico en el 70% de los pacientes pediátricos con MVL, incrementando el mismo si se analiza de manera individual a los que presentaron variante macroquística. (Tabla 7, Gráfico 5). Se encontraron también 4 publicaciones que utilizaron algún tipo de combinación en el manejo de estas lesiones, mostrando adecuado éxito terapéutico en la cirugía combinada con escleroterapia. (Tabla 8)

	MACROQUÍSTICO	MICROQUÍSTICO	MIXTO
NO PACIENTES	110	10	20
ÉXITO TERAPÉUTICO	90(81.8%)	2(20%)	6(30%)

Tabla 7. Éxito terapéutico y relación con variedad de presentación en manejo quirúrgico

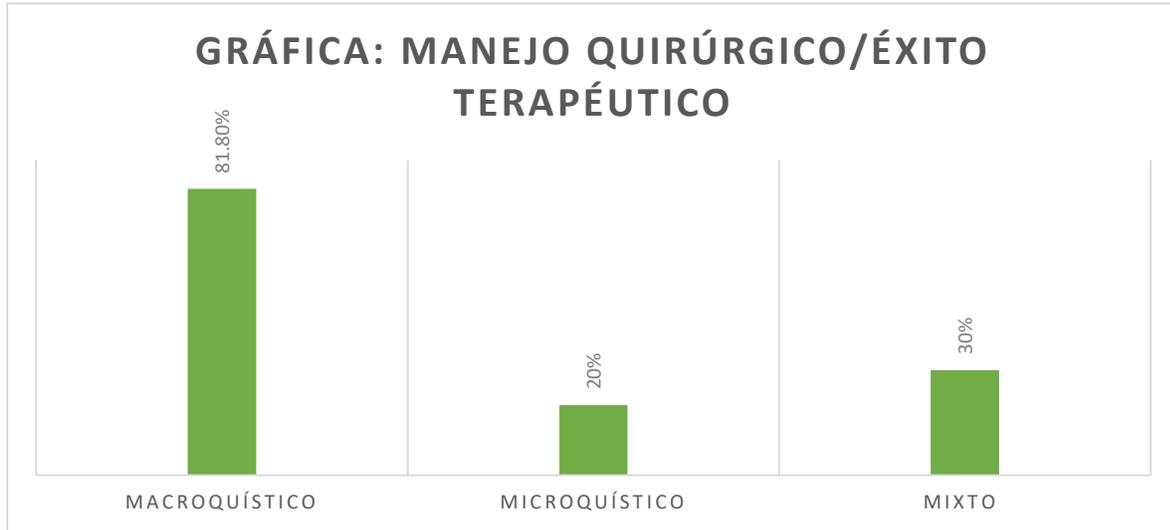


Gráfico 5. Éxito terapéutico y relación con variedad de presentación en manejo

	Terapia mixta	Macroquístico	Microquístico	Mixto
No. Pacientes	Ok 432+ Cirugía	1	1	3
éxito terapéutico		0 (0%)	0 (0%)	3(100%)
No. Pacientes	OK 432+Bleomicina	15	0	0
éxito terapéutico		8(53.3%)	0 (0%)	0 (0%)
No. Pacientes	Cirugía+ Bleomicina	0	9	0
éxito terapéutico		0 (0%)	9(100%)	0 (0%)

Tabla 8. Éxito terapéutico y relación con variedad de presentación en terapia mixta

Se encontraron únicamente 3 publicaciones acerca del manejo sistémico con sildenafil o sirolimus, por lo tanto, la evidencia es poca y muchos estudios se encuentran aún en desarrollo. Solo el sildenafil mostró éxito terapéutico en 38% de los pacientes en un estudio. (Tabla 9)

	TERAPÉUTICA	Macroquístico	Microquístico	Mixto
No. Pacientes	Sildenafil	3	6	12
éxito terapéutico	(Wang Schengcai, 2017)	2(66.5%)	0 (0%)	6 (50%)
No. Pacientes	Sildenafil	0	0	7
éxito terapéutico	(Danial Christina, 2014)	0	0	0
No. Pacientes	Sirolimus	11	0	0
éxito terapéutico	(Triana Paloma, 2018)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 9. Éxito terapéutico y relación con variedad de presentación en tratamiento

DISCUSIÓN

Escleroterapia

Rodríguez J., et. al., (37) en un ensayo clínico de 15 pacientes menores de 12 años con diagnóstico confirmado de linfangioma de localización en su mayoría cervicofacial, que se sometieron a tratamiento infiltrativo con OK 432, lograron un resultado excelente (reducción del 100%) en 6 pacientes (40%), teniendo todos la variante macroquística, con un máximo de 3 infiltraciones y con un seguimiento de 10 semanas, sin efectos adversos importantes, se concluyó que el componente microquístico es factor de riesgo para falla terapéutica, la desventaja de este estudio es el corto periodo de seguimiento para valorar recurrencia. Otro ensayo clínico en 2007, Shiels William E. II et. al., (38) incluyeron a 16 pacientes de 2 meses de edad hasta los 22 años, que presentaban más de una MVL en distintas localizaciones, la mayoría en extremidades (43%), a los cuales se les dio terapia esclerosante con doxiciclina, realizando infiltraciones individuales a cada quiste, con un total de 24 macroquistes y 103 microquistes tratados, habiendo realizado máximo 2 y 3 sesiones respectivamente para cada tipo, teniendo una reducción completa en el 100% de las lesiones, con un seguimiento de los pacientes por 2 años. Se concluyó que la terapia esclerosante con doxiciclina es efectiva para el manejo de linfangiomas localizados en tronco y extremidades, ya sea como tratamiento primario o en pacientes con recurrencia quirúrgica (5 de los 16 pacientes se había sometido previamente a resección de la lesión), teniendo una excelente respuesta terapéutica con una sola sesión en su mayoría y sin presentar recurrencia en periodo de vigilancia considerable. Se repite el trabajo de este autor en 2009 realizando otro ensayo clínico con un total de 17 pacientes desde neonatos, hasta personas de 51 años de edad, obteniendo remisión completa de la lesión en 125 microquistes, la mayoría con una sola aplicación de doxiciclina y con un periodo de seguimiento de 60 meses para valorar recurrencia. La desventaja de estas publicaciones, es que no se menciona el número de pacientes pediátricos, sin embargo, por el impacto terapéutico que presenta, se decidió incluirlas para esta revisión. (39)

Hyun-Joo Lee et. al., (40) en un ensayo clínico realizado en 2017 de 30 pacientes con diferentes malformaciones vasculares, de los cuales 17 tenían MVL de tipo microquístico, los cuales ya habían sido tratados con diferentes modalidades de tratamiento, se sometieron a terapia esclerosante con bleomicina, sin lograr remisión del 100% en ningún paciente, sin embargo se menciona que 3 de los pacientes (33%) tuvieron una mejoría significativa de la lesión (catalogada como una reducción >70%), que si bien se considera que si hubo respuesta terapéutica, no puede catalogarse como éxito terapéutico para fines de esta revisión. Se concluyó que la bleomicina muestra una mejoría significativa a completa en otras MV como las venosas o capilares. Otro

trabajo que propone la bleomicina como agente esclerosante, es el realizado por Cuervo, José Luis et. al., en 2011, en el cual incluyeron en su estudio a 24 pacientes menores de 6 años con diagnóstico de linfangioma, que en su mayoría se localizaron en cabeza y cuello (66%), dividiendo las lesiones en: quiste único, macroquísticos, microquísticos y lesiones cavernosas, que tomando en cuenta las características descriptivas de cada uno, se puede tomar a los primeros dentro de los macroquísticos y a los últimos como variante mixta. Todos se sometieron a un máximo de 3 aplicaciones de bleomicina como terapia infiltrativa, mostrando una excelente respuesta (reducción > 95%) en la mitad de los pacientes (n=12), con efectos adversos insignificantes y con un seguimiento posterior de 4 años sin mostrar recurrencia o complicaciones importantes por uso de bleomicina como fibrosis o hipertensión pulmonar, se concluyó que el uso de este agente muestra excelente respuesta terapéutica en lesiones macroquísticas y es seguro a dosis máxima de 1 mg/kg por sesión, sin exceder los 15 mg por sesión o los 5 mg/kg de dosis acumulada. (41)

Ghaffarpour N. et. al., en 2015, en un ensayo retrospectivo de 131 pacientes pediátricos (edad media 3.4 años) con diagnóstico de malformación vascular linfática que afectaba a cabeza y cuello, tronco y extremidades, que fueron tratados con OK-432, mostraron un excelente resultado (remisión completa de la lesión) en el 40% de los pacientes, otros 39 pacientes mostraron un buen resultado (reducción de más del 50%), con un total de 92 pacientes con resultado satisfactorio (69%). El máximo de sesiones aplicadas fue de 12, siendo estas en el componente mixto, el periodo de seguimiento para valorar recurrencia fue de 9 años. La variedad macroquística es la que mostró mejor respuesta terapéutica, teniendo remisión completa en 18 de los 27 pacientes (66%), incrementando hasta 92% de efectividad si se toma en cuenta una reducción mayor al 50%, aun así, no se especifica cuántos de estos pacientes, alcanzaron una reducción si bien no completa, al menos mayor de 90% para considerar éxito terapéutico para fines de esta revisión. Aun así, el tipo de componente de la lesión no fue una variable significativa para predecir el resultado terapéutico (p 0.559). Se concluyó que las variables relacionadas con un pobre resultado (sin reducción o reducción menor del 50%) fueron: haber recibido tratamiento previo con cirugía u otro tipo de escleroterapia (p 0.008), localización en cabeza y cuello (p 0.016) y necesidad de más de 4 sesiones de tratamiento (p 0.0003). (42)

Weitz-Tuoretmaa Annamaria et. al., en 2013, en un ensayo clínico con un promedio de 6 años de seguimiento, que incluyó a 28 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de MVL en su mayoría macroquístico (n= 26), mostró una efectividad en el 57% de los pacientes de manera inicial, con una reducción significativa (90 al 100%) de la malformación, con un promedio de 3 aplicaciones de OK-432, sin embargo llama la atención que después de una re-evaluación

posterior a los años de seguimiento, 5 pacientes de los cuales habían mostrado una adecuada respuesta, presentaron recurrencia de la lesión. Los únicos 2 pacientes con variedad mixta mostraron nula respuesta terapéutica, sin embargo, en este estudio no hubo correlación de la falla terapéutica con el tamaño de linfangioma, la edad al inicio del manejo o la variedad del mismo. A pesar de que la efectividad se redujo al 39% en la re-evaluación, se les realizó un test a los pacientes que evaluó calidad de vida, siendo favorable en casi la totalidad de los casos. Se concluyó que el OK-432 es un tratamiento seguro, de larga duración y sin efectos adversos para el manejo inicial de las MVL y que en algunos pacientes mostró mejoría a largo plazo. (43) La efectividad del manejo con Picibanil se ve reflejada en el trabajo realizado por Cantú Reyes, Jorge et. al., los cuales, en 2018 realizaron un ensayo retrospectivo en el norte de nuestro país, con aplicación de OK 432 a 26 pacientes pediátricos con diferentes variantes de linfangiomas que en su mayoría afectaron la región cervical (18 macroquísticos, 5 microquísticos y 3 mixtos), obteniendo una resolución completa en 11 pacientes (42%). El mayor impacto fue en pacientes con variedad microquística y mixta (60 y 67% respectivamente), sin embargo, la cantidad de pacientes que presentó dicha variedad es muy pobre (3 y 2 respectivamente), por lo tanto, se concluye que esta variedad de terapia esclerosante es efectiva en MVL de tipo macroquístico, teniendo una adecuada respuesta terapéutica de hasta 88% si se toma en cuenta una reducción >50%. Asimismo, se vio que los pacientes que no mostraron adecuada respuesta tras la primera terapia, es difícil que la logren con dosis subsecuentes, aun así, es recomendable continuar administrando OK 432 sin un límite establecido hasta el momento, si es que no se logró el resultado esperado con la primera dosis, concepto ya manejado en otras publicaciones. (44)

Motz Kevin et. al. (46), en 2014, realizaron un estudio comparativo en 23 pacientes pediátricos, 12 tratados con infiltración de OK 432 y 11 con doxiciclina, mostrando una efectividad (reducción mayor al 90%) del 66% y 54% respectivamente, con un periodo de seguimiento de 21.5 meses para pacientes con OK y 7.2 meses para pacientes con doxiciclina, se concluye en este estudio que hay una correlación clínica con un resultado favorable para las lesiones macroquísticas, mostrando una efectividad del 77% tomando en cuenta las 2 opciones de tratamiento, alcanzando el 85% de manera individual para el uso de OK 432 en estas lesiones. Otra de las conclusiones es que si bien, la terapia con picibanil mostró una ventaja sobre la doxiciclina en cuanto a la efectividad del tratamiento, el número de sesiones requeridas para lograrla fue más de una, en comparación con una sola sesión para la doxiciclina (p 0.01), que tomando en cuenta que todos los procedimientos se realizaron mediante anestesia general, el hecho de necesitar más de un solo procedimiento es equivalente a mayor riesgo anestésico, además uno de los pacientes con OK 432 mostró recurrencia, siendo nula en los tratados con doxiciclina. Aun así, el

éxito terapéutico logró ser mejor en el manejo con OK 432, considerándose un adecuado fármaco para el manejo de MVL de tipo macroquístico y mixto. H Tu Joanna, et. al., en 2016, a su vez realizan un estudio comparativo de 29 pacientes pediátricos con diagnóstico de linfangioma, en su mayoría cervicofacial, sometidos a terapia infiltrativa con un periodo de seguimiento de 8 semanas, 10 pacientes fueron tratados con OK 432 y 19 con doxiciclina, obteniendo una efectividad (reducción mayor al 90%) del 40% y 52% respectivamente. 21 pacientes tenían variedad macroquística, mostrando una respuesta terapéutica individual de 66% con OK 432 y 40% con doxiciclina. 8 pacientes presentaron variedad mixta, la cual mostró una efectividad terapéutica nula para OK 432 y del 100% para doxiciclina. Se concluye en este estudio que el OK 432 es efectivo para el manejo de las MVL macroquísticas y la doxiciclina es el ideal para la variante mixta, sin embargo, en este estudio, a diferencia de la publicación comentada previamente, el número de aplicaciones de doxiciclina llegó a ser hasta 5, en comparación con 3 procedimientos como máximo al aplicarse el OK 432, sin embargo, en este ensayo, no todos los procedimientos se realizaron bajo anestesia general, asimismo, la recurrencia en este estudio fue mayor en pacientes con doxiciclina (30% vs 10%). Otro inconveniente es el tiempo de seguimiento tras la administración de la primera dosis, ya que este es menor a un año, lo cual puede sesgar sobre todo la recurrencia. (47)

Smith, Mark C et. al., en 2009 realiza un ensayo clínico aleatorizado de 136 pacientes pediátricos con diagnóstico de linfangioma cervical en su mayoría, separó a dos grupos (uno con intervención temprana de aplicación de Ok 432 con un total de 4 dosis no continuas y otro grupo el cual se observó por 6 meses para valorar regresión espontánea en dicho tiempo, de lo contrario se les administró la misma dosis de OK 432), durante este periodo de observación ningún paciente presentó regresión espontánea de la lesión ($p < 0.001$). 56 pacientes (71%) con variedad macroquística presentaron resolución completa de la lesión ($>90\%$), efectividad que se aumenta hasta el 94% si se toma en cuenta reducción $>50\%$. Ningún paciente con variedad microquística tuvo respuesta al manejo y solo el 25% de la variedad mixta logró un adecuado éxito terapéutico. El seguimiento tuvo una media de 2.9 años mostrando una recurrencia del 9% (regresión de lesiones en mismo sitio y aparición de nuevas lesiones en otros sitios). Se concluyó que el OK 432 es una opción simple, efectiva y segura para el manejo de las MVL cervicofaciales de tipo macroquístico en pacientes pediátricos, que, comparada con el tratamiento quirúrgico, es más efectivo y tiene menos morbilidad ($p < 0.001$). (48)

Gilony, Dror et. al., en 2012 realizan un ensayo clínico retrospectivo en 46 pacientes pediátricos con diferentes modalidades de tratamiento, de los cuales 20 recibieron tratamiento esclerosante con OK 432, la región mayormente afectada al igual que en la mayoría de las publicaciones, fue

la cervicofacial, el seguimiento fue hasta por 5 años en algunos casos. El 45% (9 pacientes) tuvo una resolución completa de la lesión, siendo la variedad mixta la que mejor respondió al manejo (66% de las lesiones), sin embargo, solo 3 pacientes tenían esta variedad, siendo muy pobre la muestra. Se concluye que el manejo inicial con OK 432 es una buena opción terapéutica en MVL macroquísticas y mixtas, proponiendo como manejo quirúrgico, el adecuado para la variante microquística, aun así, si se decide iniciar manejo con picibanil, este no afectará la respuesta terapéutica a la cirugía, si es que esta se lleva a cabo posteriormente. A pesar de que en este estudio se incluyen pacientes con manejo quirúrgico y observacional, el hecho de no tratarse de un ensayo aleatorizado, la validez del resultado puede estar sesgada. (49)

Tratamiento quirúrgico

Ma Jing et. al., en 2017 llevaron a cabo un ensayo clínico con 68 pacientes menores de 3 años con MVL cervical macroquística, que se sometieron a resección quirúrgica de la lesión como tratamiento primario (4 pacientes ya habían sido intervenidos previamente y habían mostrado recurrencia), el resultado fue alentador con un éxito terapéutico en 56 pacientes (82%), se logró una resección subtotal en 8 pacientes debido a que la lesión se extendió al piso de la boca, imposibilitando su acceso quirúrgico, de lo contrario la tasa de éxito hubiera sido del 97%, en 4 pacientes se decidió realizar solo resección parcial debido a que la lesión se extendió al lóbulo posterior de las glándulas parótidas, evitando así la lesión del tronco del N. facial. Solo 2 pacientes presentaron recurrencia en un periodo de vigilancia máximo de 60 meses, concluyendo que el tratamiento quirúrgico continúa siendo el tratamiento primario del manejo de los linfangiomas, siempre teniendo como límite las estructuras vitales que pudieran comprometerse, siendo aceptable un pequeño volumen remanente de lesión en caso de ser necesario. (49)

Bajaj Y. et. al., en 2011, realizaron un ensayo prospectivo con 53 pacientes menores de 10 años, sometidos a resección quirúrgica como tratamiento primario para malformaciones linfáticas, 31 pacientes (58%) con variedad macroquística, 8 pacientes con lesiones microquísticas (15%) y el resto con variedad mixta. Se logró un éxito terapéutico en 28 pacientes (52%) y una resección casi completa en 14 pacientes más, sin embargo, no se especifica el porcentaje remanente de lesión para poderlos catalogar como éxito terapéutico, la mayoría de los pacientes solo necesitaron de un procedimiento quirúrgico. Los factores que se relacionaron con una respuesta favorable, fue la localización cervical, teniendo respuesta casi completa y completa en el 100% de las lesiones en esa localización y la variedad macroquística teniendo una resección completa en 24 de estos pacientes (77%). Solo un paciente con variedad microquística y 3 con variedad

mixta lograron una resección completa. (50) Otro estudio de relevancia quirúrgica previamente comentado, es el realizado por Gilony, Dror et. Al. en 2012, ensayo clínico retrospectivo en 46 pacientes pediátricos con diferentes modalidades de tratamiento, de los cuales 15 recibieron tratamiento quirúrgico como manejo primario o posterior a recidiva quirúrgica, logrando una resección completa en 10 pacientes (66%), nuevamente se ve reflejado el éxito terapéutico importante en la variedad macroquística (6 de 7 lesiones) y las limitaciones del manejo, al igual que en el resto de las revisiones de tratamiento quirúrgico, se debieron a el sitio de localización o extensión de la lesión. Este estudio incluyo a pacientes que recibieron tratamiento con terapia esclerosante mediante OK 432, logrando una adecuada efectividad, concluyendo que el manejo quirúrgico continúa siendo una herramienta muy útil, sin embargo, ante las nuevas modalidades terapéuticas, las cuales confieren menor riesgo que un procedimiento quirúrgico, el mismo debe ser reservado para pacientes refractarios a manejo o con compromiso de la vía aérea. (51)

Tratamiento sistémico

Triana, Paloma et. al., en 2016, llevaron a cabo un ensayo clínico retrospectivo con 41 pacientes con malformaciones vasculares simples y complejas tratados con sirolimus en un periodo de 5 años, de los cuales 11 tenían diagnóstico de malformación linfática, la mayoría con afección cervicofacial. Todos fueron tratados con una dosis de 0.8 mgm2dosis cada 12 horas, por un tiempo promedio de 8.5 meses y con un nivel terapéutico entre 5 y 15 ng/ml (basado en niveles inmunosupresores adecuados en pacientes operados de trasplante renal). 10 de los pacientes mostraron respuesta positiva al manejo, sin complicaciones importantes, sin embargo, no se especifica porcentaje de reducción y ningún paciente presentó remisión completa de la lesión, una desventaja en este estudio es la poca especificidad de las características de las lesiones para clasificar la variedad. Llama la atención que otro tipo de malformaciones como la linfangiomatosis diseminada mostraron también mostraron respuesta. Sin embargo, se concluye que este agente terapéutico no logra la curación de la lesión. (52)

Otro trabajo realizado por Wang, Shengcai et. al. en 2017, en 21 pacientes pediátricos con diagnóstico de malformación linfática cervical, manejados con sildenafil oral a dosis de 2 mg/kg/día, con incrementos graduales hasta una dosis máxima de 4 mg/kg/día en caso de no mostrar respuesta y por un periodo máximo de 2 años, mostró adecuada respuesta en 8 pacientes con más de 80% de reducción en la lesión, sin embargo, solo 3 pacientes (14%) lograron el éxito terapéutico. De los 8 pacientes con adecuada respuesta, 2 tenían variante macroquística y 6

variante mixta, ningún paciente con variedad microquística mostró respuesta favorable. El seguimiento posterior fue con una duración media de 12 meses, sin presentar recurrencia en los pacientes que mostraron respuesta y con efectos adversos mínimos solo en 4 pacientes (diarrea). (53). Este estudio muestra una adecuada efectividad en el manejo de pacientes con MVL que presentan variedad macroquística y es una opción en pacientes con riesgo quipurgico o con falla a manejo previo, ya que 5 de estos pacientes habían recibido tratamiento previo. Pasa lo contrario en el trabajo realizado en 2014 por Danial Christina et. al., (54) en un ensayo clínico de 7 pacientes con dicho diagnóstico que recibieron manejo con sildenafil por un periodo de 20 meses, mostrando una pobre respuesta al manejo, con solo un paciente que logró una reducción del 62% de la lesión y ninguno con éxito terapéutico, en este estudio todos los pacientes presentaron variedad mixta, sin embargo, el porcentaje de componente macroquístico que presentaban no mostro correlación con la respuesta al tratamiento, ya que 4 pacientes presentaban más del 50% de componente macroquístico. En ambos ensayos la evaluación fue clínica y mediante resonancia magnética.

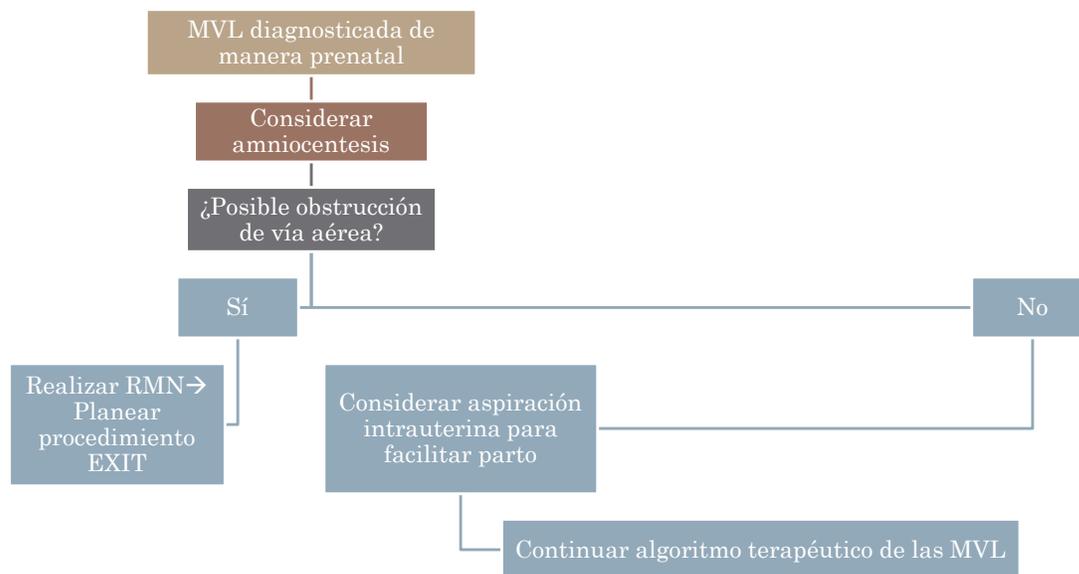
Tratamiento mixto

Existen publicaciones donde se combinaron diferentes estrategias terapéuticas, logrando en algunos casos resultados prometedores. Chen W.I. et. al en 2011 realizaron un ensayo clínico retrospectivo en 15 pacientes con MVL cervicofacial variedad macroquística, tratados con infiltración de bleomicina y OK 432 en una sola sesión y con un periodo de seguimiento posterior que varió entre 8 y 16 meses. 8 de los pacientes (53%) presentaron involución completa de la lesión y 5 pacientes más mostraron una reducción mayor al 75%, ninguno de los pacientes mostró recurrencia en el periodo de seguimiento. (55). Se concluye que dicha terapia dual es efectiva para el manejo de las MVL con variedad macroquística, ameritando solo una sesión y sin evidenciar recurrencia posterior. En 2015, Yang Xi et. al. trataron a 9 pacientes con MVL localizadas en el área periorbitaria de manera unilateral, todos catalogados con variedad microquística y todos provocaban una afección visual importante y blefaroptosis. La modalidad terapéutica fue la combinación de 2 tiempos quirúrgicos iniciales con un intervalo de 3 a 6 meses, el primero para la resección de la mayor parte de la lesión y el segundo para la resección del músculo elevador del párpado superior previamente afectado por la lesión, seguido de administración de escleroterapia con bleomicina para las lesiones residuales o recurrentes 6 meses posterior al segundo tiempo quirúrgico. (56) El 100% de los pacientes mostraron un resultado excelente con reducción >90% de la lesión, durante el periodo de seguimiento máximo que fue de 40 meses, 6 pacientes mostraron recurrencia de la lesión (66%), sin embargo,

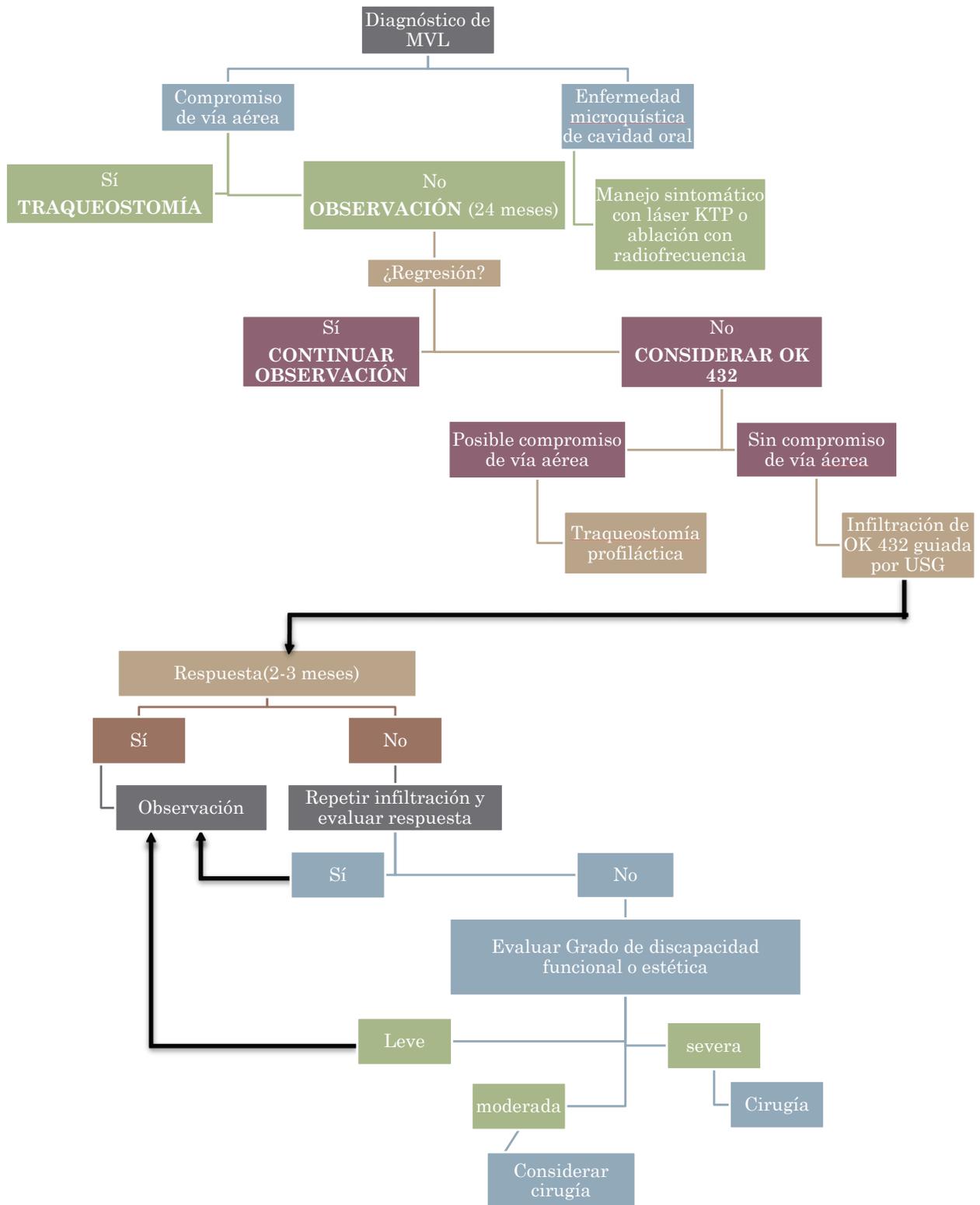
presentaron también excelente respuesta tras la administración subsecuente de bleomicina. Este estudio concluye esta combinación terapéutica efectiva y segura para el manejo de MVL microquísticas, sin embargo, tiene la desventaja de que el sitio de presentación no es habitual, por lo tanto, la población es pequeña, somete a los pacientes a 2 intervenciones quirúrgicas con el riesgo que conllevan las mismas y, aun así, el éxito terapéutico se ve reflejado tras la administración del agente esclerosante. Se puede concluir nuevamente que el manejo quirúrgico es reservado en pacientes con urgencia quirúrgica, o en el caso de esta publicación, por el riesgo funcional visual que presentaban estos pacientes. Ghaffarpour, Nader et. al. en 2018, realizaron un ensayo clínico retrospectivo de 7 neonatos, incluyendo un paciente con prematuridad, que presentaron MVL mixta que afectaba región cervical con extensión a mediastino, presentando clínicamente compresión de la tráquea y en algunos casos, del pulmón derecho de manera subtotal, por lo que ameritaron protección inmediata de la vía aérea tras el nacimiento. Todos se sometieron a tratamiento quirúrgico para resección de la lesión mediante un abordaje cervical y por esternotomía, tres de estos pacientes recibieron escleroterapia con OK 432, ya sea previo o durante el procedimiento quirúrgico, mostrando 100% de éxito terapéutico en los 3 casos, con un periodo de seguimiento promedio de 3.5 años sin mostrar recurrencia. (57) El resto de los pacientes se sometieron a la misma combinación terapéutica alternando el manejo con otros agentes esclerosantes: doxiciclina, bleomicina y sulfato de tetradecil sódico, mostrando también excelentes con este último agente y con doxiciclina. Se concluye que la combinación de escleroterapia pre o transquirúrgica en pacientes con indicación quirúrgica para el manejo de MVL variedad mixta es efectiva, logrando remisión completa de la lesión. Es necesario un estudio con mayor número de pacientes.

Oosthuizen J.C., et. Al. 2010, realizaron un ensayo clínico retrospectivo en 14 pacientes con diagnóstico pre y postnatal (la mayoría con diagnóstico en el primer año de vida) de malformación vascular linfática con la finalidad de poder realizar un algoritmo terapéutico en estos pacientes. (58). Los distintos manejos fueron: observación, administración de OK 432, resección quirúrgica o con láser y en 5 pacientes una combinación de manejos. De los 3 pacientes tratados con Ok 432, uno perdió seguimiento y los otros solo mostraron buenos resultados, de los 4 pacientes que estaban en observación, 2 mostraron regresión completa, 1 regresión parcial y el otro ameritó manejo con OK 432 mostrando un buen resultado, 7 pacientes se sometieron a tratamiento quirúrgico: 4 como tratamiento primario mostrando una resección completa en 3 de ellos (2 macroquísticas, 1 mixto) y un buen resultado en el paciente restante (macroquístico), 2 pacientes se sometieron a tratamiento combinado con OK 432 + cirugía, sin mostrar resultados favorables (1 microquístico, 1 macroquístico). Este estudio tiene la desventaja que 2 pacientes perdieron

seguimiento, la población es pequeña y, que si bien el resultado excelente está determinado como una desaparición completa de la lesión, no especifica el porcentaje de desaparición de la lesión para el término: buen resultado, sin embargo nos da un importante impacto en cuanto a la terapia observacional y el tratamiento quirúrgico como primera intervención, aun tomando en cuenta que el 57% de los pacientes ya habían sido intervenidos previamente, asimismo, se ve reflejado el éxito terapéutico en la variedad macroquística mostrando buena respuesta en el 100% y remisión completa en el 60%. Si bien otra desventaja es que se utiliza la terapia con láser KTP (no incluida para propósito de esta revisión) como tratamiento sintomático en pacientes con lesiones en cavidad oral, esta no modificó el curso de la enfermedad y se utilizó en combinación con otra modalidad de tratamiento, mostrando pobre respuesta. Otra importante intervención en este trabajo es el abordaje de los pacientes con diagnóstico prenatal mediante la técnica EXIT, mejorando así la sobrevida en pacientes con lesiones cervicales que pudieran comprometer la vía aérea. En base a todo lo mencionado antes, se concluyen los siguientes diagramas de flujo:



Algoritmo diagnóstico propuesto por Oosthuizen et. al. 2010. MVL: malformación vascular linfática



Algoritmo terapéutico propuesto por Oosthuizen et. al. 2010. MVL: malformación vascular linfática

CONCLUSIONES

De los agentes esclerosantes más utilizados para el tratamiento de las MVL en pediatría, el OK 432 continúa siendo el recomendado como primera línea terapéutica ya que presenta una efectividad del 80% para el manejo en la variedad macroquística y no presenta efectos adversos importantes. Otros agentes utilizados para escleroterapia, que brindan buenos resultados y también efectos adversos insignificantes, son la bleomicina y doxiciclina con una efectividad del 77% y 65% respectivamente. La variedad macroquística y mixta con predominio de componente macroquístico están ligadas a un resultado favorable tras el manejo con cualquier agente esclerosante, ya que su morfología y tamaño permiten una punción más accesible. Las MVL de variedad microquística mostraron pobre respuesta al manejo infiltrativo en la mayoría de las publicaciones, sin embargo, tomando en cuenta el único estudio que realizó infiltraciones individuales a cada quiste logrando un 100% de curación, es recomendable utilizar la ecografía para permitir una punción guiada de cada lesión para mejorar el éxito terapéutico en los linfangiomas microquísticos. No existe un número de sesiones establecidas de escleroterapia para lograr una reducción completa de la lesión, sin embargo, es recomendable considerar otra modalidad terapéutica en pacientes que tras 3 o 4 sesiones no han mostrado respuesta al manejo. La combinación entre dos agentes esclerosantes no ha mostrado mayor efectividad del manejo.

El tratamiento quirúrgico continúa siendo una adecuada opción, logrando una efectividad del 81% en pacientes pediátricos con MVL de variedad macroquística, que, si bien fue por mucho tiempo la primera línea de tratamiento en estos pacientes, ha sido desplazado por tratamientos menos invasivos como la escleroterapia o el tratamiento sistémico. Aun así, el tiempo de respuesta terapéutica y para control de los síntomas, en comparación con estas otras modalidades de tratamiento, continúa siendo más rápido. Tomando en cuenta esto, la resección quirúrgica es actualmente la primera línea de tratamiento para el manejo de pacientes pediátricos con MVL de cualquier variedad que comprimen la vía aérea u otras estructuras vitales, como es el caso de los linfangiomas cervicales que se extienden a mediastino. El tratamiento quirúrgico puede ser complementado con administración de algún agente esclerosante como el OK 432 de manera transquirúrgica para mejorar el éxito terapéutico, o para el manejo de la enfermedad recurrente. La cirugía es una opción también en pacientes que han tenido nula respuesta o remisión incompleta de la lesión con administración de escleroterapia previa. No es recomendable realizar una nueva intervención quirúrgica tras la recurrencia de un tratamiento quirúrgico previo.

Existen nuevas opciones de manejo no invasivo para las MVL en pediatría, tal es el caso del sirolimus y el sildenafil, ambos agentes administrados vía oral, de manera diaria y por un periodo de tratamiento que va de 1 a 2 años, sin efectos adversos documentados hasta el momento, los cuales han mostrado buena respuesta reduciendo el porcentaje de las lesiones macroquísticas, microquísticas y mixtas, sin embargo, con un éxito terapéutico muy pobre para ambos agentes, logrando el sildenafil ligera ventaja sobre el sirolimus con un 38% de efectividad vs 0% sobre el sirolimus. Aun así, ambos agentes logran resultados estéticos satisfactorios, clínicamente evaluables, con reducción de la lesión en más del 50% de su volumen inicial, siendo una buena opción terapéutica en pacientes con riesgo quirúrgico, recurrencia de la enfermedad o que no desean tratamiento infiltrativo. La desventaja es que ambos medicamentos deben ser administrados de manera continua, sin suspensión y por un tiempo considerable, situación que puede ser difícil en algunos pacientes pediátricos. Es necesario realizar más estudios prospectivos con mayor número de pacientes para evaluar la eficacia de estos medicamentos.

El algoritmo terapéutico propuesto en el trabajo de Oosthuizen, et. al. abre el panorama a realizar un ensayo clínico prospectivo, con un mayor número de pacientes, con la opción de otras variantes de escleroterapia aparte del OK 432, como la doxiciclina o bleomicina, determina las indicaciones de tratamiento quirúrgico y además propone intervenciones en el diagnóstico prenatal de las MVL que repercuten sobre la morbimortalidad del paciente en la etapa neonatal.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La heterogeneidad entre los diversos estudios no permitió calcular el OR de cada uno, por lo que es necesario incluir estudios que contengan variables que permitan la determinación del mismo, aunque el año de publicación del mismo sea fuera del periodo establecido.

La cantidad de revisiones que existen para el manejo sistémico es muy pobre, por lo que se requieren más estudios que permitan realizar una adecuada comparación con el resto de las modalidades terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *Pediatrics*. 2015; 166(4).
2. Osborn AJ, Dickie P, Nelson DE. Activating PIK3CA alleles and lymphangiogenic phenotype of lymphatic endothelial cells isolated from lymphatic malformations. *Human Molecular Genetic*. 2015; 24(4).
3. Hutchins AP, Pei D. Transposable elements at the center of the crossroads between embryogenesis, embryonic stem cells, reprogramming, and long noncoding RNAs. *Sci Bull*. 2015; 60(20).
4. Perkins AJ. Frontiers in our understanding of lymphatic malformations of head and neck. *Otoringol Clinical N aM*. 2018; 51(147).
5. Balakrishnan TC, Edwards JA, Perkins AJ. Functional and symptom impacts of pediatric head and neck lymphatic malformations: developing a patientderived instrument. *Otolaryngologic Clin N Am*. 2012; 147(5).
6. Levine C. Primary disorders of the lymphatic vessels: a unified concept. *Journal Pediatrics Surgical*. 1989; 24(3).
7. Griauzde J, Srinivasan A. Imaging of vascular lesions of the head and neck. *Radiology Clinic North America*. 2015; 53(1).
8. Garzón MC, Huang JT, Enjorlas O, Frieden IJ. Vascular malformations. Part II: associated syndromes. *Journal Am Acad Dermatol*. 2007; 56(4).
9. Padwa BL, Hayward PG, Ferraro NF, Mulliken JB. Cervicofacial lymphatic malformation: clinical course, surgical intervention, and pathogenesis of skeletal hypertrophy. *Plastic Reconstruc Surgical*. 1995; 95(6).
10. Muliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surgical*. 1982; 69(412).
11. International Society for the Study of Vascular Anomalies ISSVA. ISSVA.org/classifications. [Online].; 2018 [cited 2019 January 18. Available from: <http://www.issva.org/Files/file/Classifications-2014>.
12. Jackson IT, Carrero R, Potparic Z, Hussain K. Hemangiomas, vascular malformations, and lymphovenous malformations: classification and methods of treatment. *Plastic Reconstruc Surg*. 1993; 91(2).
13. Sjogren PP. Lymphangiomas Classification. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2017; 97(3).

14. Arnold , Coran N, Scott A, Thomas M, Krummel M, Laberge RB, et al. Vascular Malformations. In Pediatric Surgery. Philadelphia, USA: Elsevier; 2012. p. 1621-1624.
15. Dubois J, Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. Pediatrics. 2010; 40(6).
16. Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP, Zurakowski D. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. Radiology. 2000; 214(3).
17. Moukaddam H, Pollak J, Haims A. Characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. Skeletal Radiology. 2009; 38(6).
18. Flors L, Leiva SC, Maged IM, Norton PT. MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up. Radiographics. 2011; 31(5).
19. Luzzato C, Lo Piccolo R, Fascetti F, Zanon GF, Toffoulti T, Tregnaghi A. Further experience with OK-432 for lymphangiomas. Pediatric surgery International. 2005; 91(72).
20. Rautio R, Keski NL, Laranne J, Laasonen E. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil. Cardiovascular Intervention Radiology. 2003; 26(31).
21. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa K, Iwai N. OK-432 therapy for lymphangioma in children: why and how does it work? Br. Journal Surgical. 1987; 74(690).
22. Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takahashi T. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. Br Journal Surgical. 1987; 31.
23. Molitch H, Unger EC, Witte CL, Van Sonnenberg J. Percutaneous sclerotherapy of lymphangiomas. Radiology. 1995; 194.
24. Hurewitz AN, Wu CL, Mancuso P, Zucker S. Tetracycline and doxycycline inhibit pleural fluid metalloproteinases. A possible mechanism for chemical pleurodesis. Chest. 1993; 103.
25. Cordes BM, Seidel FG, Sulek M, Giannoni CM, Friedman E. Doxycycline sclerotherapy as the primary treatment for head and neck lymphatic malformations. Otolaryngol Head Neck Surgery. 2007; 137(2).
26. López LD. The kinetics of DNA damage by bleomycin in mammalian cells. Mutatio Res. 1990; 232(57).
27. Yura J. Bleomycin treatment for cystic hygroma in children. Arch Jap Chir. 1977; 5(46).
28. Muir T, Kirsten M, Fourie P, Dippenaar N, Lonescu G. Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations. Pediatr Surg. Pediatric Surgery. 2011; 12(4).

29. Vignot S, Faivre S, Aguirre D, Raymond E. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann Oncol*. 2005; 16(2).
30. Marsh DJ, Trahjr TN, Martin JL. Rapamycin treatment for a child with germline PTEN mutation. *Nature Clin Pract Oncol*. 2008; 5(35).
31. Jacobas I, Burrows PE, Adams D, Sutton VR, Hollier LH, Chintagumpala MM. Oral rapamycin in the treatment of patients with hamartoma syndromes and PTEN mutation. *Pediatric Blood Cancer*. 2011.
32. Adams DM, Trenor C. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics*. 2016; 137.
33. Swetman GL, Berk DR, Vasanala S, Feinstein JA, Lane AT, Bruckne A. Sildenafil for severe lymphatic malformations. *New England Journal Medical*. 2012; 366(4).
34. Chen WL, Zhang DM, Huang ZQ. Surgical excision of cervicofacial giant macrocystic lymphatic malformations in infants and children. *Journal Pediatrics Otorhinolaryngol*. 2009; 73.
35. Eiyazi B, Teymoortash A, Wiegand S. Intralesional endoscopy of advanced lymphatic malformations of the head and neck: a new diagnostic approach and a potential therapeutic tool. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 136.
36. Okasaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, et al. Treatment of lymphangioma in children: Our experience of 128 cases. *Journal Pediatric Surg*. 2007; 42(386).
37. Rodriguez J, Cáceres F, Vargas P. Manejo del linfangioma con Infiltración de OK 432. *Cir Pediatr*. 2012; 25(201-204).
38. Williams , Shields L, Brian D, Kenney J, Donna A, Caniano L, et al. Percutaneous treatment of lymphatic malformations. *Journal of Pediatrics surgery*. 2007; 141(219-224).
39. Williams E, Shiels I, Richard K, James W, Murakami M, Mark J, et al. Percutaneous Sclerotherapy using bleomycin for the treatment of vascular malformations. *Otornolaryngology Head and Neck Surgery*. 2009; 141(219-224).
40. Hyun JL, Tae W. Percutaneous Sclerotherapy using bleomycin for the treatment of vascular malformations. *International Journal of Dermatology*. 2017.
41. Jose Luis , Eduardo G, Guillermo E, Johanes E. Lymphatic malformations: percutaneous treatment with bleomycin. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(5).
42. Ghaffarpour N, Petrini B, Svensson LA. Patients with lymphatic malformations who receive the immunostimulant OK-432 experience excellent long-term outcomes, Foundation. *Foundation Acta Pediatric*. 2015; 104(1169-1173).

43. Weitz , Rautio R, Vailkila J, Keski S, Keski NL, Larenne J. Efficacy of OK-432 sclerotherapy in treatment of lymphatic malformations: long-term follow-up results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013.
44. Cantú RJA, Mier EEA, Cazares R. Experiencia con OK-432 en malformaciones vasculares linfáticas en un hospital del norte de México. *Boletín Médico Hospital Infantil de México*. 2018; 75(89-93).
45. Kevin M, Nickey BK, R BJ. OK432 Versus Doxycycline for Treatment of Macrocystic Lymphatic Malformations. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 2014; 123(2).
46. Joanna HT, Huy MD, Viraat P, Kristen WY, Joyce MC, Teng M. Sclerotherapy for lymphatic malformations of the head and neck in the pediatric population. *NeuroIntervent Surg*. 2016; 1(5).
47. Mark S, Zimmerman , Burke DK. Immunotherapy of Lymphatic Malformations. *The American Laryngological Rhinological and Otological Society*. 2009.
48. Gilony D, Schwartz M, Sphiltzer T, Feinmesser. Treatment of lymphatic malformations: a more conservative approach. *Journal of pediatric surgery*. 2012; 47.
49. Jing M, Ruan B, Fan. Diagnosis and surgical treatment of cervical macrocystic lymphatic malformations in infants. *Experimental and therapeutic medicine*. 2017; 14(1293).
50. Bajaj Y, Hewitt R, Ifeacho S, Hartley J. Surgical excision as primary treatment modality for extensive cervicofacial lymphatic malformations in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011; 75(673-677).
51. Gilony D, Schwartz M, Sphiltzer T, Feinmesser R. Treatment of lymphatic malformations: a more conservative approach. *Journal of pediatric surgery*. 2012; 47(1837-1842).
52. Triana P, Dore M, Nuñez CV, Cervantes M, Vilanova SA, Ferrero MM, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Anomalies Eur J Pediatric Surg*. 2016.
53. Wang S, Zhang J, Wentong G, Liu Y, Guo Y, Wang N, et al. Efficacy and safety of oral sildenafil in treatment of pediatric head and neck lymphatic malformations. *Acta Oto Laryngological*. 2017.
54. Danial C, Andrea LT. An open-label study to evaluate sildenafil for the treatment of lymphatic malformations. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 6.
55. Chen WI, Huang QC. Percutaneous sclerotherapy of massive macrocystic lymphatic of the face and neck using fibrin glue with Ok 432 and Bleomycin. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011; 40(572-576).

56. Yang X, Yun B, Xiao XL. Management of periorbital microcystic lymphatic malformation with blepharoptosis: Surgical treatment combined with intralesional Bleomycin Injection. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015; 50(1393-1397).
57. Ghaffarpour N, Mezas BC, Wester T. Surgical excision is the treatment of choice for cervical lymphatic malformations with mediastinal expansion. *Journal of Pediatric Surgery*. 2018; 53(1820-1824).
58. Oosthuizen J, Burns P, Russell JD. Lymphatic malformations: a proposed management algorithm. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010; 74(398-403).
59. Gilony D, Schwarz M, Sphiltzer T, Feinmesser. Treatment of lymphatic malformations: a more conservative approach. *Journal of Pediatric Surgery*. 2012; 47(1837-1842).

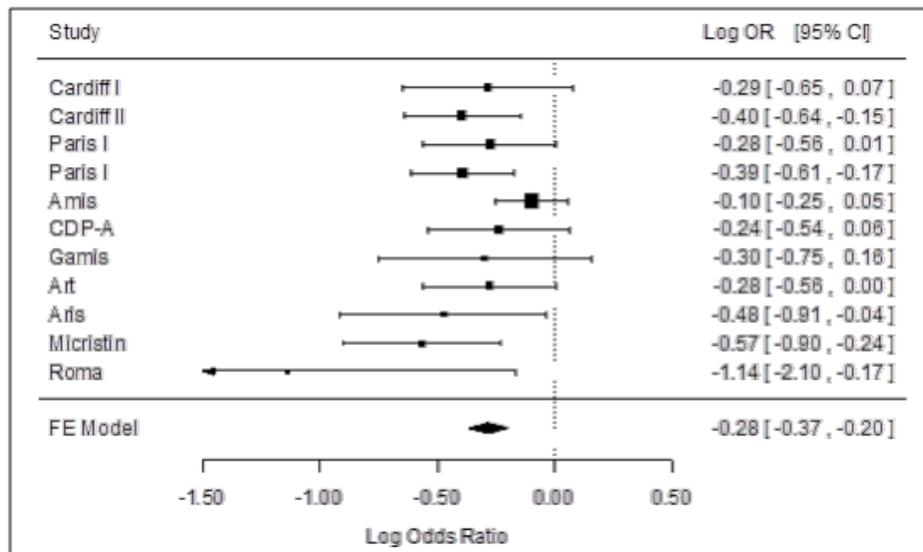
ANEXOS



Anexo 1



Anexo 2 In utero ultrasound images demonstrating (A) nuchal thickening, (B) dorsal lymphatic malformation, and (C) ventral lymphatic malformation.



Anexo 3